



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM VAKALARININ TANI ANINDAKİ KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ

Dr. AYSAN TAGHIYEVA

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ

İSTANBUL – 2023

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM VAKALARININ TANI
ANINDAKİ KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

İÇ HASTALIKLARI UZMANLIK TEZİ
Dr. AYSAN TAGHIYEVA

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali İbrahim HATEMİ
İSTANBUL – 2023

ÖN SÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini aktararak bana rehberlik eden her zaman desteğiyle yanımda olan değerli tez danışman hocam Prof. Dr. Ali İbrahim Hatemi'ye, çalışmamda bilgi ve deneyimlerini paylaşan ve katkılarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Abdullah Sonsuz hocama, destekleriyle daim yanımızda olan İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Ahmet Merih Dobrucalı başta olmakla tüm değerli hocalarıma, öğretim üyelerine, uzmanlara teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan zevk ve mutluluk duyduğum canım eşkidemlerime, tüm asistan arkadaşlarıma, tüm hemşire ve personel arkadaşlara, bu zorlu süreci kolaylaştıran hem ev, hem iş arkadaşım olan Narmin Hüseyinzada başta olmakla sevgi ve ilgilerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca desteklerini hissettiğim çok sevdiğim anneme, babama, abime ve ailem kadar yakınlarıma sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi borç bilirim.

Dr.Aysan TAGHIYEVA

Istanbul-2023

İÇİNDEKİLER

SİMGE VE KISALTMALAR	i
TABLOLAR DİZİNİ	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
ETİK KURUL ONAYI	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi	2
2.1.1. Global İnsidans	2
2.1.2. Irk ve Etnisite	3
2.1.3. Cinsiyet	4
2.1.4. Yaş	4
2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı	5
2.2.1. HBV İnfeksiyonu	7
2.2.2. Hepatit C Virüs İnfeksiyonu	8
2.2.3. Alkol	9
2.2.4. Aflatoksin maruziyeti	10
2.2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	10
2.2.6. Diyabetes Mellitus	11
2.2.7. Obezite	11
2.2.8. Sigara	12
2.2.9. Oral kontraseptif	12
2.2.10. Diyet	13
2.2.11. Kalıtsal hastalıklar	13
2.3. Tanı	14
2.3.1.Serum Markerlarının Rolü	14

2.3.2. Tanıda Görüntülemenin Rolü	16
2.3.3 Tanıda Biyopsinin Rolü	17
2.3.4. LI-RADS Sınıflaması.....	18
2.3.5.Tanısai Değerlendirme.....	20
2.4. Tarama	21
2.5. Klinik	22
2.6. Evreleme	23
2.6.1. TNM Evreleme Sistemi.....	24
2.6.2. Okuda Evreleme Sistemi	25
2.6.3. BCLC Evreleme Sistemi.....	26
2.6.4. Child-Pugh sınıflaması.....	27
2.6.5. CLIP Skorlama Sistemi.....	28
2.7. Doğal Seyir ve Prognoz	29
2.8. Tedavi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
İstatiksel yöntemler.....	33
4. BULGULAR.....	34
5. TARTIŞMA	56
SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	68
KAYNAKLAR	69
ÖZGEÇMİŞ.....	80
İNTİHAL TARAMA RAPORU	81

SİMGE VE KISALTMALAR

AASLD :	Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
AFP :	Alfafetoprotein
ALT :	Alanin amino transferaz
AST :	Aspartat amino transferaz
BCLC :	Barselona klinik kanser evreleme sistemi (Barcelona Clinical Cancer system) Staging
BT :	Bilgisayarlı Tomografi
EASLD :	Avrupa Karaciğer Hastalıkları Çalışma Grubu
DM :	Diyabetes Mellitus
HBsAG :	Hepatit B yüzey antijeni
HBeAG :	Hepatit B e antijeni
HBV :	Hepatit B virüsü
HCV :	Hepatit C virüsü
HDV :	Hepatit D virüsü
HSK :	Hepatosellüler Karsinom
INR :	Uluslar arası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio)
Lİ-RADS :	Liver İmaging-Reporting and Data System
MELD :	Son dönem karaciğer hastalığı için model skoru (Model for End Stage Liver Disease)
MRG :	Manyetik Rezonans Görüntüleme

NASH : Non Alkolik Steatohepatit

NAYKH: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

OKS : Oral Kontraseptif

PTZ : Protrombin zamanı

PBS : Primer Biliyer Siroz

USG : Ultrasonografi

TAKE : Transarteryal Kemoembolizasyon

TARE : Transarteryal Radyoembolizasyon

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. HSK için risk faktörleri

Tablo 2. HSK'nın coğrafi dağılıma göre risk faktörleri

Tablo 3. HCV ile enfekte hastalarda HSK riskini artıran faktörler

Tablo 4. HSK için yüksek risk grupları

Tablo 5. HSK'da en sık görülen semptom ve fizik müayene bulguları

Tablo 6. TNM evreleme sistemi

Tablo 7. Okuda evreleme sistemi

Tablo 8. BCLC evreleme sistemi

Tablo 9. ECOG performans durumu

Tablo 10. Child-Pug sınıflaması

Tablo 11. CLIP skora sistemi

Tablo 12. Cinsiyetlere Göre Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Tablo 13. Cinsiyete ve Tanı Yaşına Göre Etiyolojilerin Karşılaştırılması

Tablo 14. Nodül Sayılarına Göre MR Bulgu Boyutlarının Dağılımı

Tablo 15. Uzak Organ Metastazı ile Ekstrahepatik Yayılım ve Vasküler Tutulum İlişkisi

Tablo 16. Nodül Sayısına Göre Ekstra Hepatik Yayılım , Uzak Organ Metastazı ve Vasküler Tutulum Varlıklarının Tümör Boyutunun Karşılaştırması

Tablo 17. Etiyolojilere Göre Tümör Yerleşim Yeri, Vasküler Tutulum Karşılaştırılması

Tablo 18. Etiyolojilere Göre AFP, Tümör Boyutu, Karşılaştırılması

Tablo 19. Etiyolojisi Kriptojenik ve Bilinmeyen Grupun Tümör Boyut Grupları ile Karşılaştırılması

Tablo 20. Tumor Boyutuna G6re Ekstrahepatik Yayılım, Uzak Organ Metastazı Karşılaştırılması

Tablo 21. Siroz Olma Durumuna G6re Karşılaştırmalar

Tablo 22. HBV İlişkili HSK Vakalarının Seroloji Dağılımı

Tablo 23. Klinik Olarak D6zenli Takiplerde HSK Saptanma Durumlarına G6re Ekstra Tumor Boyutu TNM, Okuda ve Milan Evreleme Durumlarının Karşılaştırması

Tablo 24. AFP Gruplarına G6re Evre Karşılaştırmaları



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: HSK'nın Dünya Geneline Görülme Sıklıkları

Şekil 2: EASL-2018 Kılavuzundaki Tanı Algoritması

Şekil 3: BCLC Evreleme Sistemi ve Tedavi Algoritması

Şekil 4: Hepatosellüler Karsinomu Yönetmek için BCLC Tedavi Stratejisi 2022 Güncellenmesi

Şekil 5. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Şekil 6. HSK'nın Etiyolojik Sınıflaması

Şekil 7. HSK'ya Eşlik Eden Hastalıklar

Şekil 8. Tanı Konulma Şekli

Şekil 9. HSK Tutulum Şekli

Şekil 10. Nodül Sayısına Göre Dağılım

Şekil 11. Tümör Boyutu Dağılımı

Şekil 12. AFP Grup Dağılımı

Şekil 13. HSK Yayılım

Şekil 14. Kriptojenik ve Bilinmeyen Grupun Tümör Boyut Grupları ile Karşılaştırılması

Şekil 15. Tümör Boyutu AFP Grup Karşılaştırılması

Şekil 16. AFP Gruplarına Göre MR Bulgu Boyutlarının Dağılımı

Şekil 17. HSK'lı Hastalarda Karaciğer Parankiminin Durumu

Şekil 18. Siroz Durumuna Göre Ortalama Tümör Boyutu

Şekil 19. Siroz Durumuna Göre Tanı Yaşları

Şekil 20. Sirozlu Hastalarda CHILD Evrelemesi

Şekil 21. Sirozlu Hastalarda Özefagus Varisi Dağılımı

Şekil 22. Siroz Kompanse/Dekompanse Dağılımı ve Dekompansasyon Bulguları

Şekil 23. Klinik Olarak Düzenli Takibi Olan ve Olmayanlarda Tümör Boyutu Karşılaştırılması

Şekil 24. Klinik Olarak Düzenli Takibi Olan ve Olmayanlarda TNM Evre Karşılaştırılması

Şekil 25. TNM Evre ve AFP Grup Karşılaştırmaları



ETİK KURUL ONAYI

ÖZET

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM VAKALARININ TANI ANINDAKİ KLİNİK VE RADYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Amaç: Bu çalışmada Hepatosellüler Karsinom (HSK) tanılı hastaların demografik, etiyolojik ve tanı anındaki klinik ve radyolojik özelliklerini belirlemek, hastalığı etkileyen faktörlerin ortaya konulmasını amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif veri analizine dayanan çalışma 2011 – 2022 yılları arasındaki gastroenterohepatoloji polikliniğinde HSK tanısı alan hasta dosyalarının taranması ve İstanbul Üniversitesi Hastaneler Otomasyon Sistemi'nde (İSHOP) kayıtlı verilerinin incelenmesi ile gerçekleştirildi. 129 hastanın dosyalarda not edilmiş demografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, görüntüleme bulguları, biyopsi ve endoskopi sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 129 HSK'lı hastadan 102'si erkek,27'si kadındı.Ortalama tanı yaşı $64,07 \pm 10,36$ bulundu. HBV %50.4 oranında en sık,HCV ise ikinci en sık etiyolojik etken olarak saptandı. Hastaların %85.3'ü tanı anında sirotikdi. Ortalama tümör boyutu $55,45 \pm 38,06$ olarak hesaplandı. Hastaların %28.8'de damar tutulumu, %24.8'de ekstrahepatik yayılım ve %5.4'de uzak organ metastazı tespit edildi. %24.8 hastada AFP değeri 400 ng/ml üzeri saptandı. Klinik olarak düzenli takibi olan hastaların TNM evre 2 ve 3 saptanma oranları %18, düzenli takibi olmayan hastaların ise %56 oranında bulundu.Nonsirotik HSK hastalarının ortalama tümör boyutu $8,33 \pm 5,14$ cm, sirotik HSK hastalarının ortalama tümör boyutu $5,06 \pm 3,32$ cm olarak saptandı.

Sonuç: Hastaların ileri yaşta tanı aldıkları ve erkek cinsiyetin baskın olduğu bulundu.Kadınların erkeklerden daha geç yaşta tanı aldıkları görüldü. HSK'nın büyük çoğunluğunun siroz zemininde geliştiği etiyolojisinde viral etkenlerin özellikle en sık HBV, ikinci sıklıkla HCV'nin rol aldığı tespit edildi. Çalışmamızda hastaların ileri evrede tanı aldıkları, düzenli takip altında olan hastaların diğerlerine göre daha küçük tümör

boyutu ve daha erken evrede tanı aldıkları gösterildi. Nonsirotik hastaların tanı anında daha büyük tümör boyutlarına sahip oldukları gösterildi.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom,etiyojoloji



ABSTRACT

Clinical and radiological characteristics of patients diagnosed with hepatocellular carcinoma at the time of diagnosis

Aim: In this study, we aimed to determine the demographic, etiological and clinical and radiological characteristics of patients diagnosed with Hepatocellular Carcinoma and to reveal the factors affecting the disease.

Material and method: The study, based on retrospective data analysis, was carried out by scanning the files of patients diagnosed with HCC in the gastroenterohepatology outpatient clinic between 2011 and 2022 and examining the data registered in ISHOP. Demographic characteristics, clinical findings, laboratory values, imaging findings, biopsy and endoscopy results noted in the files of 129 patients were retrospectively examined.

Results: Of the 129 patients with HCC included in the study, 102 were male and 27 were female. The average age at diagnosis was 64.07 ± 10.36 . HBV was found to be the most common etiological factor with a rate of 50.4%, and HCV was found to be the second most common etiological factor. 85.3% of the patients were cirrhotic at the time of diagnosis. The average tumor size was calculated as 55.45 ± 38.06 . Vascular involvement was detected in 28.8% of the patients, extrahepatic spread was detected in 24.8%, and distant organ metastasis was detected in 5.4%. AFP value was found to be above 400 ng/ml in 24.8% of the patients. TNM stage 2 and 3 detection rates were found to be 18% in patients with regular clinical follow-up, and 56% in patients without regular follow-up. The average tumor size of noncirrhotic HCC patients was 8.33 ± 5.14 cm, and the average tumor size of cirrhotic HCC patients was 5.06 ± 3.32 cm.

Conclusion: It was found that the patients were diagnosed at an older age and the male gender was dominant. It was observed that women were diagnosed at a later age than men.

It has been determined that the majority of HCC develops on the basis of cirrhosis and that viral factors, especially HBV, are the most common, and HCV is the second most frequently. In our study, it was shown that patients were diagnosed at an advanced stage, and patients under regular follow-up had smaller tumor sizes and were diagnosed at an earlier stage compared to others. Noncirrhotic patients have been shown to have larger tumor sizes at diagnosis.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, etiology



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Primer karaciğer kanserleri, yılda yaklaşık 800.000 den fazla yeni vaka ile dünya çapında en yaygın altıncı kanser ve ek olarak, kansere bağlı ölümlerin üçüncü en yaygın nedenidir. Hepatosellüler karsinom (HSK) primer karaciğer kanserlerinin %90'nı oluşturmaktadır (1). HSK gelişimi için en önemli risk faktörü karaciğer sirozudur. Diğer başlıca risk faktörleri, hepatit B virüsü (HBV) ve/veya hepatit C virüsü (HCV) nedeniyle kronik karaciğer hastalığı, alkolik karaciğer hastalığı, alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NASH), steatohepatit, aflatoksin alımıdır. HSK insidansı dünya üzerinde farklılıklar göstermektedir. Batı ülkelerinde, NASH ile ilişkili HSK vakalarının sayısı artmaktadır. HBV evrensel aşılamanın geniş çapta uygulanması ve HBV ve HCV enfeksiyonlarına karşı etkili tedavilerin geliştirilmesi nedeniyle HBV veya HCV ile ilişkili vakaların sayısı gittikçe azalmaktadır (2). Erkeklerin prevalansı kadınlardan 2 ile 4 kat daha fazla olup cinsiyet oranı coğrafi bölgeye bağlı olarak değişir.(3)

Hepatosellüler karsinom kötü prognozlu bir kanser türü olup,erken tanı ve uygun tedavi şeklinin seçilmesi uzun sağkalım süreleri için en önemli faktördür. HSK da tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler olmasına rağmen, çoğu hasta geç evrede tanı aldığı için bu şanstı yararlanamamaktadır. Bu çalışmanın amacı 2011-2022 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde takipli Hepatosellüler Karsinom tanısı alan hastaların demografik, etiyolojik ve tanı anındaki klinik ve radyolojik özelliklerini belirlenmesi, hastalığın tanısını etkileyen faktörlerin incelenmesidir.

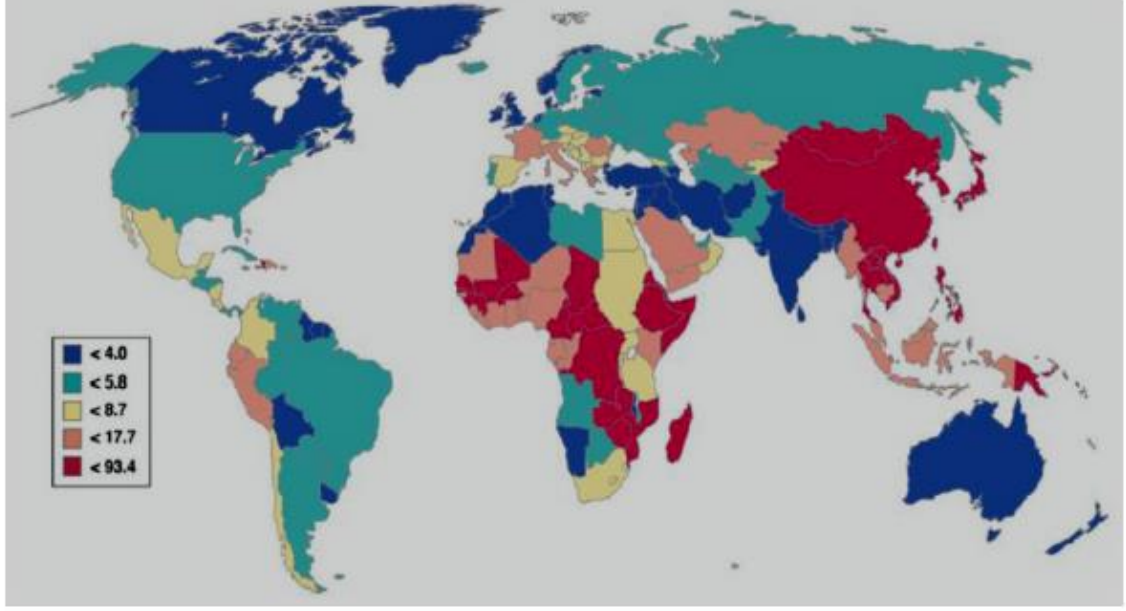
2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi

Hepatosellüler karsinom primer karaciğer kanserlerinin %75-90'ını oluşturur. Dünya genelinde görülme sıklığı bakımından altıncı ve kansere bağlı ölüm sıklığında üçüncü sırayı alarak, yılda 800.000'den fazla kişinin ölümüne yol açar (4). HSK'ya bağlı 1 yılda ölenlerin sayısı neredeyse HSK'nın yıllık insidansına eşittir. Bu da HSK'nın agresif bir kanser olmasından ve yüksek fatalitesinden kaynaklanmaktadır. HSK insidansı coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir.

2.1.1. Global İnsidans

HSK dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez (Şekil 1). (5) HSK'nın genel insidansı, muhtemelen hepatit virüsünün prevalansındaki değişkenlik ve çevresel faktörler nedeniyle heterojendir. HSK vakalarının yaklaşık %80'i, bu bölgelerde kronik hepatit B virüsü taşıyıcılarının benzer yüksek prevalans paternini takiben Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da görülürken Tayland, Endonezya, Jamaika, Haiti, Yeni Zelanda ve Alaska, orta dereceli vaka bölgelerine girer; Japonya, Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa'nın çoğu, Avustralya (yılda 100.000 popülasyonda 3'ten az vaka rapor edilen) düşük insidans bölgelerini oluşturur (1, 6) .



Şekil 1. HSK'nın Dünya Geneline Görülme Sıklıkları (100.000 kişide)

- 1-Yüksek insidans bölgesi: Sahra altı 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

(5)

HSK insidansının Şekil 1'de yüksek olduğu bazı ülkelerde giderek düşmekte olduğu görülmüştür. Japonya'daki insidans, HCV popülasyonlarında önemli bir azalma ile büyük ölçüde düştü. Ek olarak 1978 ile 1997 arasında Hong Kong ve Şangay'daki Çinli popülasyon arasında ve Singapur'da belirgin olarak düşüş göstermiştir (7, 8). HSK'nın yüksek oranda görüldüğü Asya ülkelerinde tüm yenidoğanların HBV'e karşı aşılması insidanstaki düşüşün en önemli nedenlerindedir. (9).

Dünyanın her yerinde, HSK erkeklerde kadınlara göre iki ila üç kat daha sık görülür ve yüksek insidans bölgelerinde daha fazla eşitsizlik vardır.

2.1.2. Irk ve Etnisite

HSK insidansı aynı bölgede yaşayan değişik popülasyonlarda farklılık gösterebilmektedir. Etnik gruplar arasındaki farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine ve çevresel patojenlere maruziyetteki bölgesel farklılıklardan kaynaklanmaktadır.

2.1.3. Cinsiyet

Neredeyse bütün populasyonlarda, karaciğer kanser oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranları 2/1 ve 4/1 arasında değişmektedir. Bu oran arasındaki en büyük farklılık HSK yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4:1). Erkeklerde HSK'nın daha sık görülmesinin en önemli sebebi cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Bu durum erkeklerin daha fazla HBV ve HCV ile enfekte olma eğilimlerinin yüksek olması, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları ile açıklanabilir. Deneylerde erkek farelerde 2-8 kat daha fazla HSK gelişiminin görülmesi, cinsiyete özgü risk faktörlerine maruz kalma dışında androjenlerin de bu olaya katkısının olduğunu düşündürür (10). Bununla birlikte erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir. Bu konuyla alakalı Tayvan'da yapılan çalışmalarda, HBV ile enfekte erkeklerde artmış testosteron seviyeleri ile HSK arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (11, 12).

Özetle, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların kaynağı olarak hepatit taşıyıcı durumlarındaki farklılıklar, çevresel toksinlere maruz kalma ve/veya interlökin 6'nın inhibisyonu aracılığıyla östrojenin potansiyel olarak koruyucu etkilerinin olması düşünülmektedir (13)

2.1.4. Yaş

HSK'da küresel yaş dağılımı cinsiyet, etyoloji ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir (7). HSK'nın kadınlarda görülme yaşı neredeyse tüm bölgelerde erkeklerden 5 yaş daha fazladır. Düşük riskli populasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) daha ileri yaşlarda (75 yaş ve üzeri) görülürken; Honk Kong, Şanghay gibi yüksek riskli Asya populasyonunda da benzer paternde görülür. Buna karşılık, yüksek riskli Afrika

populasyonlarında (örn, Gambia ve Mali) erkeklerde 60-65 yaşlarda kadınlarda 65-70 yaşlarda pik yaparak düşüŖe geçer. Bu yaŖ gruplarındaki deęiŖiklik sıklıkla populasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona görölme yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bilhassa, HCV taşıyıcıları genellikle yetişkin yaşta bu virüsle karşılaŖırken; HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda enfekte olur (7).

2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı

HSK gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır (Tablo 1). HSK'nın sık risk faktörleri arasında HBV, HCV, alkolik karaciğer hastalığı, AFB1 ve muhtemelen non-alkolik steatohepatit yer alırken herediter hemokromatozis, alfa1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, otoimmün hepatit ve bazı porfiriler nadir nedenler arasında yer alır (14).

<p>1. Kronik hepatitler a. Viral hepatitler (B, C, D) b. Otoimmün hepatitler</p> <p>2. Alkol</p> <p>3. Biliver hastalıklar a. Primer biliver siroz b. Primer sklerozan kolanjit c. Sekonder biliver siroz</p> <p>4. Kalıtsal metabolik hastalıklar a. Hemokromatozis b. Wilson hastalığı c. Alfa-1 antitripsin eksikliği d. Kistik fibrozis e. Glikojen depo hastalıkları f. Galaktozemi g. Herediter tirozinemi h. Herediter fruktozi intoleransı i. Herediter hemorajik telenjektazi j. Abetalipoproteinemi k. Porfiria l. Byler's hastalığı</p>	<p>5. Obezite</p> <p>6. Diyabetes mellitus</p> <p>7. Sistoziyazis</p> <p>8. Mikotoksinler</p> <p>9. İlaç ve toksinler (amiodaron, CCl4)</p> <p>10. Venöz çıkış obstrüksiyonu a. Budd-Chiari sendromu b. Venooklüzif hastalık</p> <p>11. Kalp yetmezliği a. Kronik sağ kalp yetmezliği b. Triküspit yetmezliği</p> <p>12. İntestinal by-pass cerrahisi a. Jejunioleal by-pass b. Gastroplasti</p>
---	--

Tablo 1. HSK için Risk Faktörleri (14)

Bu risk faktörlerinin çoğunun ortak özelliği sirozun eşlik etmesidir (15).Tüm HSK vakalarının neredeyse %50'si HBV enfeksiyonu ile ilişkilidir ve %25'i HCV ile ilişkilidir (16).Bununla birlikte, kronik HBV enfeksiyonu olan hastalar, siroz olmasa bile HSK için risk altında olduğu bilinmektedir (17).

Ek olarak major risk faktörleri bölgesel olarak da değişkenlik gösterir. Bir çok bölgeden HBV enfeksiyonu dominant risk faktörüdür. Avrupa, Japonya, Latin Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde HSK'nın başlıca nedeni, hepatit C virüsü enfeksiyonunun neden olduğu sirozdur (18, 19) (Tablo 2)

Batı ülkelerinde, NASH ile ilişkili HSK vakalarının sayısı artmakta, HBV evrensel aşılamanın geniş çapta uygulanması ve HBV ve HCV enfeksiyonlarına karşı etkili tedavilerin getirilmesi nedeniyle HBV veya HCV ile ilişkili vakaların sayısı azalmaktadır ancak alkolle ilgili vakalarınki büyük ölçüde değişmeden kalmıştır (2).

	Alkol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Diğer (%)
Avrupa				
Batı	32	13	44	10
Merkez	46	15	29	10
Doğu	53	15	24	8
Amerika				
Kuzey	37	9	31	23
Latin	23	45	12	20
Asya				
Doğu	32	41	9	18
Asya-Pasifik	18	22	55	6
Güney Doğu	31	26	22	21
Afrika				
Kuzey -Ortadoğu	13	27	44	16
Güney (Sahra Altı)	0	29	20	11

Tablo 2. HSK'nın coğrafi dağılıma göre risk faktörleri (18, 19)

2.2.1. HBV İnfeksiyonu

Kronik hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, HSK'nın en yaygın nedenidir. Dünya çapında HSK vakalarının en az %50'sinden sorumludur. Dünya genelinde yaklaşık 350 milyon kişi kronik olarak HBV ile enfektedir (20). Siroza neden olmasının yanı sıra, Hepatit B virüsünün kendisi de HSK gelişiminde önemli bir rol oynar (21). Hem dolaylı hem de doğrudan mekanizmalar, HBV tarafından HSK onkogenezinde rol oynar.

DNA'sını hepatik hücrelere entegre edebilen, mutajenik bir ajan olarak hareket edebilen ve ikincil kromozomal yeniden düzenlemeye ve artan genomik instabiliteye neden olan bir virüstür ve böylelikle onkogenlerin aktivasyonuna neden olabileceğini gösterilmiştir (19, 22).

HSK riskini artıran HBV faktörleri uzun süreli enfeksiyon, yüksek düzeyde HBV replikasyonu, HBV C genotipi, HBV entegrasyonu, spesifik HBV mutantları ve HBV kodlu onkoproteinlerden (örneğin, HBx ve kesik preS2/S proteinleri) oluşmaktadır (20).

Ek olarak, erkek cinsiyet, ileri yaş, ailede HSK öyküsü olması, alkol veya tütün kullanımı gibi çoklu konak faktörleri, HCV, HDV veya HIV ile koenfeksiyonları da HBV ile ilişkili HSK riskini artırır (23, 24). Tüm bu nedenlerle, siroz kanıtı olmayan kronik hepatit B taşıyıcıları da karaciğer kanseri geliştirebilir (25). HBV ile enfekte olan hastalarda, enfekte olmayanlara kıyasla HSK gelişme riski neredeyse 100 kat daha fazladır(26). HSK gelişimi ile ilgili en önemli risk faktörü HBV viral yüküdür ve oral antivirallerle dolaşımda saptanamayan HBV virüsünün HSK gelişme insidansını azalttığı gösterilmiştir (27). HBV ile ilişkili HSK insidansını azaltmak için diğer bir yol, HBV enfeksiyonuna karşı aşılama (28). En iyi örnek olarak Tayvanda yenidoğan aşılama başlangıcından 30 yıl sonra HBV taşıyıcılık oranlarının %10-17'den %0.7-1.7'ye düştüğü ve HSK oranlarının %80 azaldığı gösterilmiştir(29, 30).

2.2.2. Hepatit C Virüs İnfeksiyonu

HCV insanlarda kronik ve kalıcı enfeksiyona sebep olan, hepatotropik özellik gösteren Flaviviridae ailesinden bir RNA virüsüdür (31). Genellikle transfüzyon ilişkili ve parenteral yolla bulaşır. Dünyada 180 milyondan fazla insan HCV ile enfektedir ve büyük oranı (%80) kronikleşir. Kronik HCV enfeksiyonu, karaciğerde metabolik bozukluklar, steatoz, siroz ve HSK'ı içeren çok aşamalı değişikliklere neden olur. Fakat bu sürecin başlaması ve hastalığın fibroze ilerlemesi genellikle uzun sürmektedir (32).

Kronik HCV enfeksiyonu HSK gelişimi için major risk faktörlerinden biridir,yaklaşık %30'u ile ilişkili görünmektedir(33) Avrupa, Japonya, Latin Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde HSK'nın başlıca nedeni, hepatit C virüsü enfeksiyonunun neden olduğu sirozdur ve yıllık insidans %2 ila %8 arasında değişmektedir (19, 34).

HCV, HSK geliştirme riskini neredeyse 10-20 kat artırır (35) Siroz, HSK gelişimi için en önemli ana risk faktörüdür. Sirozlu HCV hastasında HSK geliştirme riski yılda yüzde 1 ila 4 arasında değiştiği tahmin edilmektedir(36). Bu risk, aşırı alkol alımı, HBV koenfeksiyonu, diabetes mellitus, ileri yaş, Afro-Amerikan ırkı ve sigara ile kombinasyon halinde daha da artmaktadır.(37) (tablo 3).

İleri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon)

Erkek cinsiyet

Ağır alkol alımı (>50gr/gün)

Diyabet

Obezite

HBV veya HIV ile koenfeksiyon

Tablo 3. HCV ile enfekte hastalarda HSK riskini artıran faktörler (37)

HCV enfeksiyonu uzun yıllar asemptomatik kalır, tarama ile erken teşhis ve tedavi HCV ile ilişkili siroz insidansını ve HSK gelişme riskini azaltmak için çok önemlidir. HSK gelişimini azaltan ana faktör, antiviral tedavi ile elde edilen sürekli virolojik yanıtıdır (SVR) . Doğrudan etkili antiviral tedaviyle ilgili birkaç büyük çalışmaların meta-analizleri, HSK riski tamamen ortadan kalkmadığı SVR'ye ulaşan kişilerde %50-80 oranında azaldığını göstermiştir (38-40). SVR ile HSK riski azalırken, özellikle sirozu olan kişilerde risk tamamen bitmez. Örneğin, SVR'ye ulaşan bir hasta kohortunda riskin %76 azaldığı ve yıllık HSK insidansının %0,9-2.2 olduğu ve sirozla birlikte görüldüğü bildirilmiştir (41). Bu kohortun daha uzun takibi, kümülatif 1, 2 ve 3 yıllık HSK risklerinin sırasıyla %1,1, %1,9 ve %2,8 olduğu bildirilmiştir. SVR'ye ulaşan hastalar arasında, alkol kullanımı, ileri yaş, HCV genotip 3 enfeksiyonu ve yüksek hepatik fibrozis belirteçleri eşlik edenlerde HSK riski daha yüksektir (42).

2.2.3. Alkol

50-80 gr/günden fazlalık alkol alımı ağır alkol alımı olarak tanımlanmıştır ve HSK riskini artırdığı bilinmektedir (43, 44). Karsinojenik etkisinden ziyade kronik karaciğer ve siroz gelişimini neden olarak HSK riskinde %16 artışa neden olmaktadır(45, 46). Ancak eşik doz ve kullanım süresi belirsizdir. Aynı zamanda düşük tüketim düzeylerinin etkisi tam olarak araştırılmamıştır. Medyan takip süresi 29 ay olan ve biyopsi ile doğrulanmış alkolik sirozu olan 652 hastadan oluşan bir kohort çalışmasında, 43 hastada (%7) HSK gelişti ve tahmini yıllık insidans %2.9 idi (47).

Ayrıca, alkolün HSK riski ile ilişkisi kadınlarda erkeklerden daha güçlü olabilir. Bunun nedeni alkol dehidrojenaz aktivitesindeki farklılıklar veya kadınlar arasında alkol ile siroz arasındaki daha güçlü ilişkiden kaynaklanabilir (48, 49). Aşırı alkol alımı inceleyen bir çalışmanın metaanalizinde kadınlarda bu risk 4 katdan fazla artmışken, erkeklerde sadece %59'luk bir risk artışı olmuştur (45). Aşırı alkol kullanımı ve alkolik siroz eğilimleri ülkeler arasında farklılık göstermektedir. ABD'de dikkate değer bir artış bildirilmiştir (50).

2.2.4. Aflatoksin maruziyeti

Aflatoksin pirinç, mısır, soya fasulyesi ve yer fıstığı gibi depolanmış gıdaları kontamine eden *Aspergillus* ailesinden mantarlar tarafından üretilen bir mikotoksindir. Dünyanın bazı bölgelerinde, özellikle sıcak ve nemli bölgelere sahip ülkelerde (Asya ve Afrika gibi), HSK'nın majör risk faktörleridir (51). Aflatoksine kronik maruz kalma, hepatik hücrelerin DNA'sına zarar vermesi ve p53 tümör baskılayıcı genin mutasyonuna neden olması sebebiyle HSK riskini artırmaktadır(52).

AFB 1 biyobelirteçlerinin geliştirilmesi, HSK ile AFB 1 arasında kesin bağlantı kurulmasına ve IARC'nin AFB 1'i insanlar için 1. grup kanserojen olarak sınıflandırmasına yol açtı (53).

AFB 1, kronik HBV enfeksiyonu ile birlikte ortaya çıktığında özellikle kanserojendir. 2012'de yapılan bir meta-analiz sonucuna göre AFB 1'in HSK riskini tek başına 6 kat, HBV riskini tek başına 11 kat ve iki faktörün birlikte 54 kat artırdığı bildirilmiştir (54). AFB 1 ve HBV'nin birlikte görüldüğü bölgelerde sinerjistik etkiyi ortadan kaldırmak için HBV'ye karşı aşılama yapmak HSK riskini azaltmanın en etkili yoludur.

2.2.5. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAFLD) (ve özellikle non-alkolik steatohepatit [NASH] ile ilişkili sirozun), HSK riskini artırdığı ve özellikle Batı ülkelerinde giderek yaygınlaşan bir risk faktörü olduğu bilinmektedir (55-57). ABD'li yetişkinler arasında genel NAYKH yaygınlığı %32,8'dir, ancak yaygınlık cinsiyete ve ırk/etnisiteye göre değişkenlik gösterir (58). NAFLD'li kişiler arasında %20-30'unun alkolsüz steatohepatite

(NASH), %10-20'sinin ise siroza ilerlediği tahmin edilmektedir (59, 60). NASH sirozlu hastalarda HSK'nın tahmini yıllık insidansı yaklaşık %1 ila 2 arasındadır (61). Birkaç kohort çalışma NAYKH olan ancak sirozu olmayan hastalarda HSK meydana geldiğini gösterse de, siroz yokluğunda HSK insidansı düşük saptanmıştır (62-64). Bu hastalarda HSK insidansı her 100 kişi-yılı takipte 0.008 idi (62).

2.2.6. Diyabetes Mellitus

Epidemiyolojik çalışmalar, diyabetes mellitus ve HSK arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu düşündürmektedir (65-69)

Yeni tanı konmuş diyabeti olan 19.349 hasta ve diyabeti olmayan 77.396 hasta dahil edilen bir çalışmada HSK insidansı, diyabeti olmayanlarda 10.000 kişi- yılda 10.4 saptanırken, diyabetli hastalarda 10.000 kişi-yılda 21 saptandı.(68).

Farklı popülasyonlarda yapılan araştırmalar, diyabetin HSK riskini 2-3 kat artırdığını ve erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla risk olduğunu bildirmiştir(70). Daha uzun süreli diyabet varlığı riskdeki artışla ilişkilendirilebilir, ancak diyabetin şiddeti veya kan şekeri kontrolü ile HSK riski arasındaki ilişki net değildir (67). Tip 2 diyabetin metformin ile tedavisinin HSK riskini azalttığı, bunun aksine insülin veya sülfonilüre kullanımının ise riski artırdığı gözlemlenmiştir (71-73)

Aynı zamanda diyabet ve HSK arasındaki ilişkiler dikkatle incelenmelidir. Çoğu durumda, glikoz intoleransının başlangıcı siroz gelişiminden kaynaklanması nedeniyle diyabetes mellitus tanısı, HSK riskini artıran siroz için bir etken olabilir. Ek olarak, diyabetli birçok hasta aynı zamanda artmış HSK riski ile ilişkilendirilen NAYKH'ye de sahiptir.

2.2.7. Obezite

Obezite bağımsız olarak HSK ile ilişkilendirilirken, NAYKH olan hastalarda obezite ve diyabetes mellitus sıklıkla birlikte bulunmaktadır (74, 75) 11 kohort çalışmasının meta-analizine göre HSK riski obezitesi olan hastalarda normal kilolulara kıyasla daha yüksektir (76).

Bazı çalışmalar ayrıca erken yaşlarda mevcut olan obezitenin de etkisi olduğunu göstermektedir. Danimarka'da yapılan bir araştırma, 7 veya 13 yaşlarında vücut kitle indeksi (VKİ) z-skorundaki bir birimlik artışın karaciğer kanseri riskinde %20-30 artışla ilişkili olduğunu (77), ABD ve İsveç'ten yapılan araştırmalar erken erişkinlik döneminde obezitenin riski 2 ila 3 kat artırdığını öne sürmüştür (78-80). VKİ, obezitenin bazı önemli unsurlarını gözden kaçırabilir. Bu nedenle abdominal ve gluteofemoral adipozite ölçüleri olarak bel ve kalça çevresi incelenerek çalışmalar yapılmıştır. Avrupa ve ABD'deki kohort çalışmaları, yüksek bel çevresine sahip kişilerde 2 kat artmış HSK riskine sahip olduğu saptanmıştır ve bu risk, VKİ veya kalça çevresi için düzeltme yapıldıktan sonra değişmeden kalmıştır (81, 82). Ayrıca, çalışmalardan birinde göbek çevresinin fazla olmasının BMI'si $18.5 \leq 25$ kg/m² olan kişilerde bile artmış HSK riski ile ilişkilendirildi, ancak aşırı gluteofemoral boyut tek başına risk artışı göstermedi (83).

2.2.8. Sigara

Sigara kullanılması HSK arasındaki ilişkiyi göstermek için 50'den fazla çalışma yapılmış, bazı çalışmalarda risk olarak belirtilmiş, bazı çalışmalarda anlamlı ilişki saptanmamıştır. Risk sigara kullanım süresi ve dozu ile ilişkilendirilmiştir.

Sigarayı bırakmanın üzerinden geçen yıllar arttıkça HSK riskinin azaldığı, sigarayı >30 yıl önce bırakmış kişilerin HSK riskinin hiç sigara içmeyenlere benzer olduğunu gösterilmiştir (84).

2.2.9. Oral kontraseptif

Hepatositlerde nükleer östrojen reseptörleri bulunur ve HSK'da bu reseptörler artış göstermektedir. Östrojenin, proliferasyonu uyararak spontan mutasyon oranlarını artırıp karaciğer neoplazisine neden olabileceği tahmin edilmektedir (85). OKS kullanan kadınlarda yapılan birçok çalışmada, hepatik cell adenoma ve fokal nodüler hiperplazi gibi benign karaciğer tümörlerinin gelişim riskinin arttığı gösterilmiştir (86).

Küçük vaka serilerinde OKS kullanımı; HSK, kolanjiokarsinoma ve hepatoblastoma gibi malign karaciğer tümörleriyle ilişkilendirilmiştir (87). OKS alan kadınlarda malign transformasyon gösteren hepatik adenom vakaları saptanmıştır (86). Hepatik adenoma

olan hastalarda HSK gelişimi %5-18 olarak bildirilmiştir. Yapılan bazı meta-analiz sonuçlarında 5 yıldan kısa süreli OKS alan kadınlarda HSK gelişiminde artış görülmemiş, ancak, uzun süreli kullanan hastalarda riskin 2-20 kat arttırdığı tespit edilmiştir (87). Fakat, artmış HSK riski ile OKS arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar yeterli değildir.

2.2.10. Diyet

HSK etyolojisinde alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü tam belli değildir. Diyetteki antioksidanlar özellikle selenyum ve retinoik asitin hayvanlardaki karaciğer tümörü gelişimini azalttığı saptanmıştır. Tayvanlı erkekler üzerinde yapılan bir kohort çalışmasında, düşük sebze tüketimi HSK riskinde istatistiksel olarak anlamlı artışla ilişkilendirilmiştir ve bu etki kronik HBV taşıyıcıları ve sigara içenlerle sınırlandırılmıştır (88).

Kahvenin karaciğer kanseri riskinin azalttığı bildirilmiştir . Yapılan çalışmalar günde iki fincandan fazla kahvenin %35 daha düşük riskle ilişkili olduğunu bildirmiştir (89). Ayrıca kahvenin daha düşük karaciğer enzim seviyeleri, daha yavaş fibroz ilerlemesi ve daha düşük diyabet riski ile ilişkisi bildirilmiştir. Bununla birlikte, kahvenin olası bir koruyucu etkisinin altında yatan mekanizmalar tam açıklığa kavuşmamıştır. Deneysel kanıtlar, kafeinin yanı sıra diğer birçok kahve bileşeninin (örn. diterpenler) inflamasyonu, fibrozisi, insülin direncini ve onkogenezi azaltmada yararlı etkileri olabileceğini öne sürmektedir (90) .

Yüksek demir alımı artan HSK riski ile ilişkilendirilmiştir (91, 92). Ayrıca, Asya, Avrupa ve ABD'deki prospektif çalışmaların yakın tarihli bir meta-analizi, daha yüksek serum ferritin düzeylerinin neredeyse %50 artmış HSK riski ile ilişkili olduğunu, daha yüksek serum demir düzeylerinin ise 2,5 kat daha fazla risk ile ilişkili olduğunu saptamıştır (91).

2.2.11. Kalıtsal hastalıklar

Birkaç genetik hastalık, HSK gelişimi ile ilişkilendirilmiştir:

Kalitsal hemokromatozis – Veriler, (yani C282Y homozigotları) HSK riskinde artış sağladığını ve sirozlu hastalarda riskin özellikle yüksek olduğunu göstermiştir (93, 94).

Çalışmalar aşırı demir yüklenmesi ve sirozu olan homozigot C282Y mutasyonunu taşıyan erkek hastaların HSK için en fazla risk altında olduğunu göstermiştir (95). Bu nedenle erken teşhis ve flebotomi ile erken tedavi ciddi komplikasyonları, sirozu ve hepatoselüler karsinomu önleyebilir.

Porfiria enzim eksikliğine bağlı olarak artmış HSK riskini ile ilişkilendirilmiştir(96).Alfa 1 antitripsin eksikliği çocuklarda karaciğer hastalığının kalıtsal en sık nedeni olup, yine bu hastalıkta da HSK riskinin arttığı bildirilmiştir.

2.3. Tanı

Erken evre HSK'nın tipik belirtilerinin olmaması nedeniyle, hastaların çoğu orta ve ileri evrede tanı almaktadır (97). Bu nedenle hastaların sadece %30-40'ı cerrahi tedavi için potansiyel adaydır. Tüm tedavi seçeneklerinin mevcut olması için tümörleri ≤ 2 cm boyutundayken tespit edilmelidir. Tümörleri erken evrede saptanan ve tedavi gören hastalarda beş yıllık sağ kalım oranı yüzde 70'den fazladır (98). Sonuç olarak, HSK hastalarının 5 yıllık sağkalım oranını iyileştirmek için yüksek riskli hastaların taranması ve HSK'nın erken teşhisi başlıca önceliklerdir.

Zor olabilen HSK'nın tanısı için bir veya daha fazla görüntüleme yönteminin kullanılmasını gerekmektedir. HSK tanısı anamnez, fizik muayene, serum biyobelirteçleri ve ultrason, MRI ve BT taraması gibi invazif olmayan görüntüleme yöntemleri kullanılarak, aynı zamanda histopatolojik inceleme ile konulabilir.

2.3.1.Serum Markerlarının Rolü

Son yıllarda HSK sürveyansı için faydalı biyobelirteçlerin tanımlanmıştır, fakat düşük duyarlılık ve heterojen özgüllük göstermeleri nedeniyle mevcut serum biyobelirteçleri HSK sürveyansı ve erken teşhisi için kabul görmemiştir. Ancak,prognoz ve tedaviye yanıt amaçları için, bu biyobelirteçlerin yakın gelecekte artan klinik bir rolü olabilir.

Alfa-fetoprotein — HSK için en sık kullanılan belirteçdir ve serum alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonudur. AFP normalde fetal karaciğer ve yolk kesesi tarafından gebelik sırasında üretilen bir glikoproteindir, doğumdan sonra hızla azalır (99). HSK'lı hastalarda serum konsantrasyonu yükselebilir.

İlk başta elli yılı aşkın bir süre önce fare modellerinde ve daha sonra Afrika ve Sibirya popülasyon çalışmalarında HSK için faydalı bir biyobelirteç olarak tanımlandı (100). HSK için bir tarama aracı olarak tanıtılmasından bu yana, faydası sorgulanmaktadır.

20 ng/mL'lik bir AFP değeri klinik pratikte HSK değerlendirilmesi için yaygın olarak kullanılan bir eşiktir (101). Sirozu olan 1800'den fazla hastayı içeren ve 10 ila 20 ng/mL'lik bir AFP değeri kullanan iki çalışmada, AFP'nin HSK tespiti için yaklaşık yüzde 60'lık bir duyarlılığa ve yaklaşık yüzde 80'lik bir özgüllüğe sahip olduğu saptandı (102, 103)

Yüksek AFP seviyeleri HSK'ya özgü değildir (104). Alfa-Fetoprotein'in spesifikliği, akut ve kronik hepatit, intrahepatik kolanjiokarsinom ve embriyojenik tümörler gibi diğer durumlarda yükselmesi nedeniyle zayıflar (100). Özellikle, kronik HCV'li hastalarda yüksek AFP seviyeleri, bu biyobelirteci bu popülasyonda (nekro-enflamatuvar aktivite ile ilişkili) HSK taraması için çelişkili hale getirir. Orta ila şiddetli fibrozisi olan 1000'den fazla HCV+ hastasını içeren HALT-C çalışmasında (105), köprü fibrozu veya sirozu olan hastaların sırasıyla %11'i ve %27'sinin AFP değerleri 20 ng/mL'nin üzerindeydi (106). Fakat sadece altı hastada HSK gelişti ve bunların sadece üçünde AFP değerleri yüksek saptandı (106).

HSK tanısı için tek başına veya serum AFP ile kombinasyon halinde kullanılan serum belirteçleri arasında AFP'nin lens culinaris aglutinin-reaktif fraksiyonu (AFP-L3), des-gama-karboksi protrombin (DCP), Golgi protein 73 (GP73), Glypican-3 (GPC3) ve s. bulunmaktadır. Biyobelirteç kombinasyonlarının kullanımı da erken evre HSK teşhisi açısından umut vaat etmektedir (107).

2.3.2. Tanıda Görüntülemenin Rolü

HSK, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya ultrason (US) ile teşhis edilebilir. Yüksek riskli HSK lar sıklıkla tek başına görüntüleme ile teşhis edilebilir ve biyopsi ihtiyacını ortadan kalkar. Görüntüleme aynı zamanda tümörlerin tiplendirilmesi ve evrenmesinde de katkıda bulunur.

Sirotik hastalık zemininde gelişen HSK tanısında non-invaziv dinamik görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan tipik tanısal bulgular 2001 yılında kılavuzlara girmiştir (108). Kontrastlı görüntüleme yöntemleri vasküler fazları temel alarak lezyon geç arteriyel fazda, portal fazda ve gecikmiş fazda incelenir (109, 110) .Tipik bulgusu arterial fazda hipervaskülerite ve venöz ve/veya geç fazda wash-out (silikleşmesi) göstermesidir (111).

2.3.2.1 Ultrasonografi (USG)

Ultrasonografi (USG), tüm dünyada kronik karaciğer hastalığının takibinde ve kronik hepatit ve sirozu olan hastalarda tarama amaçlı yaygın olarak kullanılır.

HSK'nın USG görünümü nonspesifiktir. Özellikle küçük tümörler rejeneratif ve displastik nodüllerden ayırtedilemeyebilir. Ultrasonun özgüllüğü ve duyarlılığı tümörün boyutuna bağlıdır, 3-5 cm çapındaki tümörleri tespit etme yeteneği %80-95 iken ve çapı 1 cm'den küçük olan tümörlerin %60-80den fazla değil(112, 113). Bu nedenlerle genelde USG ile 3-6 aylık takiplerde lezyon olup olmaması ve var olan lezyondaki değişiklikler takip edilir. Ultrason ile tespit edilen karaciğerdeki şüpheli lezyon, genellikle tanıyı doğrulamak için ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyulur.

2.3.2.2 Bilgisayarlı Tomografi (BT)

Kontrastlı BT HSK tanısında önemli bir yere sahiptir. EASL ve AASLD kılavuzlarında siroz hastalarında 1 cm'den büyük olan ve kontrastlı BT veya manyetik rezonans incelemede tipik görüntüleme özellikleri (arteriyel fazda kontrastlanma, portal veya geç fazda wash out gösteren) bulunan lezyonlarda patolojik inceleme yapılmadan HSK tanısı konulabileceği kabul edilmiştir. Bu tipik görüntü HSK teşhisi için %90 duyarlılığa ve %95 özgüllüğe sahiptir (114, 115)

BT ile HSK tanısı için lezyon başına duyarlılık yüzde 65 ve özgüllük yüzde 96'dır (116) 2 cm'den küçük lezyonlar için duyarlılık yüzde 40'a düşer. 1 cm'den küçük nodüllerin değerlendirilmesi zordur ve bu lezyonlar için genellikle görüntü kılavuzluğunda biyopsi düşünülmelidir (117).

İyotlu kontrast alerjisi, ciddi derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu (yani, tahmini glomerüler filtrasyon hızı [eGFR] <30 mL/dk/1.73m²), BT için göreceli bir kontrendikasyondur. Kontrastlı MRG bu hastalarda alternatif olarak kullanılabilir

2.3.2.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG)

MRG ile daha düşük nefrotoksik kontrast kullanımı ve radyasyon maruziyeti ile HSK teşhisi için net görüntüler elde edilebilir. Hepatosit spesifik kontrast maddelerin kullanımı, godoksetin asit ve diffüzyon görüntüleri ile duyarlılığı artırılabilir (118). Bu nedenle, küçük lezyonlarda tanı oranı artmıştır. Görüntüleme bulguları BT ile benzerlik gösterir, her ikisinin tipik HSK bulgusu arteriyel fazda kontrastlanma ve hızlı washout'dur. Çoğu çalışma BT'ye kıyasla MRG'nin daha yüksek duyarlılığının olduğunu göstermiştir ve özgüllüğü %85 ile %100 arasında değişmektedir. (118, 119). MRG özellikle küçük lezyonlarda BT'den daha iyi performans gösterir (20 mm'den küçük tümörlerde duyarlılık BT ve MRI için sırasıyla %48 ve %62, 20 mm den büyük tümörlerde duyarlılık sırasıyla BT ve MRG için %92 ve %95) (120).

Şiddetli kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (yani, eGFR <30 mL/dak/1,73 m²), bazı gadolinyum kontrast madde türleri kontrendike olduğundan, dikkatli yapılmalı, klinik olarak mümkünse, bu hastalarda HSK için tanısal görüntülemeden kaçınılmalıdır. Bununla birlikte, görüntüleme gerekliyse, profilaktik güvenlik önlemlerine uyarak kontrastlı MRG yapılmalıdır.

2.3.3 Tanıda Biyopsinin Rolü

Neredeyse diğer kanser tiplerinin hemen hepsinde tanı koymada histopatolojik inceleme gereklidir, fakat HSK teşhisi için her zaman biyopsi gerekli değildir. HSK tanısı için karaciğer biyopsisinin sensitivitesi %70-90'dır. 2 cm'den küçük lezyonlarda yanlış

negatif biyopsi oranı yaklaşık %30-40 arasındadır.(121).Bundan dolayı negatif bir biyopsi sonucu hepatosellüler kanser tanısını ekarte etmez. Radyolojik görüntüleme eşliğinde yapılan biyopsilerin sensitivitesi ve spesifitesi daha yüksektir.HSK negatif çıkması durumunda 3-6 ay ara ile hastalar yakından radyolojik olarak değerlendirilmelidirler.Nodülde malign değişiklikler saptanması durumundan tekrar biyopsi planlanmalıdır (121).

Biyopsiyle küçük de olsa bir tümör ekilme riski mevcuttur. Tümör ekilme prevalansı %0.003 ile %5 arasında tahmin edilmektedir (122-124).

HSK'nın histolojik görünümü iyi diferansiye tipten anaplastik kötü diferansiye lezyonlara kadar değişiklik gösterir. Kitle boyutu arttıkça santral nekroz görülme ihtimali artmaktadır. Fibroameller tip HSK %1 olarak görülür ve daha çok genç yaşta ve altta yatan bir karaciğer hastalığı olmadan saptanmaktadır.

2.3.4. LI-RADS Sınıflaması

HSK açısından yüksek risk taşıyan hastalarda karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesi için (LI-RADS) sınıflandırması kullanılmaktadır. LI-RADS skorlamasında lezyonun arteryel fazda olan kontrastlanması, periferik olmayan kontrast kaybı, büyüme hızı ve lezyonda kapsül görüntüsünün saptanması gibi major parametrelere bakılır (125).

LR-NC: Kategorize edilmemiş: Yetersiz

LR-1: Kesinlikle benign

LR-2: Muhtemel benign

LR-3: HSK için orta riskli

LR-4: Muhtemelen HSK

LR-5: Kesinlikle HSK

LR-M: Muhtemelen ya da kesinlikle malign, ancak kesinlikle HSK değil (126).(127)

Aşağıdaki durumlarda LI-RADS uygulanmamalıdır.

-18 yaşından küçük hastalara

-konjenital hepatik fibrozise bağlı siroz

-vasküler bir bozukluğa sekonder siroz (örn. Budd-Chiari sendromu, kronik portal ven tıkanıklığı, kardiyak konjesyon, kalıtsal hemorajik telenjektazi) olan hastalara.

LR-1(kesinlikle iyi huylu), LR-2 (muhtemelen iyi huylu), LR-5 (kesinlikle HSK) lezyonları için genellikle biyopsi önerilmez.

LI-RADS sınıflaması yapılan lezyonlarda LI-RADS LR-3 (HSK açısından orta risk), LR-4 (muhtemelen HSK) ve LR-M (muhtemelen malign, ancak kesin olarak HSK değil) lezyonları olan hastalarda HSK tanısı için biyopsi gerekebilir.

Çoğu LR-3 lezyonları iyi huyludur (128). Bu lezyonlara malignite veya iyi huylu bir lezyon tanısı konulana kadar 3 ila 6 ay içinde karaciğer lezyonu değerlendirmesi için kontrastlı BT, MRG veya ultrasonu tekrarlamak, lezyon ≥ 2 yıl boyunca LR-3 olarak kalana veya lezyona kesin bir tanı konulana kadar devam edilmesi önerilir.

Kontrastlı BT veya MRG'de, <1 cm'lik lezyonların arteriyel kontrastlanma göstermesi ve periferik olmayan washout, kontrast oluşturan kapsül veya büyüme özelliklerinden en az birini göstermesi LR-4 olarak kategorize edilir. Arteriyel olarak kontrastlanmayan lezyonlar, >2 cm ölçülerinde ve üç özellikten birini gösteriyorsa veya <2 cm ölçülerinde ve üç özellikten ikisini gösteriyorsa da LR-4 olarak kategorize edilebilir.

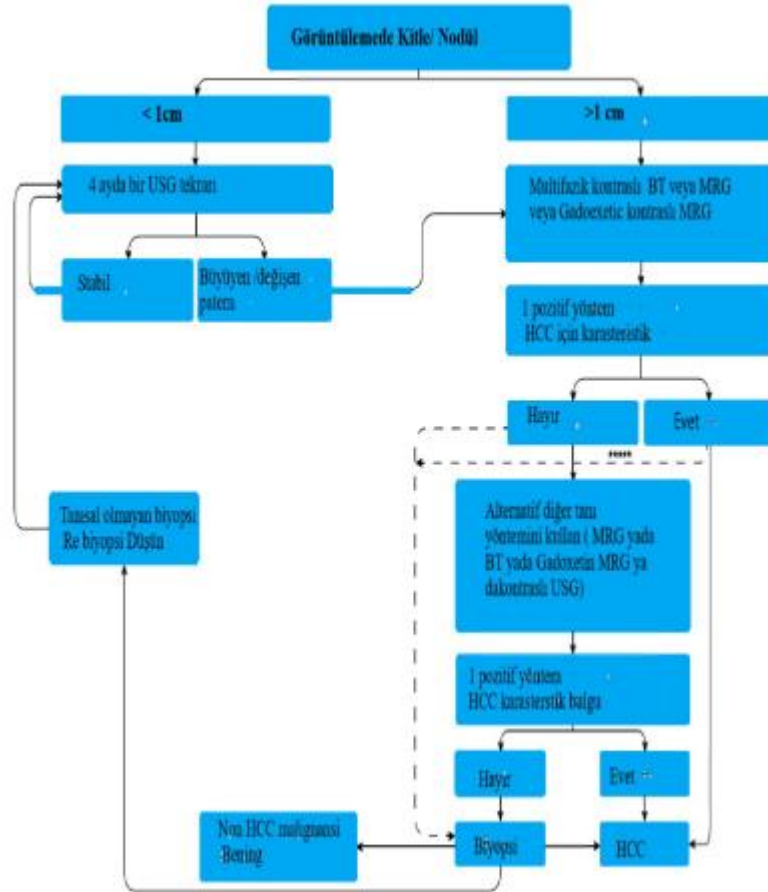
LR-4 lezyonları için biyopsiden önce bireyselleştirilmiş karar verme için multidisipliner tartışma önerilmektedir. Klinik özelliklerine göre artmış HSK şüphesi ve alfa-fetoproteininin >400 ng/mL olduğu LR-4 lezyonlu bazı hastalarda biyopsi gerekmeden lezyon olası HSK kabul edilerek tedavi edilebilir. LR-M lezyonlarının çoğu maligndir.

LR- M lezyonları Tipik özellikleri olmayan HSK'yı ve diğer maligniteleri (kolanjiokarsinom, kombine hepatoselüler karsinom ve kolanjiokarsinom, lenfoma veya metastaz gibi) içerir.Bu lezyonların yaklaşık üçte ikisinin HSK olmayan malignite ve yaklaşık üçte birinin HSK olduğu düşünölmektedir. Altta yatan malignitenin teşhisi ve tedavi seğimi açısından biyopsi önemli bir rol oynar (128).

2.3.5. Tanısal Değerlendirme

2 cm'den büyük lezyonlarda hem EASL hemde Birleşik Organ Paylaşım Programı (UNOS)'nın kriterleri biyopsiyi gerektirmemektedir (121).

American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), European Association for the Study of the Liver (EASL) ve National Comprehensive Cancer Network (NCCN) kılavuzları; 1 cm'den büyük çapa sahip nodüllerde görüntülemeye eğer lezyon hepatosellüler karsinomun karakteristik kontrastlanma paterni göstermiyorsa, biyopsi yapılmasını önermektedir (129).



Şekil 2. EASL-2018 kılavuzundaki tanı algoritması

2018'deki yapılan yayına göre 1 cm'den küçük nodüller 4 ayda bir USG ile takip edilmeli, nodülde büyüme olması durumunda ek inceleme yapılmalıdır. Nodül boyutu 1 cm'den

büyük ise radyolojik görüntüleme yapılmalı ve tipik görünüm yoksa biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi sonucu negatif gelmesi durumunda hasta 4 aylık periyotlar ile tekrar USG ile izlenmeli nodülde değişiklik saptanması halinde tekrardan biyopsi planlanmalıdır (Şekil 2) (104).

2.4. Tarama

American Association for the Study of Liver Diseases ve EASL yüksek riskli (tablo 4) hastalarda her 6 ayda bir USG ile takip önermektedir (117).

HSK için yüksek risk grupları
•Sirozlu hastalar, Child-Pugh sınıf A ve B
•Child-Pugh sınıf C sirozlu hastalar, yalnızca karaciğer nakli bekleniyorsa
•Aşağıdaki özelliklerden herhangi birine sahip hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu olan sirotik olmayan hastalar:
•Aktif hepatit (yüksek serum alanin aminotransferaz [ALT] ve/veya yüksek viral yük)
•HCC'nin aile öyküsü
•Afrikalılar ve Afrikalı Amerikalılar
•40 yaş üstü Asyalı erkekler
•50 yaşın üzerindeki Asyalı kadınlar

Tablo 4. HSK için yüksek risk grupları (101, 104, 130, 131)

USG'nin sensitivitesi %84 ve spesifitesi %90'dan fazladır (132). Sürveyans için tek başına serum alfa-fetoprotein (AFP) ölçümü kullanılması önerilmemekte. USG ile alfa-fetoprotein (AFP) kombinasyonu sadece USG'ye göre sensitiviteyi %5-10

artırdığından, yanlış pozitiflik oranlarında da artışa yol açsa da sürveyans için ultrasona AFP eklenebilir (133, 134).

Sürveyansın amacı sağkalımı artırmaktır, fakat yararı üzerine net kanıtlar yoktur. Bununla birlikte, gözlemsel çalışmalar sürveyansın hem erken tümör tespiti hem de iyileştirilmiş sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermektedir (135, 136). HSK'lı 140.000'den fazla hastayı içeren 59 çalışmanın meta-analizinde, sürveyans yoluyla HSK saptanan hastaların mortalite riski diğerlerine göre daha düşüktü (136)

Kronik HBV tanılı ve beş yıllık takibi olan 19.200 Çinli hastayla yapılan bu çalışmanın sonuçları sürveyans uygulanan hastalarda HSK'ya bağlı ölüm oranının sürveyans yapılmayan hastalara kıyasla daha düşük olduğunu göstermiştir (137).

2.5. Klinik

HSK vakaları genellikle ileri evreye kadar asemptomatik seyr eder. Erken evre HSK olguları çoğunlukla rastlantısal ve ya yüksek riskli hastaların tarama programı ile tanı alır. Hastalarda belirtiler ve fiziksel bulgular genellikle tümörün kendisinden çok altta yatan siroza bağlıdır (61). Kompanse sirozu olan hastalarda ani gelişen asit, ensefalopati, sarılık veya varis kanaması gibi karaciğer yetmezliği semptomlarının ortaya çıkması HSK gelişimi göstergesi olabilir. Bu bulgular HSK'nın hepatik veya portal vene invazyonu nedeniyle ortaya çıkabilir .

En yaygın fizik muayene bulgusu hepatomegali, %50'ye yakın hastada da sarılık.splenomegali.asit saptanır (138).En yaygın semptom sağ üst kadranda ağrısı, karında şişlik,beraberinde halsizlik, kilo kaybı, erken doyma hissi veya üst batında ele gelen kitle gibi yakınmalar görülebilir (Tablo 5) (139). Daha az görülen diğer semptomlar ise doyunluk, iştah kaybı, yemek sonrası şişkinlik ve kabızlıktır.

Semptomlar	Sıklık (%)	Fizik muayene bulguları	Sıklık (%)
Epigastrik ve sağ üst kadranda ağrısı	59-95	Asit	35-60
Kilo kaybı	35-70	Hepatomegali	55-98
Karında şişlik	30-45	Splenomegali	30-40
Halsizlik, güçsüzlük	20-55	Ateş	10-55
Spesifik olmayan GİS semptomları	25-30	Hepatik üfürüm	5-25
Sarıklık	5-25		

Tablo 5. HSK’da en sık görülen semptom ve fizik muayene bulguları

HSK’lı hastalarda genelde siroz ve karaciğer yetmezliği ilişkili laboratuvar değerleri görülmektedir. Bunlardan en çok trombositopeni, albümin düşüklüğü, hiperbilirubinemi, anemi görülür. Diüretik kullanımına bağlı elektrolit bozuklukları (hiponatremi, hipokalsemi, metabolik alkaloz) görülebilir.

Hastaların bir kısmında eritrositoz, anemi, hipoglisemi, hiperkalsemi ve diare sendromu gibi paraneoplastik sendromlar görülebilir (140)

Hastaların %10-20’sinde tanı esnasında metastaz saptanmaktadır İntrahepatik tümörü >5 cm olan hastalarda ekstrahepatik metastaz daha sık görülmektedir (141). HSK’nın en sık metastatik yayılım yaptığı yerler; akciğer, karın içi lenf nodları kemik, sünrenaller ve beyindir (142). Kemik metastazları kemik ağrıları ve vertebralarda çökme fraktürü sonrasında paraplejiye neden olabilir. Akciğer metastazlarına bağlı nefes darlığı görülmektedir. Biliyer obstrüksiyona sekonder sarılık, bazen rüptüre bağlı olarak periton içine kanama, karın ağrısı, peritonit gelişebilir.

2.6. Evreleme

Hepatosellüler karsinom tanısı konulan hastalarda, prognozu değerlendirmek ve tedavi seçeneklerinin belirlenmesi için evreleme sistemleri kullanılmaktadır. Evreleme için en yaygın kullanılan Okuda evreleme sistemi, Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemi,

Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP) skoru, Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemidir. Ancak dünya genelinde hangi evreleme sisteminin en iyi olduğu konusunda bir fikir birliği yoktur. (143-145).

2.6.1. TNM Evreleme Sistemi

Genel olarak, TNM evreleme sistemi gibi patolojiye dayanan evreleme sistemleri, özellikle rezeksiyonun sonuçlarını değerlendirirken, prognozu klinik sistemlerden daha iyi tahmin eder. Karaciğer fonksiyon bozukluğu ve ileri evre HSK tanılı hastalarda Okuda, Barcelona ve CLIP, evreleme sistemleri prognozu tahmin etmekte daha yararlıdır.

TNM evreleme sistemi, HSK için hepatik rezeksiyon veya transplantasyon ile tedavi edilen hastalarda doğrulanan tek sistemdir (144, 146, 147) ve prognozu klinik sistemlerden daha iyi tahmin eder. TNM evreleme sisteminde; tümör sayısı, vasküler invazyon varlığı, nodal ve uzak metastaz durumu değerlendirilirken, siroz varlığı ve hastanın performans durumu dışlanmıştır (Tablo 6) (148)

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

Tablo 6. TNM evreleme sistemi

2.6.2. Okuda Evreleme Sistemi

Okuda evreleme sistemi TNM 'den farklı olarak tümör büyüklüğüyle beraber sirozun şiddetini yansıtan (asit miktarı, serum albümin ve bilirübin) parametreleri kullanılır (Tablo 7) (149).Hastalığın son evresini belirlemede doğruluk oranı yüksektir (149)

Klinik parametreler	Cut – off değeri	Puan
Tümör büyüklüğü (US,BT veya MR da karaciğerde kapladığı alan)	>%50	1
	<%50	0
Ascites	Var	1
	Yok	0
Serum Albumin (g/dl)	>3	0
	<3	1
Serum total bilirubin (mg/dl)	<3	0
	>3	1

(0) = Evre 1, (1-2) = Evre 2, (3-4) = Evre 3

Tablo 7. Okuda evreleme sistemi

2.6.3. BCLC Evreleme Sistemi

BCLC evreleme sistemi tümör yükü, karaciğer rezervi ve hastanın performans durumu,Child-Pugh sınıflamasına göre oluşmuştur.(Tablo 8,9)

Erken evre (A) hastalar, karaciğer fonksiyon durumu korunmuş boyutundan bağımsız soliter HSK ve ya 3 nodüle kadar ≤ 3 cm multifokal HSK olarak tanımlanır ; orta evre (B) hastalar karaciğer fonksiyonları korunmuş, boyutundan bağımsız multinodüler HSK olarak tanımlanır.Evre C (ileri) hastalar hala bir miktar karaciğer fonksiyon durumunu koruyan vasküler invazyon ve ya ekstrahepatik yayılım ile başvuran hastaları içerir;Evre D (terminal) hastalığı olan hastaların Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu 3 veya 4'tür (150).

BCLC Evre	Performans Durumu	Tümör Sayısı ve İnvazyon	Child-Pugh
0 Çok erken	0	Tek <2cm	A
A Erken	0	Tek <5cm veya <3m en fazla 3 lezyon	A&B
B İntermediate	0	Büyük veya multinodüler	A&B
C İleri	1-2	Vasküler invazyon ve/veya ekstrahepatik yayılım	A&B
D Terminal	3-4	Yukarıdakilerden herhangi biri	C

Tablo 8. BCLC evreleme sistemi

Performans durumu	Tanım
0	Tamamen aktif; performans kısıtlaması yok.
1	Yorucu fiziksel aktivite kısıtlandı; tamamen ayakta ve hafif işleri yürütebilir.
2	Kendi kendine bakabilir ancak herhangi bir iş faaliyetini yürütemez. Uyanma saatlerinin yaklaşık %50'sinden fazla.
3	Yalnızca sınırlı özbakım yeteneğine sahip; Uyanma saatlerinin >%50'si yatak veya sandalye ile sınırlıdır.
4	Tamamen devre dışı; herhangi bir kişisel bakım gerçekleştiremez; tamamen yatak veya sandalye ile sınırlı.

Tablo 9. ECOG performans durumu

2.6.4. Child-Pugh sınıflaması

Sirotik hastada hastalık şiddetini ve prognozunu belirlemek için Child-Pugh sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflamaya laboratuvar (serum albümini, serum bilirubin seviyeleri ve INR) ve klinik (asit ve hepatik ensefalopati olup olmadığı, varsa derecesi) parametreler de dahildir (Tablo 10) (151).

Kimyasal/Biyokimyasal	Skor	Skor	Skor
	1	2	3
Ensefalopati	yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Assit	yok	az	orta
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	<3

A: 5-6
B: 7-9
C:10-15

Tablo 10. Child-Pugh sınıflaması

Bir ve iki yıllık sağkalım ile ilişkisi sırasıyla; A sınıfı: %100 ve %85; B sınıfı: %80 ve %60; ve C sınıfı: %45 ve %35-dir.

2.6.5. CLIP Skorlama Sistemi

CLIP skorlama sisteminde Child-Pugh sınıflaması, tümör morfolojisi, serum AFP seviyeleri ve portal ven trombozu durumunu değerlendirilir. TAKE gibi cerrahi dışı tedavi uygulanan hastalarda sağkalımın değerlendirilmesinde CLIP skorlama sisteminin diğer sistemlere göre sistemlerine göre daha üstün olduğu bildirilmiştir. Bir çalışmada, CLIP kategorileri 0, 1, 2, 3 ve 4 ile 6'daki hastalar için medyan sağkalım sırasıyla 36, 22, 9, 7 ve 3 aydı (Tablo 11) (143, 152, 153).

Değişken	Gol
Child-Pugh aşaması	
A	0
B	1
C	2
tümör morfolojisi	
Uninodüler ve uzama $\leq 50\%$	0
Multinodüler ve uzantı $\leq 50\%$	1
Masif veya uzatma $> 50\%$	2
Alfa fetoprotein	
< 400	0
≥ 400	1
Portal ven trombozu	
HAYIR	0
Evet	1

Tablo 11. CLIP skorlama sistemi

2.7. Doğal Seyir ve Prognoz

Bir çok çalışma HSK'nın sirotik zeminde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle geliştiğini göstermektedir (154). HBV veya HCV ile enfekte olan bireyin siroza progresyonu ortalama yaklaşık 2-4 dekati bulmaktadır. Sonraki aşamada HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda % 2-3, HCV ilişkili sirozda % 1-7 ve alkol ilişkili sirozda % 1 olarak tahmin edilmektedir. Hepatosellüler kanser HBV enfeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak % 0,26-0,6 oranlarında saptanabilir (155). Çalışmalar etkili antiviral tedaviler ile HSK riskinin tamamen ortadan kalkmadığının ancak riskin azaldığını göstermektedir.

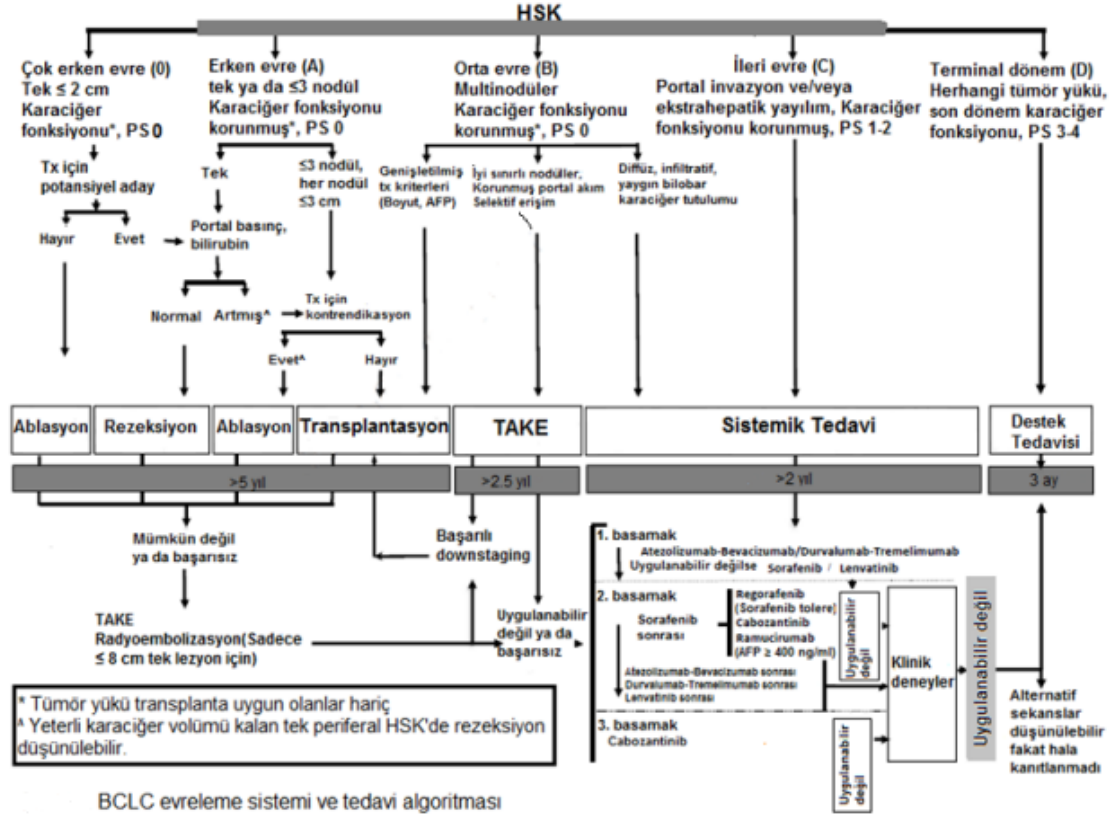
HSK'da prognoz tahmini, tümör ve sirozun beraber eşlik etmesiyle zordur. Birçok çalışma sağkalımın karaciğer rezerv durumu ile orantılı olduğunu öne sürmüştür. Bu durum esas belirleyicinin siroz olduğuna işaret etmektedir. Tedavi edilmeyen HSK'lı hastalarda ortalama sağkalım haftalar, aylarla ifade edilebilir (156). Medyan sağkalım 6 ila 20 aydır. Tümör boyutu, vasküler invazyon, performans durumu ve nodal uzak metastazlar kötü prognostik faktörler olarak sayılabilir.(117).

2.8. Tedavi

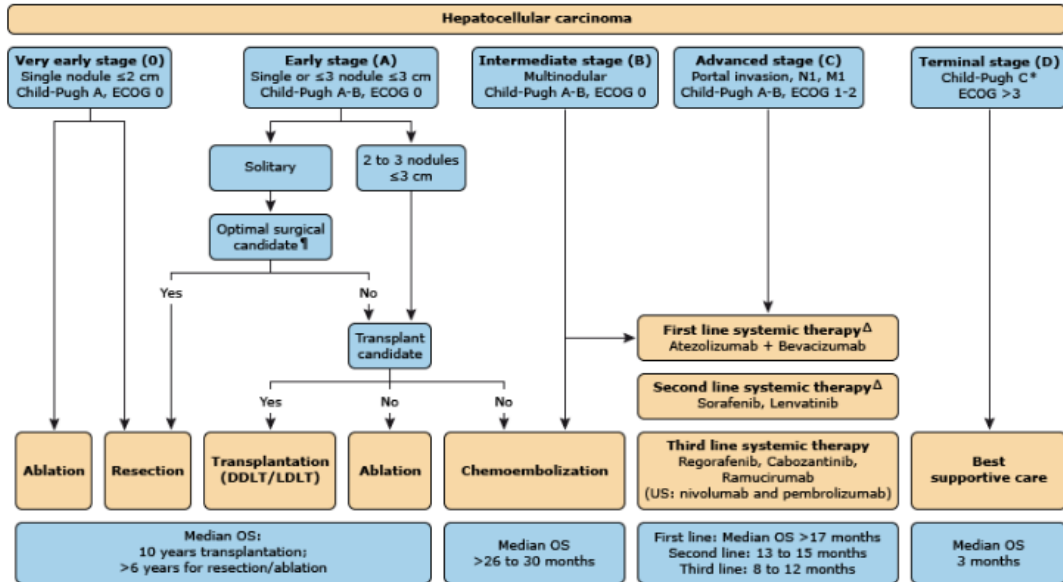
Hastaların tedavi planı tümörün evresine, karaciğer fonksiyonuna ve hastanın performans durumuna göre multidisipliner yaklaşım ile kılavuzlar eşliğinde yapılmalıdır. Ana amaç sağkalımı arttırmak ve yaşam kalitesini üst düzeyde tutmaktır. Tedavi seçeneği temel olarak BCLC evrelemesine göre yapılmaktadır (Şekil 3,4). Transplantasyon, rezeksiyon, ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve tirozin kinaz inhibitör olan ilaçlar sağkalımı arttıran tedaviler olarak bilinmektedir (157-162). Arteriel kemoembolizasyon ve radyoembolizasyon tümör üzerinde etkisi görülmüş ancak prognoza katkısı gösterilememiştir. Fazla toksisitesi ve sağkalıma etkisi olmaması nedeniyle sistemik kemoterapinin (KT) kullanımı önerilmemektedir. AASLD kılavuzuna göre tam kür sağlayabilen tedaviler cerrahi, transplantasyon ve ablasyondur. (131). En iyi tedavi şekli rezeksiyondur fakat hastaların çoğu tanı aşamasında cerrahi için gerekli koşulları sağlayamamaktadır.

Tedavi seçenekleri şu şekilde sıralanabilir:

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



Şekil 3. BCLC Evreleme Sistemi ve Tedavi Algoritması



Şekil 4. Hepatoselüler Karsinomu Yönetmek için Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) Tedavi Stratejisi 2022 Güncellenmesi (150).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2011 – Aralık 2022 yılları arasındaki Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Gastroenterohepatoloji polikliniğinde HSK tanısı alan hasta dosyalarının geriye dönük taranması ve İSHOP’da (İstanbul Üniversitesi Hastaneler Otomasyon Sistemi) kayıtlı verilerinin retrospektif incelenmesi ile gerçekleştirildi.

İSHOP’da “Hepatosellüler Karsinom” tanısını içeren hasta girişlerini saptamak için hastane yönetimininden izin alındı. İSHOP yetkilileri tarafından yapılan tarama sonucunda ulaşılan hasta listesi incelenerek, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’nde İç Hastalıkları Gastroenteroloji Polikliniğinde takibi olan HSK tanılı hastalar çalışmaya alındı. Bu çalışma etik kurallara, hasta hakları yönetmeliği ve Helsinki Deklerasyonu kararlarına uygun olarak onay alınarak yapıldı.

AASLD kılavuzu baz alınarak HSK tanısı alan toplam 129 hastanın verileri geriye dönük olarak değerlendirildi. Gastroenterohepatoloji Polikliniğinde dosyası olmayan veya İSHOP’dan bilgisine ulaşılamayan , yeterli verisi olmayan hastalar çalışma kapsamının dışında kaldı.

Dosyalarda not edilmiş dermografik özellikleri, klinik bulguları, laboratuvar değerleri, görüntüleme bulguları, biyopsi ve endoskopi sonuçları retrospektif olarak incelendi. Hastalara ait kayıtlardan ilk tanı konulma anındaki; yaş, cinsiyet, tanı yaşı, karaciğerin durumu (normal karaciğer, presirotik veya sirotik karaciğer), etiyoloji (HBV, HCV, HDV, kriptojenik, NASH, primer biliyer kolanjit, primer sklerozan kolanjit, otoimmün hepatit, Budd-Chiari sendromu, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı), HSK radyolojik bulguları, TNM evresi, OKUDA evresi, Milan evresi, alfa fetoprotein düzeyi, sirozlu vakalarda Child-Pugh sınıflaması, MELD skorlaması, geçirilmiş karaciğer siroz komplikasyonları, gastroskopi varlığı, viral hepatit serolojisi, alkol kullanım öyküsü, bilinen karaciğer hastalık durumu ve süresi, geçirilmiş komplikasyonları, eşlik eden

hastalıklar (hipotiroidi, diyabetes mellitus, iskemik kalp hastalığı ve diğerleri) değerlendirildi.

İlk tanı anındaki HSK'in tutulum şekli (tek nodül, multinodüler veya diffüz-infiltran), nodül sayısı, en büyük nodül çapları, karaciğer dışı odak varlığı, washout özelliği, HSK'nin perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla ilgili durumu (portal ven trombüsü, portal ven invazyonu, hepatik ven invazyonu, tümör trombüsü), asit ve splenomegali varlığına bakıldı. Etiyolojik olarak HBV ve HCV sorumlu tutulan vakaların tanı öncesi aldıkları antiviral tedaviler kaydedildi.

İstatiksel yöntemler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 26 (Statistical Package for the Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, nicel değişkenler ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleriyle, nitel değişkenler frekans ve yüzde gibi tanımlayıcı istatistiksel metodlar ile gösterildi. Verilerin normal dağılıma uygunluklarının değerlendirilmesinde Shapiro Wilks test ve Box Plot grafiklerden yararlanıldı.

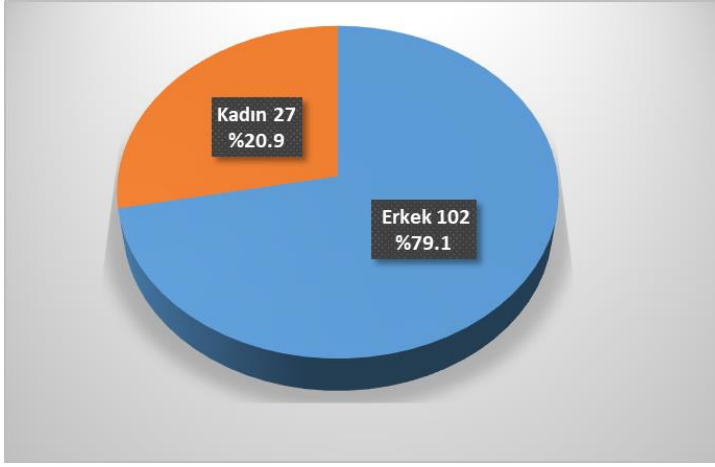
Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki gruba göre değerlendirmelerinde Mann Whitney-U test; üç grup ve üzeri karşılaştırmalarında Kruskal Wallis test ve farklılığa neden olan grubun tespitinde Dunn test kullanıldı.

Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare test, Fisher's Exact test ve Fisher Freeman Halton test kullanıldı.

Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa- Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesi Gastroenteroloji Kliniğine 2011-2021 yılları arasında başvurmuş ve HSK tanısı almış 129 hasta retrospektif olarak incelendi.Çalışmaya dahil edilen hastaların %79,1'i (n=102) erkek, %20,9'u (n=27) kadın cinsiyetinde idi. E/K oranı 3.7 saptandı.



Şekil 5. Hastaların Cinsiyet Dağılımı

Araştırmaya katılan hastaların tanı yaşları 30 ile 88 arasında değişmekte olup; ortalama yaş $64,07 \pm 10,36$ 'dır. Erkek hastaların tanı yaş ortalamaları $63,04 \pm 9,67$ 'iken kadın hastaların tanı yaş ortalamaları $67,96 \pm 12,06$ 'dır.

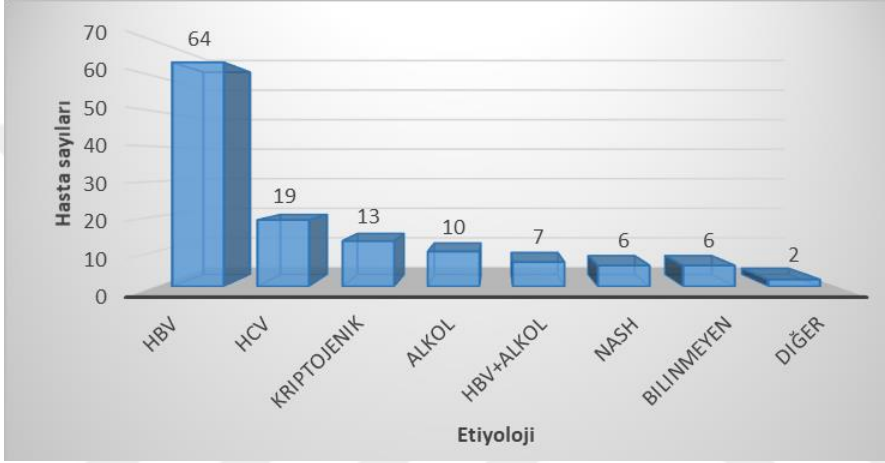
Kadınların tanı aldıkları yaşlar erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı seviyede yüksek saptanmıştır ($p=0,028$; $p<0,05$).

		Erkek (n=102)	Kadın (n=27)	
Tanı yaşı	<i>Ort±Ss</i>	$63,04 \pm 9,67$	$67,96 \pm 12,06$	$0,028^*$
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	63 (30-84)	70 (31-88)	

^JMann Whitney-U Test * $p<0,05$

Tablo 12. Cinsiyetlere Göre Tanı Yaşlarının Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan olguların etiyojisi sınıfları incelendiğinde; en sık etkenin HBV %50,4'ünün (n=64) olduğu saptandı. Bunu takiben azalan sıklıkla , %15'inin (n=19) HCV, %10,2'sinin (n=13) Kriptojenik, %7,9'unun (n=10) alkol, %5,5'i (n=7) HBV + Alkol, %4,7'sinin (n=6) NASH, %4,7'sinin (n=6) bilinmeyen (altta yatan siroz yok), %1,6'sının (n=2) diğer etiyojileri (hemokromatozis ve primer biliyer siroz) olduğu görülmüştür.



Şekil 6. HSK'nın Etiyolojik Sınıflaması

Cinsiyetlere göre etiyojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,001; p<0,01). Kadınların etiyojisi HCV olma oranı erkeklerden daha yüksekken; HBV, HBV+alkolik, alkolik, Nash olma oranı daha azdır.

Tanı yaşları, etiyojilerine göre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Etiyoloji	Cinsiyet		p	Tanı yaşı		p
	Erkek	Kadın		Ort±Ss	Medyan (Min-Maks)	
HBV	58 (56,9)	7 (25,9)	^b 0,001**	63,22±7,81	63 (37-80)	^e 0,359
HBV + Alkolik	7 (6,9)	0 (0)		59,71±9,23	62 (43-69)	
HCV	9 (8,8)	10 (37,0)		67,95±10,3	67 (55-88)	
Alkolik	10 (9,8)	0 (0)		61,00±11,9	62 (42-82)	

Nash	6 (5,9)	0 (0)	67,50±9,52	66 (55-84)
Kriptojenik	8 (7,8)	5 (18,5)	62,92±16,3 5	70 (30-83)
Bilinmeyen	4 (3,9)	3 (11,1)	64,67±16,6 3	71,5 (32-76)
Diğer	0 (0)	2 (7,4)	•78,50±6,36	78,5 (74-83)

^aGözlem sayısı yetersiz olduğundan analize dâhil edilmemiştir.

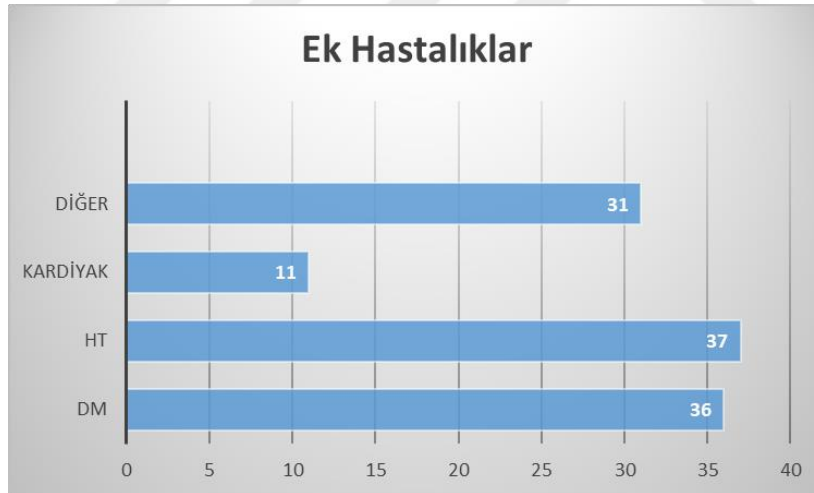
^bFisher Freeman Halton Test

^cKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

**p<0,01

Tablo 13. Cinsiyete ve Tanı Yaşına Göre Etiyolojilerin Karşılaştırılması

Araştırmaya katılan olguların %55'inin (n=71) ek hastalığı olduğu görülmüştür. Bu hastalıklar incelendiğinde; olguların %50,7'sinin (n=36) Dm, %52,1'inin (n=37) HT, %15,5'inin (n=11) kalp/koroner, %43,7'sinin (n=31) diğer (hipotiroidi, BPH,KBY ve b) hastalıkları olduğu görüldü.



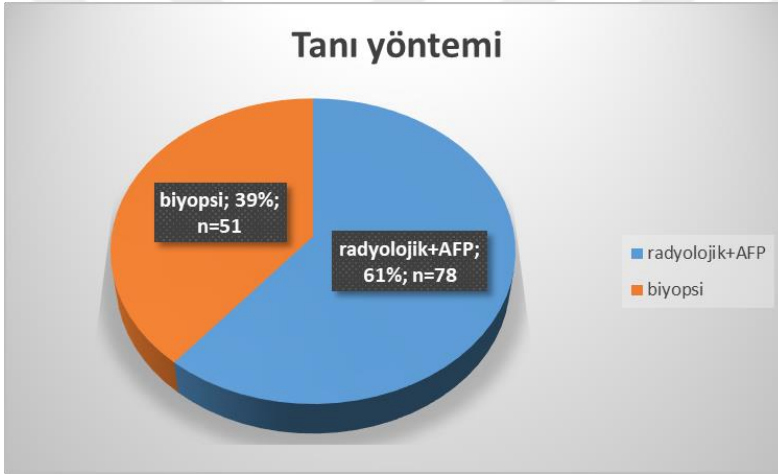
Şekil 7. HSK'ya Eşlik Eden Hastalıklar

Özellikle etiyojisi kriptojenik ya da bilinmeyen olan grupla ek hastalık ilişkisi karşılaştırıldığında DM, HT, kalp/koroner hastalığı görülme oranı, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir (p>0,05).

Çalışmaya katılan hastaların tanı anındaki klinik bulguları incelendiğinde %16,2'sinin (n=17) karın ağrısı, %21'inin (n=22) karın şişkinliği, diğerlerinin multipl ve nonspesifik

(halsizlik, iştahsızlık, kilo kaybı, dispeptik yakınmalar ve b) yakınmaları olduğu görüldü. Olguların %27,6'sının (n=29) polikliniğimizden kronik karaciğer hastalığı ile düzenli takibi olup takipler sırasında HSK saptandığı görüldü. Ayrıca hastaların %5,7'nin (n=6) displastik rejenerasyon nodül ile düzenli aralıklarla radyolojik olarak takip edildiği ve nodül zemininde HSK saptandığı tespit edildi. Olguların %6,7'si (n=7) hiç bir şikayeti olmadığı rutin tetkikler sırasında (preop değerlendirme vb.) HSK saptandığı görülmüştür.

Olguların %60,5'inin (n=78) radyolojik yöntemler + AFP ölçüm değeri ile tanı alırken %39,5'inin (n=51) tanısını histopatolojik inceleme ile aldığı olduğu görülmüştür

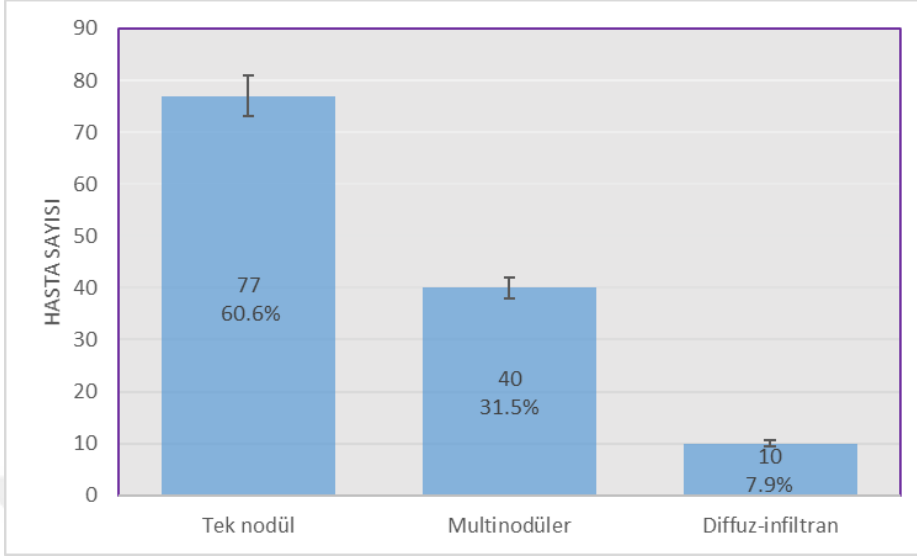


Şekil 8. Tanı Konulma Şekli

Araştırmaya katılan olguların tanı anındaki radyolojik bulgulari incelendiğinde tümör yerleşim yerleri olarak %60,9'unun (n=78) sağ lob , %16,4'ünün (n=21) sol lob , %22,7'sinin (n=29) her iki lob yerleşimli olduğu görüldü.

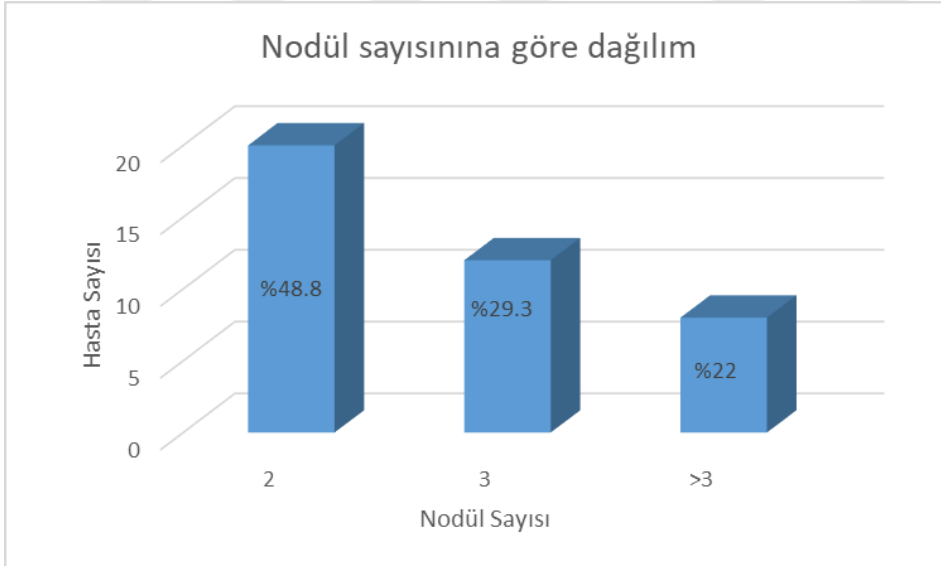
Olguların %49,2'sinin (n=63) radyolojik incelemede washout pozitif olduğu görüldü.

Hastalar HSK tutulum şekline göre tek nodül (bir nodül), multinodüler (iki veya daha fazla nodül) ve diffüz-infiltran olarak üç gruba ayrıldı. Olguların %60,6'sında (n=77) tek nodül, %31,5'inde (n=40) multipl nodül, %7,9'unda (n=10) diffuz infiltran olarak saptandı.



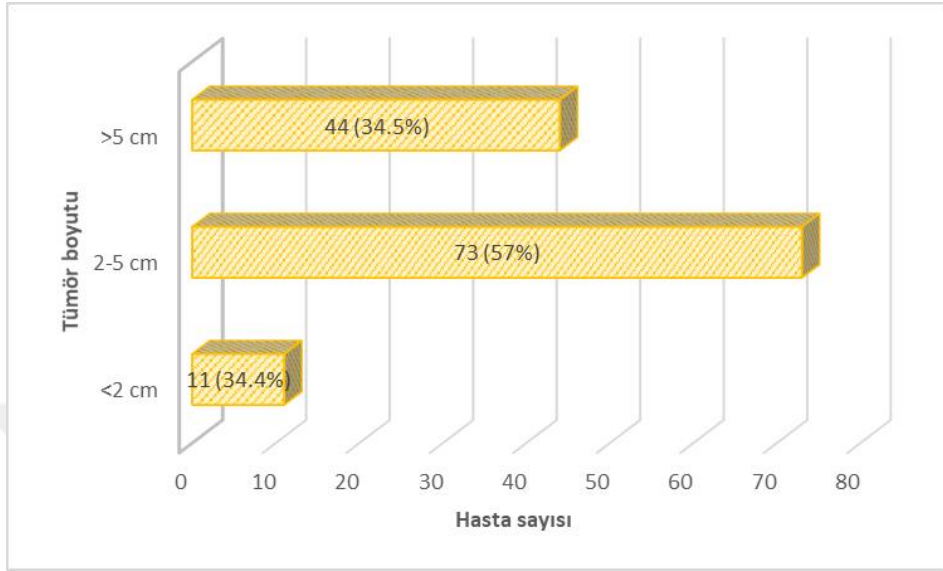
Şekil 9. HSK Tutulum Şekli

Olguların multipl nodül sayıları incelendiğinde; %48,8'inin (n=20) 2, %29,3'ünün (n=12) 3, %22'sinin (n=9) 3 üzerinde nodül sayısı saptandı.



Şekil 10. Nodül Sayısına Göre Dağılım

MR bulgu boyutları minimum 8 mm ile maksimum 210 mm arasında değişmekte olup; ortalama boyut $55,45 \pm 38,06$ mm'dir. Tümör büyüklüğü açısından ≤ 2 cm, 2-5 cm aralığında ve ≤ 5 cm olarak üç gruba ayrıldığında %8,6'sının (n=11) MR bulgu boyutu 2 cm altında, %57'si (n=73) 2-5 cm, %34,4'ü (n=44) 5 cm üzerinde saptanmıştır.



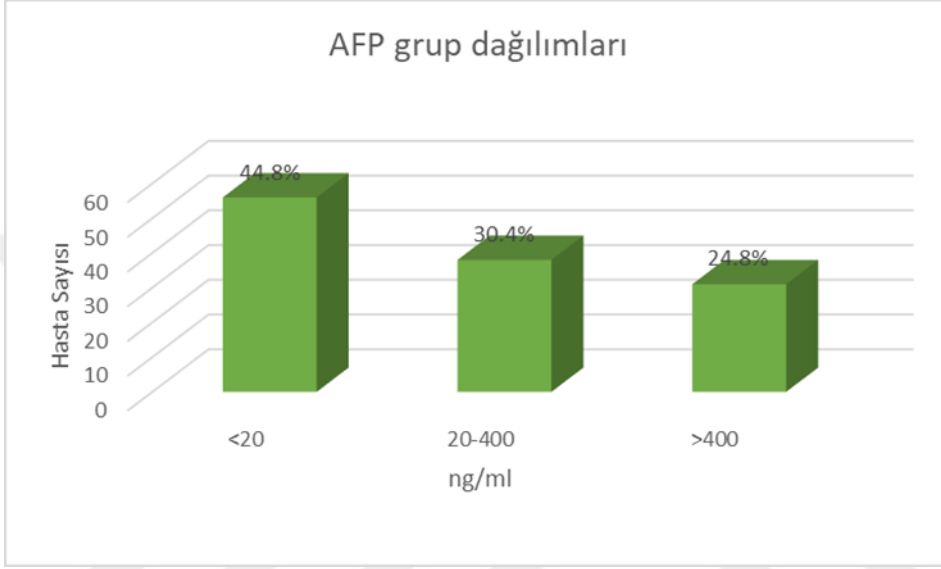
Şekil 11. Tümör Boyutu Dağılımı

Nodül sayısı tek olanların MR bulgu boyutları 8 ile 210 mm arasında değişmekte olup; ortalama $50,56 \pm 39,16$ mm'dir. Nodül sayısı multipl olanların MR bulgu boyutları 12 ile 130 mm arasında değişmekte olup; ortalama $55,75 \pm 32,48$ mm'dir.

		MR Bulgu Boyutu (mm)	
Nodül	Tek	<i>Ort±Ss</i>	50,56±39,16
		<i>Medyan (Min-Maks)</i>	40 (8-210)
	Multiple	<i>Ort±Ss</i>	55,75±32,48
		<i>Medyan (Min-Maks)</i>	42 (12-130)

Tablo 14. Nodül Sayılarına Göre MR Bulgu Boyutlarının Dağılımı

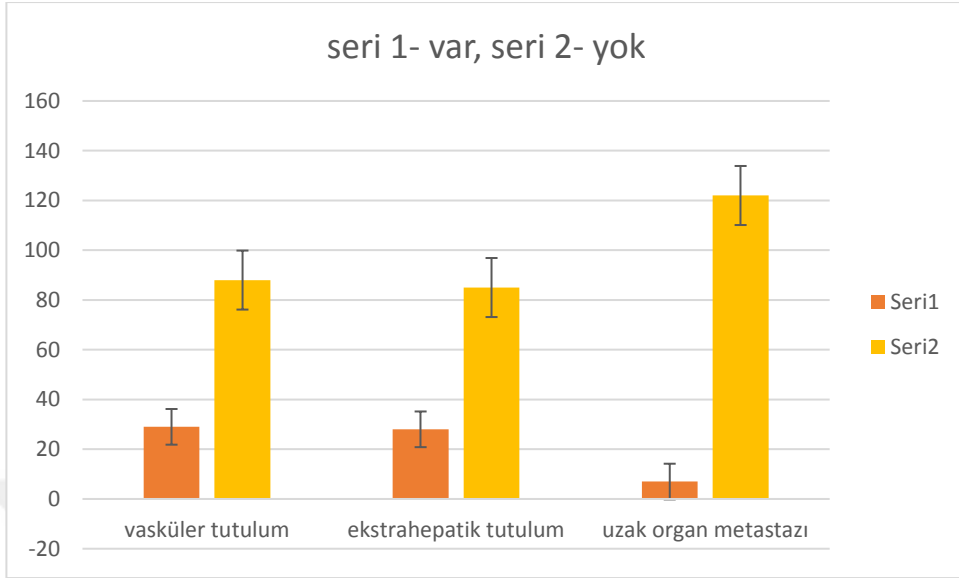
Araştırmaya katılan olguların AFP ölçüm değerleri 1 ile 484.000 arasında değişmekte olup; ortalama değer $7816,33 \pm 44610,38$ bulundu. AFP sınıfları incelendiğinde; %44,8'inin (n=56) 20'nin altında, %30,4'ünün (n=38) 20-400 arasında, %24,8'inin (n=31) 400 üstünde olduğu görülmüştür



Şekil 12. AFP Grup Dağılımı

HSK ilk tanı sırasında tümörün perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla durumu değerlendirildiğinde olguların %24.8 nin (n=29) vasküler tutulum var olduğu görülmüştür. Bunlarda 20 (%17.1) hastada portal ven trombozu, 4 (%3.4) hastada portal ven invazyonu, 2 (%1.7) hastada hepatic ven trombozu, 3 (%2.5) hastada tümör trombusü saptandı. Olguların %24,8'inde (n=28) ekstra hepatic yayılım ~~var~~ olduğu görülmüştür. Diğer hastalarda vaskuler invazyon ve ekstrahepatik yayılım saptanmamıştır.

Ekstrahepatik yayılım olan hastaların %25 inde (n=7) bütün hastaların %5,4'ünde (n=7) uzak organ metastazı saptanmıştır. Bu hastaların 4'ünde akciğerlere, 2'de kemik, 1'inde ise sürrenal bezlere uzak organ metastazı saptandı.



Şekil 13. HSK yayılım

Uzak organ metastazı var olanlarda ekstra hepatik yayılım görülme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,001$; $p<0,01$). Vasküler tutulum görülme oranları arasında ilişki anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

		Uzak Organ Metastazı		^b p
		Yok	Var	
Ekstra hepatik yayılım	Yok	85 (80,2)	0 (0)	0,001**
	Var	21 (19,8)	7 (100,0)	
Vasküler tutulum	Yok	85 (76,6)	3 (50,0)	0,142
	Var	26 (23,4)	3 (50,0)	

^bFisher Freeman Halton Test

Tablo 15. Uzak Organ Metastazı ile Ekstrahepatik Yayılım ve Vasküler Tutulum İlişkisi

Multipl nodül sayısına göre olguların ekstra hepatik yayılım, uzak organ metastazı ve vasküler tutulum ve tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

		Multipl Nodül Sayısı			^b p
		2 (n=20)	3 (n=12)	>3 (n=8)	
Ekstra hepatik yayılım	Yok	10 (58,8)	10 (83,3)	4 (57,1)	0,324
	Var	7 (41,2)	2 (16,7)	3 (42,9)	
Uzak organ metastazı	Yok	19 (95,0)	12 (100,0)	6 (75,0)	0,096
	Var	1 (5,0)	0 (0)	2 (25,0)	
Vasküler tutulum	Yok	14 (77,8)	11 (91,7)	4 (66,7)	0,412
	Var	4 (22,2)	1 (8,3)	2 (33,3)	
Tümör boyutu	<2 cm	2 (10,0)	1 (8,3)	0 (0)	0,944
	2-5 cm	10 (50,0)	7 (58,3)	4 (50,0)	
	>5 cm	8 (40,0)	4 (33,3)	4 (50,0)	

^bFisher Freeman Halton Test

Tablo 16. Nodül Sayısına Göre Ekstra Hepatik Yayılım , Uzak Organ Metastazı ve Vasküler tutulum Varlıklarının Tümör Boyutunun Karşılaştırması

Etiyolojilere göre olguların tümör yerleşim yerleri ve vasküler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).

Etiyoloji	Tümör yerleşim yeri			p	Vasküler tutulum		p
	Sağ	Sol	Her iki lob		Yok	Var	
HBV	41 (63,1)	8 (12,3)	16 (24,6)	^b0,212	44 (75,9)	14 (24,1)	^b0,098
HBV +							
Alkolik	3 (42,9)	1 (14,3)	3 (42,9)		2 (33,3)	4 (66,7)	
HCV	12 (66,7)	3 (16,7)	3 (16,7)		16 (94,1)	1 (5,9)	
Alkolik	5 (50,0)	4 (40,0)	1 (10,0)		5 (55,6)	4 (44,4)	
Nash	5 (83,3)	0 (0)	1 (16,7)		5 (83,3)	1 (16,7)	
Kriptojenik	8 (61,5)	1 (7,7)	4 (30,8)		10 (76,9)	3 (23,1)	
Bilinmeyen	4 (57,1)	3 (42,9)	0 (0)		5 (71,4)	2 (28,6)	
Diğer	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)		1 (100)	0 (0)	

^bFisher Freeman Halton Test

**p<0,01

Tablo 17. Etiyolojilere Göre Tümör Yerleşim Yeri, Vasküler Tutulum Karşılaştırılması

Etiyoloji türlerine göre hastaların AFP sınıfları ve tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

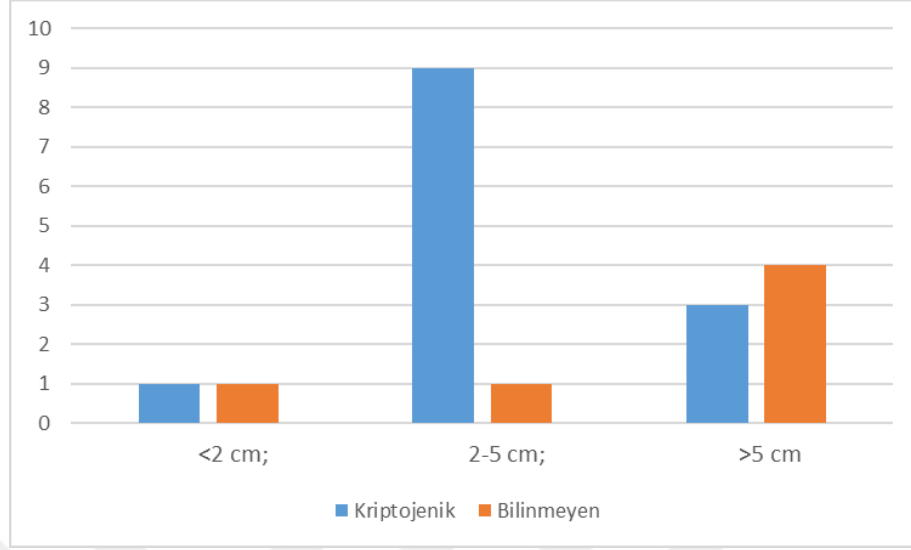
Etiyoloji	AFP			<i>p</i>	Tümör Boyutu			<i>p</i>
	<20	20-400	>400		<2 cm	2-5 cm	>5 cm	
				^b 0,430				^b 0,105
HBV	27 (43,5)	19(30,6)	16(25,8)		4 (6,2)	39 (60)	22 (33,8)	
HBV + Alkol	1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)		1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57)	
HCV	7 (36,8)	8 (42,1)	4 (21,1)		1 (5,6)	13 (72,2)	4 (22,2)	
Alkol	5 (50,0)	2 (20,0)	3 (30,0)		3 (30,0)	3 (30,0)	4 (40,0)	
Nash	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)		0 (0)	5 (83,3)	1 (16,7)	
Kriptojenik	9 (69,2)	2 (15,4)	2 (15,4)		1 (7,7)	9 (69,2)	3 (23,1)	
Bilinmeyen	5 (71,4)	2 (28,6)	0 (0)		1 (14,3)	2 (28,6)	4 (57,1)	
Diğer	0 (0)	1 (50,0)	1 (50,0)		0 (0)	0 (0)	2 (100)	

Tablo 18. Etiyolojilere Göre AFP, Tümör Boyutu, Karşılaştırılması

Özellikle etiyojisi bilinmeyen ve kriptojenik grubun tümör boyutu ile yapılan karşılaştırmasında etiolojisi bilinmeyen grupta tümör boyutu daha yüksek bulunmuştur.

Etiyoloji		Kriptojenik (n=13)	Bilinmeyen (n=6)	<i>p</i>
Tümör boyutu	<2 cm	1 (7,7)	1 (16,7)	^b 0,081
	2-5 cm	9 (69,2)	1 (16,7)	
	>5 cm	3 (23,1)	4 (66,7)	

Tablo 19. Etiyojisi Kriptojenik ve Bilinmeyen Grubun Tümör Boyut Grupları ile Karşılaştırılması



Şekil 14. Kriptojenik ve Bilinmeyen Grupun Tümör Boyut Grupları ile Karşılaştırılması

Tümör boyutlarına göre olguların ekstrahepatik yayılım ve uzak organ metastazı olma durumları, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tümör boyutlarına göre olguların vasküler invazyon var olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,041$; $p<0,05$). Tümör boyutu 5 cm üstünde olanlarda vasküler invazyon görülme oranı 2 ile 5 cm arasında olanlardan daha fazladır.

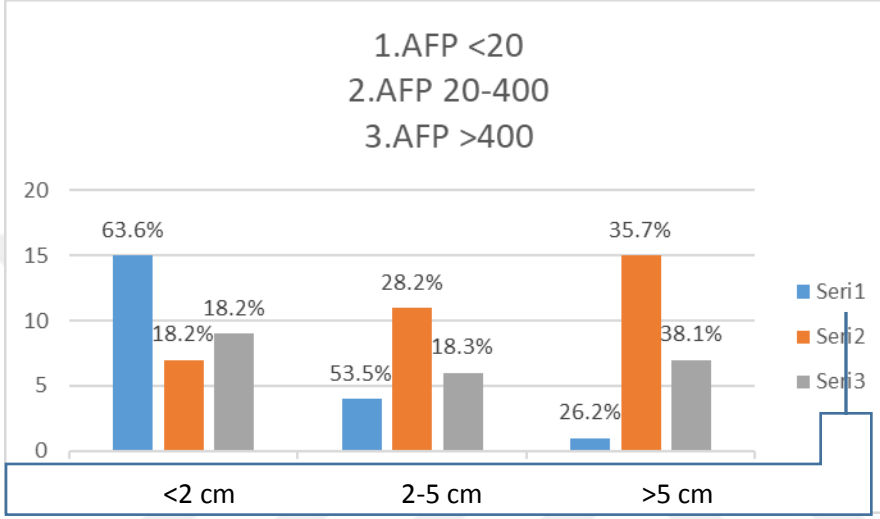
		Tümör Boyutu			^b p
		<2 cm	2-5 cm	>5 cm	
Ekstrahepatik yayılım	Yok	8 (80,0)	54 (81,8)	23 (62,2)	0,076
	Var	2 (20,0)	12 (18,2)	14 (37,8)	
Uzak organ metastazı	Yok	11 (100)	69 (94,5)	41 (93,2)	1,000
	Var	0 (0)	4 (5,5)	3 (6,8)	

^b Fisher Freeman Halton Test

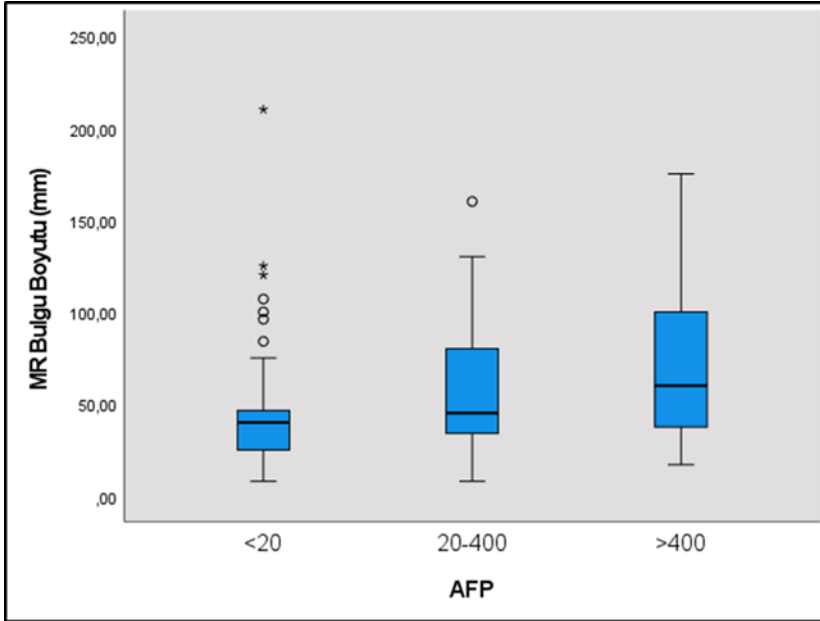
* $p<0,05$

Tablo 20. Tümör Boyutuna Göre Ekstrahepatik Yayılım, Uzak Organ Metastazı Karşılaştırılması

Tümör boyutlarına göre hastaların AFP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,040$; $p<0,05$). AFP değeri 20'nin altında olanların tümör boyutları 5 cm üstünde olma oranı, 2 cm altında ve 2-5 cm arasında olma oranından daha düşükken AFP değeri 400 'ün üstünde olanların daha yüksek bulundu.



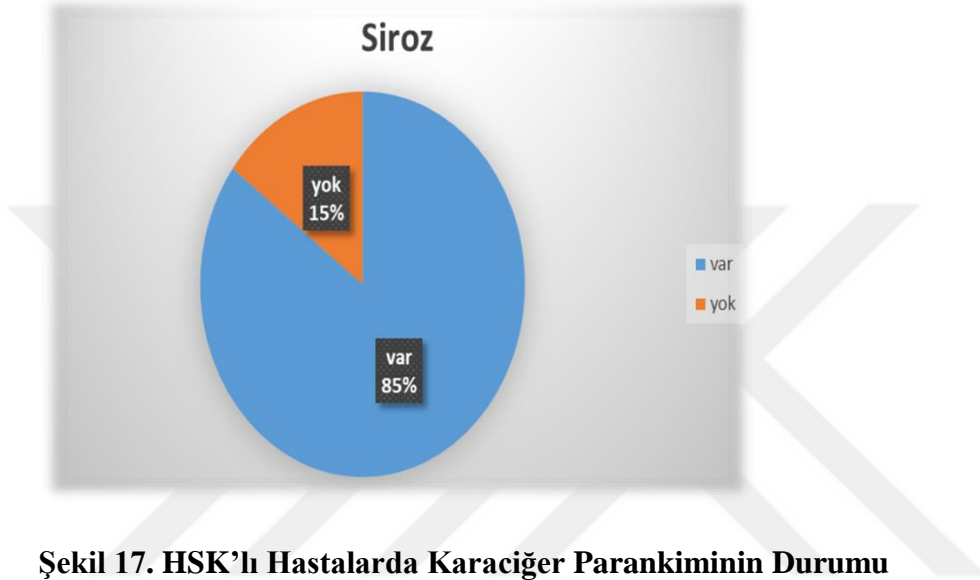
Şekil 15. Tümör Boyutu AFP Grup Karşılaştırılması $p=0.020^*$



Şekil 16. AFP Gruplarına Göre MR Bulgu Boyutlarının Dağılımı

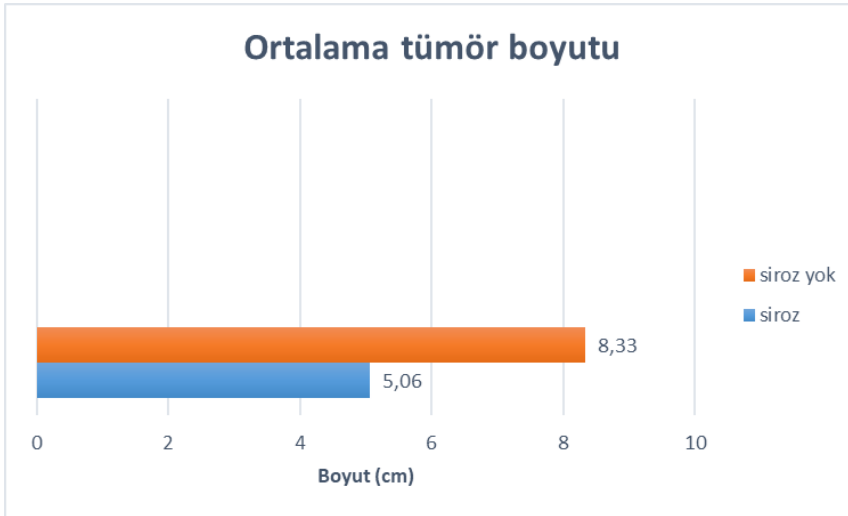
Hastaların %34,9'unda (n=44) tanı anında radyolojik olarak asit olduğu görülmüştür.Olguların %61,4'ünde (n=78) radyolojik olarak splenomegali saptanmıştır.

HSK tanısı sırasında hastaların 110'ünde (%85.3)karaciğer sirotik, 3'ünde (%2.3) karaciğer presirotik, 16'sında (%12.4) karaciğer normal saptandı.



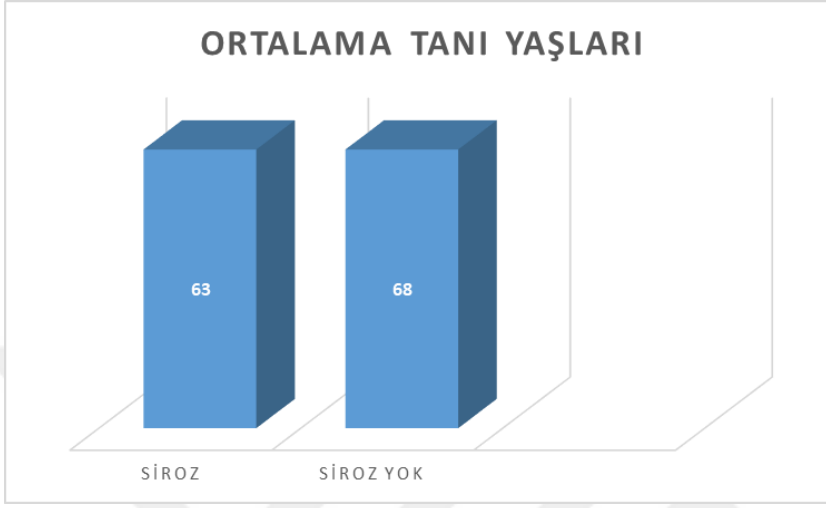
Şekil 17. HSK'lı Hastalarda Karaciğer Parankiminin Durumu

Siroz olan olguların MR bulgu boyutları, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı ($p=0,006$; $p<0,01$).



Şekil 18. Siroz Durumuna Göre Ortalama Tümör Boyutu

Siroz olan olguların tanı yaşları, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı. ($p=0,010$; $p<0,05$).



Şekil 19. Siroz Durumuna Göre Tanı Yaşları

Siroz olma durumlarına göre olguların vasküler invazyon, ekstrahepatik yayılım ve tanı yöntemi, AFP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

		Siroz		<i>p</i>
		Yok (n=19)	Var (n=110)	
AFP	<20	7 (38,9)	49 (45,8)	^b 0,726
	20-400	7 (38,9)	31 (29,0)	
	>400	4 (22,2)	27 (25,2)	
Tümör yerleşim yeri	Tek	13 (68,4)	65 (59,6)	^b 0,393
	Multipl	4 (21,1)	17 (15,6)	
	Diffuz	2 (10,5)	27 (24,8)	
MR bulgu boyutu	<i>Ort±Ss</i>	8,33±5,14	5,06±3,32	^d 0,006**

	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	8 (1,3-21)	4 (0,8-17,5)	
Tanı yaşı	<i>Ort±Ss</i>	68,21±11,09	63,35±10,12	^d 0,010*
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	69 (32-88)	63 (30-85)	
Vasküler invazyon	Yok	14 (77,8)	74 (74,7)	^a 1,000
	Var	4 (22,2)	25 (25,3)	
Ekstrahepatik yayılım	Yok	12 (75,0)	73 (75,3)	^a 1,000
	Var	4 (25,0)	24 (24,7)	
Tanı yöntemi	Radyolojik	8 (42,1)	70 (63,6)	^c 0,076
	BX	11 (57,9)	40 (36,4)	

^aFisher Exact Test

^bFisher Freeman Halton Test

^cPearson Chi-Square Test

^dMann Whitney-U Test

** $p < 0,01$

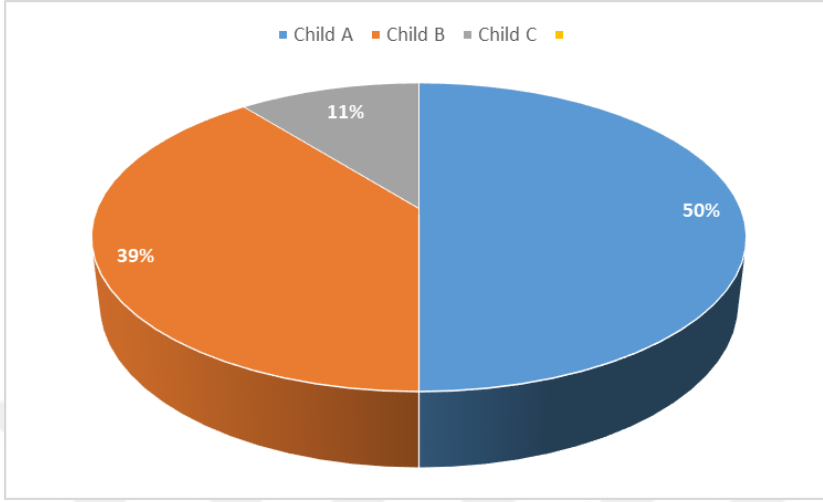
* $p < 0,05$

Tablo 21: Siroz Olma Durumuna Göre Karşılaştırmalar

Hastaların 65'inde (%59.1) HSK tanısı sırasında karaciğer hastalık durumu biliniyordu. Bu hastalardan sadece 29 unun (%44.6) 6 ayda bir radyolojik ve afp ile poliklinik takiplerine geldiği görüldü. Hastaların 45'inde (%36) ise karaciğerdeki hastalık durumu HSK ile eş-zamanlı tespit edildi. 65 hastada kronik karaciğer hastalığı ile HSK ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 2 ay, en uzun süre 360 ay, ortalama süre olarak $90,40 \pm 68,87$ ay olarak hesaplandı.

Kronik karaciğer saptanma süresi, etiyolojilerine göre arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Karaciğer sirozu mevcut hastaların tanı anındaki Child sınıfları incelendiğinde; %50'sinin (n=56) Child A, %39,3'ünün (n=44) Child B, %10,7'sinin (n=12) Child C olduğu görülmüştür

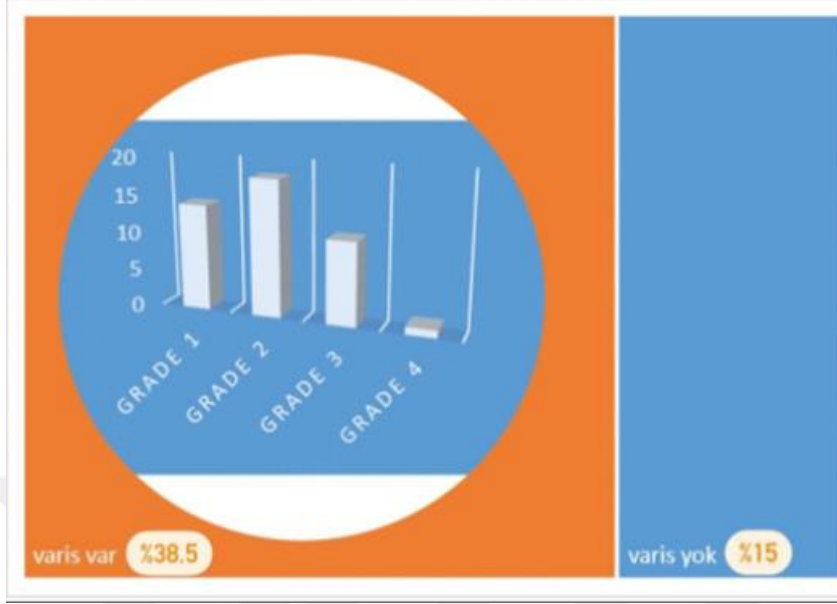


Şekil 20. Sirozlu Hastalarda CHILD Evrelemesi

Siroz şiddetleri incelendiğinde ise; %81,7'sinin (n=94) Meld skoru 15'in altında, %18,3'ü (n=21) Meld skoru 15 ve üstünde olduğu görülmüştür.

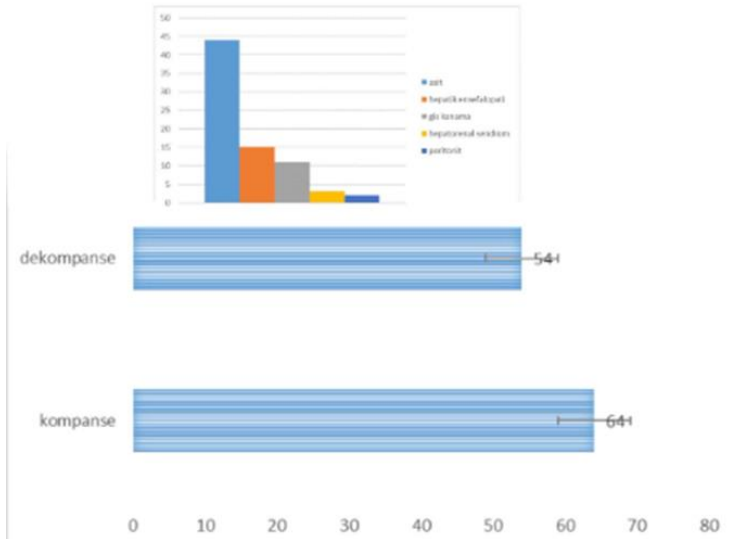
Olguların meld skorları 0 ile 29 arasında değişmekte olup; ortalama $11,00 \pm 5,00$ 'tir.

HSK tanısı sırasında sirotik hastaların 65'inde (%53.3) gastroskopi yapılmıştı. ; %57'sinin (%46.7) sirotik olmasına rağmen gastroskopi yapılmamıştı. Gastroskopi yapılan hastaların 47'inde (%38.5) özafagus varisi vardı, 18 inde (%14.8) varis saptanmamıştı. Olguların varis evreleri incelendiğinde; %31,8'inin (n=14) 1.evre, %40,9'unun (n=18) 2.evre, %25'inin (n=11) 3.evre, %2,3'ünün (n=1) 4.evre olduğu görülmüştür.



Şekil 21. Sirozlu Hastalarda Özefagus Varisi Dağılımı

HSK tanısı sırasında karaciğer sirozu olan hastalar geriye dönük incelendiğinde %54,2'sinin (n=64) kompanse siroz olduğu, %45,8'inin (n=54) dekompanse olduğu görülmüştür. Olguların dekompanasyon bulguları incelendiğinde; %81,5'inde(n=44) asit, %27,8'inde (n=15) hepatik ensefalopati, %20,4'ünde (n=11) üst gis kanama, %5,6'sında (n=3) hepatorenal sendrom, %3,7'sinde (n=2) spontan bakteriyel peritonit olduğu görülmüştür.



Şekil 22. Siroz Kompense/Dekompanse Dağılımı ve Dekompanasyon Bulguları

Araştırmaya katılan olguların HBV ilişkili HSK vakalarının seroloji sonuçları incelendiğinde; %88,2'sinin (n=67) HbsAg pozitif, %2,3'sünün (n=2) HbeAg pozitif ve %1,3'ünün (n=1) delta antikor pozitif olduğu görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların HBV DNA ölçümleri 1,8 ile 46.300.000 arasında değişmekte olup; ortalama sayı $1953312,63 \pm 7356711,72$ 'dir. Olguların %63,2'nin (n=48) 2.000 altında, %26,3'nün (n=20) 2.000 ile 1.000.000 arasında, %10,5'nin (n=8) 1.000.000 üzerinde olduğu görülmüştür.

HBV ilişkili HSK olgularının %50,7'si (n=35) tanı anında tedavi altında oldukları görülmüştür.

HBV ilişkili HSK hastalarının tanı anında tedavi olanların HBV DNA grupları incelendiğinde; %65,7'sinin (n=23) 2.000 altında, %25,7'si (n=9) 2.000 ile 1.000.000 arasında, %8,6'sı (n=3) 1.000.000 üzerinde olduğu görülmüştür.

HCV ilişkili HSK olguların seroloji sonuçları incelendiğinde; %88,9'unun (n=16) HCV RNA pozitif olduğu görülmüştür.

HCV ilişkili HSK olgularının %31,6'sı (n=6) anti viral tedavisi aldığı görülmüştür.

		n (%)
HBV ilişkili HSK vakalarının seroloji sonuçları	HbsAg (-)	9 (11,8)
	HbsAg (+)	67 (88,2)
	HebAg (-)	74 (97,4)
	HebAg (+)	2 (2,6)
	Delta antikor (-)	75 (98,7)
	Delta antikor (+)	1 (1,3)
HBV DNA	<i>Ort±Ss</i>	1953312,63±7356711,72
	<i>Medyan (Min-Maks)</i>	22200 (1,8-46.300.000)
	<2.000	48 (63,2)
	2.000-1.000.000	20 (26,3)
	>1.000.000	8 (10,5)
HBV ilişkili HSK hastalarının tanı anında tedavi	Tedavi altında	35 (50,7)

	Tedavi altında değil	34 (49,3)
HBV ilişkili HSK hastalarının tanı anında tedavi olanların HBV DNA	<2.000	23 (65,7)
	2.000-1.000.000	9 (25,7)
	>1.000.000	3 (8,6)
HCV ilişkili HSK vakalarının seroloji sonuçları	HCV RNA (+)	16 (88,9)
	HCV RNA (-)	2 (11,1)
HCV ilişkili HSK vakalarının anti viral tedavi alma	Tedavi almış	6 (31,6)
	Tedavi almamış	13 (68,4)

Tablo 22. HBV İlişkili HSK Vakalarının Seroloji Dağılımı

Tümör boyutlarına ve AFP gruplarına göre olguların HBV DNA sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Araştırmaya katılan HSK tanılı hastaların tanı anındaki TNM evreleri incelendiğinde; %38,1'inin ($n=48$) 1.evre, %15,9'unun ($n=20$) 2.evre, %27'sinin ($n=34$) 3.evre, %19'unun ($n=24$) 4.evre oldukları görülmüştür.

Araştırmaya katılan olguların okuda evreleri incelendiğinde; %36,5'inin ($n=46$) 1.evre, %46'sının ($n=58$) 2.evre, %17,5'inin ($n=22$) 3.evre oldukları görülmüştür.

Hastaların sadece %32,5'inin ($n=41$) tanı anında milan kriterini karşıladıkları saptanmıştır. Yani tanı anında hastaların büyük çoğunluğu milan kriterini karşılamamakta ve küratif tedavi seçeneği olan transplantasyon seçeneğinden mahrum kalmaktalar. TNM evrelerine göre olguların klinik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0,05$).

Ancak klinik olarak düzenli takiplerde HSK saptanma durumuna göre olguların tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,043$; $p<0,05$). Tümör boyutu 5 cm üstünde olanların düzenli takiplerde HSK saptanma oranı, düzenli takip edilmeyenlerden daha azdır.

Klinik olarak düzenli takiplerde HSK saptanma durumuna göre olguların TNM evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,006$; $p<0,01$). Düzenli takip edilenlerin TNM 1.evre olma oranı daha yükseken; 3.evre olma oranı daha azdır.

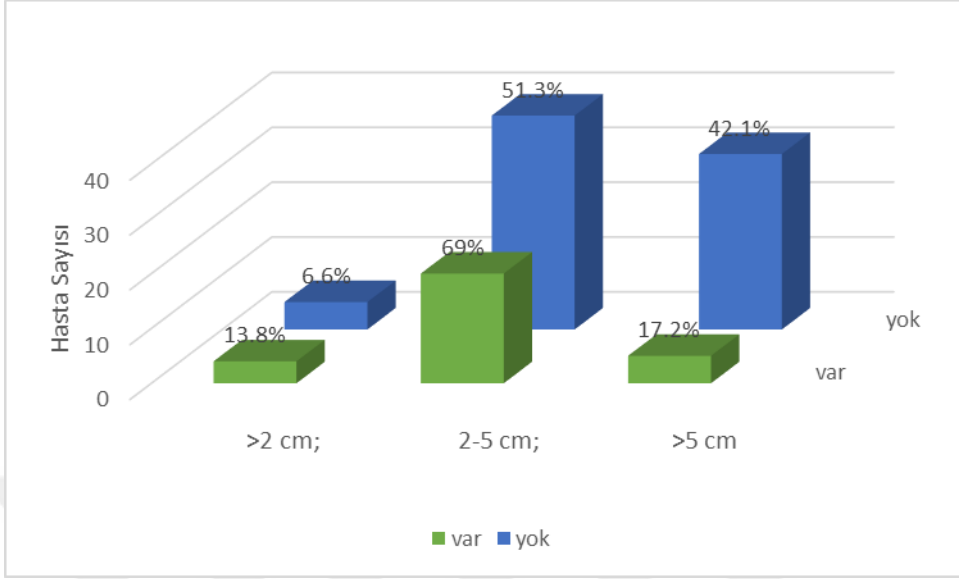
Klinik olarak düzenli takiplerde HSK saptanma durumuna göre olguların okuda evreleri ve milan kriterleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Klinik Olarak Düzenli Takiplerde HSK Saptanma		Yok	Var	
Tümör boyutu	<2 cm	5 (6,6)	4 (13,8)	^b 0,043*
	2-5 cm	39 (51,3)	20 (69,0)	
	>5 cm	32 (42,1)	5 (17,2)	
TNM evre	1.evre	24 (31,6)	15 (53,6)	^b 0,006**
	2.evre	10 (13,2)	8 (28,6)	
	3.evre	24 (31,6)	2 (7,1)	
	4.evre	18 (23,7)	3 (10,7)	
Okuda evre	1.evre	21 (27,6)	14 (50)	^b 0,128
	2.evre	39 (51,3)	10 (35,7)	
	3.evre	16 (21,1)	4 (14,3)	
Milan kriterleri	Negatif	54 (71,1)	17 (60,7)	^c 0,315
	Pozitif	22 (28,9)	11 (39,3)	

^bFisher Freeman Halton Test

^cPearson Chi-Square Test

Tablo 23. Klinik Olarak Düzenli Takiplerde HSK Saptanma Durumlarına Göre Ekstra Tümör Boyutu TNM, Okuda ve Milan Evreleme Durumlarının Karşılaştırması



Şekil 23. Klinik Olarak Düzenli Takibi Olan ve Olmayanlarda Tümör Boyutu Karşılaştırılması



Şekil 24. Klinik Olarak Düzenli Takibi Olan ve Olmayanlarda TNM Evre Karşılaştırılması

		AFP			p
		<20 (n=56)	20-300 (n=38)	>400 (n=31)	
TNM evre	1.evre	24 (51,1)	15 (31,9)	8 (17,0)	^b 0,002**
	2.evre	15 (75,0)	4 (20,0)	1 (5,0)	
	3.evre	7 (21,2)	11 (33,3)	15 (45,5)	
	4.evre	9 (40,9)	6 (27,3)	7 (31,8)	
Okuda evre	1.evre	20 (45,5)	14 (31,8)	10 (22,7)	^b 0,202
	2.evre	30 (52,6)	13 (22,8)	14 (24,6)	
	3.evre	5 (23,8)	9 (42,9)	7 (33,3)	

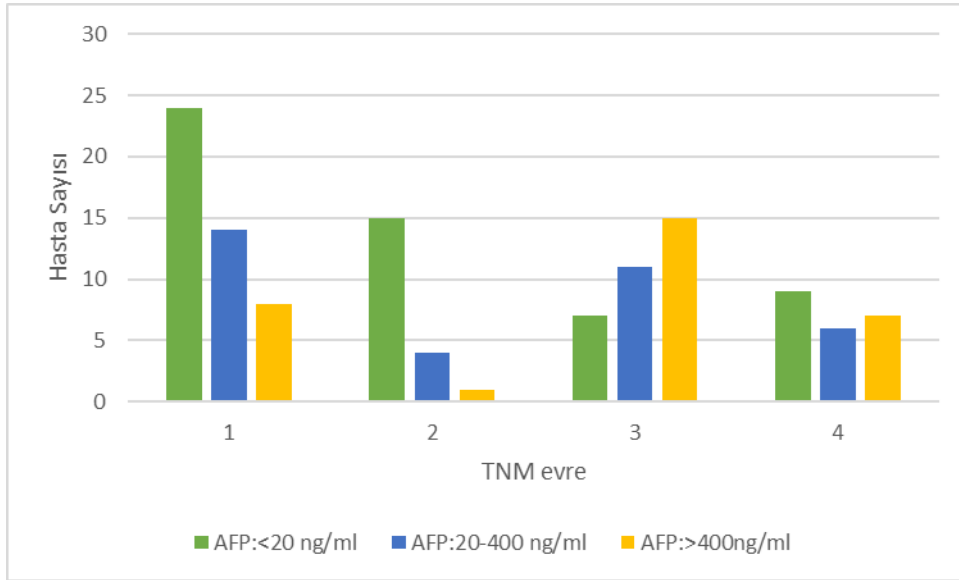
^bFisher Freeman Halton Test

^eKruskal Wallis Test & Dunn-Bonferroni Test

**p<0,01

Tablo 24. AFP Gruplarına Göre Evre Karşılaştırmaları

AFP gruplarına göre olguların TNM evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır (p=0,006; p<0,01). TNM 2.evre olanların AFP değerleri 20'nin altında olma oranı, 400'ün üstünde olma oranından daha yüksektir. TNM 3.evre olanların AFP değerleri 20'nin altında olma oranı, 20-400 arasında ve 400'ün üstünde olma oranından daha düşüktür. AFP gruplarına göre olguların okuda evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0,05).



Şekil 25. TNM Evre ve AFP Grup Karşılaştırmaları

5. TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinom primer karaciğer kanserlerinin %75-90'ını oluşturur. Dünya genelinde görülme sıklığı bakımından altıncı ve kansere bağlı ölüm sıklığında üçüncü sırayı alarak, yılda 800.000'den fazla kişinin ölümüne yol açar (163). HSK'ya bağlı 1 yılda ölenlerin sayısı neredeyse HSK'nın yıllık insidansına eşittir. Bu da HSK'nın agresif bir kanser olmasından ve yüksek fatalitesinden kaynaklanmaktadır. HSK insidansı coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir.

HSK'nın genel insidansı, muhtemelen hepatit virüsünün prevalansındaki değişkenlik ve çevresel faktörler nedeniyle heterojen olmakta ve kronik hepatit B virüsü taşıyıcılarının yüksek prevalans paternini takiben Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da görülürken Tayland, Endonezya, Jamaika, Haiti, Yeni Zelanda, Türkiye ve Alaska orta dereceli vaka bölgelerine girer; Japonya, Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa'nın çoğu, Avustralya (yılda 100.000 popülasyonda 3'ten az vaka rapor edilen) düşük insidans bölgelerini oluşturur (1, 6).

Ülkemizde verilerin yetersiz olması nedeniyle HSK'nın insidansı ve epidemiyolojisi hakkında net yorum yapılamamakla birlikte, coğrafi özellik ve hepatit B taşıyıcılığı açısından değerlendirildiğinde orta insidans bölgelerine dahil edilmektedir. Neredeyse bütün popülasyonlarda, karaciğer kanser oranları erkeklerde kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranları 2/1 ve 4/1 arasında değişmektedir. Erkeklerde HSK'nın daha sık görülmesinin en önemli sebebi cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Bu durum erkeklerin daha fazla HBV ve HCV ile enfekte olma eğilimlerinin yüksek olması, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları ile açıklanabilir. Bununla birlikte erkeklerde riski artıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve daha yüksek androjenik hormon seviyeleri sayılabilir. Bu konuyla alakalı Tayvan'da yapılan

çalışmalarda, HBV ile enfekte erkeklerde artmış testosteron seviyeleri ile HSK arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (11, 12)

Özetle, cinsiyet dağılımındaki farklılıkların kaynağı olarak hepatit taşıyıcı durumlarındaki farklılıklar, çevresel toksinlere maruz kalma ve/veya interlökin 6'nın inhibisyonu aracılığıyla östrojenin potansiyel olarak koruyucu etkilerinin olması düşünölmektedir (13) HSK'da küresel yaş dağılımı cinsiyet, etyoloji ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir (7) . HSK'nın kadınlarda görölme yaşı neredeyse tüm bölgelerde erkeklerden 5 yaş daha fazladır. Düşük riskli popülasyonlarda (ABD, Kanada ve İngiltere gibi) daha ileri yaşlarda (75 yaş ve üzeri) görölürken; buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında (örn, Gambia ve Mali) erkeklerde 60-65 yaşlarda kadınlarda 65-70 yaşlarda pik yapar. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla popülasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona görölme yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bilhassa, HCV taşıyıcıları genellikle yetişkin yaşta bu virüsle karşılaşırken; HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda enfekte olur (7). Cinsiyet açısından değerlendirildiğinde ölkemizde Can ve ark. 2014 yılında 963 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada hastaların %79'u erkek, %21 kadın saptanmıştır (164). Arhan ve ark yapmış olduğu çalışmada 98 hastadan 86'sinin erkek, 12'sini kadın olduğu tespit edilmiştir (165). Alanlı ve ark. 2013 yılında 213 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada 172 sayıda erkek,41 sayıda kadın saptanmıştır (166). Mengüş ve ark. 159 hasta ile yapmış olduğu çalışmada %86 erkek, %14 kadın bulunmuştur (167). Alacacioğlu ve ark. 221 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada 170 (%76,9)'inin erkek, 51 (%23,1)'nin kadın olduğunu bulmuşlar (168). Bizim çalışmamızda hastaların 102'i (%79.1) erkek, 27'si (%20.9) kadındı. Erkek/kadın oranı yaklaşık 3.7/1 olarak bulundu. Yaş açısından değerlendirildiğinde ölkemizde Can ve ark. 963 hasta üzerinde yapmış olduğu çalışmada erkeklerin yaş ortalaması 61±11, kadınların yaş ortalaması 60±13 olduğunu saptanmıştır (164). Arhan ve ark yapmış olduğu çalışmada 98 hastanın yaş ortalamasını 60,6±9,6 bulmuşlardır (165). Alanlı ve ark. 2013 yılında 213 hasta üzerinde yapmış oldukları çalışmada yaş ortalaması 60 saptanmıştır (166). Mengüş ve ark. 159 hasta ile yapmış olduğu çalışmada ortalama yaş 62.7±10.34 bulunmuştur (167). Alacacioğlu ve ark. 221 hasta üzerinde yaptıkları çok merkezli bir çalışmada yaş ortalamalarını 62±11 hesaplamışlar (168). Bizim çalışmamızda 129 HSK lı hastanın tanı

yaşları 30 ile 88 arasında değişmekte olup; ortalama yaş $64,07 \pm 10,36$ saptandı. Erkek hastaların tanı yaş ortalamaları $63,04 \pm 9,67$, kadın hastaların tanı yaş ortalamaları $67,96 \pm 12,06$ bulundu. Kadınların tanı alma yaşı erkeklerden istatistiksel olarak yüksek saptandı. Çalışmamız yaş ve cinsiyet açısından literatür ile uyumlu görülmektedir.

HSK gelişimi için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin çoğunun ortak özelliği sirozun eşlik etmesidir (15). HSK'nın sık risk faktörleri arasında HBV, HCV, alkolik karaciğer hastalığı, AFB1 ve muhtemelen non-alkolik steatohepatit yer alırken herediter hemokromatozis, alfa1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, otoimmün hepatit ve bazı porfiriler nadir nedenler arasında yer alır (14). Tüm HCC vakalarının neredeyse %50'si HBV enfeksiyonu, %25'i HCV enfeksiyonu ile ilişkilidir (16). Major risk faktörleri bölgesel olarak da değişkenlik göstermekte, bir çok bölgede HBV enfeksiyonu dominant risk faktörü olarak bilinmektedir. Avrupa, Japonya, Latin Amerika ve Amerika Birleşik Devletleri'nde HCV dominant faktör olarak geçmektedir (18, 19).

Batı ülkelerinde ise NASH ile ilişkili HSK vakalarının sayısı giderek artmakta, HBV evrensel aşılamanın geniş çapta uygulanması ve HBV ve HCV enfeksiyonlarına karşı etkili tedavilerin getirilmesi nedeniyle HBV veya HCV ile ilişkili vakaların sayısı azalmaktadır (2)

HSK etiolojisinden bölgesel farklılıklar nedeniyle çalışmamızı ülkemizde yapılan çalışmalarla karşılaştırdık.

Bardakçı ve arkadaşlarının (169) 377 hasta alınarak yapmış olduğu çalışmada vakaların %57.8'inde , Alanlı ve arkadaşlarının (166) 213 hasta ile yaptığı çalışmada vakaların %66.7'sinde ,Arhan ve arkadaşlarının (165) 98 hasta ile yaptığı çalışmada vakaların %63.3'ünde, Mengüş ve arkadaşlarının (167) 159 hasta ile yaptığı çalışmada vakaların %62.3'ünde, Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (168) yaptığı çalışmada vakaların %44.4'ünde HBV enfeksiyonu HSK etiolojisinden en sık sorumlu olan faktör olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da HBV enfeksiyonu %50,4 oranında (n=64) saptanarak diğer çalışma sonuçları ile uyumlu olarak etiolojiden en sık sorumlu gösterildi.

HSK etiolojisinde ikinci major neden HCV enfeksiyonu olarak gösterilmektedir. Alanlı ve arkadaşlarının (166) 213 hasta ile yaptığı çalışmada HCV %12.2 oranında, Arhan ve arkadaşlarının (165) 98 hasta ile yaptığı çalışmada HCV %22.5 oranında, Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (168) yaptığı çalışmada HCV %21.3 oranında, Mengüş ve

arkadaşlarının (167) 159 hasta ile yaptığı çalışmada HCV %9.4 oranında HSK etiyojisinde ikinci en sık neden olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da HCV %15 (n=19) oranında saptanarak ikinci en sık neden olarak tespit edildi. Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının (170) 207 hasta esas alınarak yedi merkezli yapmış olduğu çalışmada vakaların 116'sında (%56) HBV (bunun 13'ünde (%18,8) HBV+HDV), 48'inde (%23,2) HCV, 33'ünde (%15.9) alkol, (bunun 18'inde (%8.7) HBV+alkol, 15'inde (%7,2) sadece alkol), hepatoselüler karsinomun etiyojisinden sorumlu görülmüştür. Türkiye'de farklı coğrafi bölgelerde etiyojik faktörlerin dağılımı homojen değildi. Türkiye'nin orta, güney ve güneydoğu bölgelerinde HSK'nın başlıca etiyojisi HBV iken, Batı Türkiye'de HBV, HCV ve alkolün etkisi benzerdi. Yine Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (168) çalışmasında alkol %5.9, Arhan ve arkadaşlarının (165) çalışmasında %5.1 oranda etiyojik neden olarak gösterilmiştir. Özellikle Türkiye'nin batı kesimlerinde %31.5, Güneydoğu Anadolu'da %13.2, Orta Anadolu'da ise %8.3 oranında alkol etiyojiden sorumlu olarak gösterilmiştir (170). Bunun nedeni olarak bölgeler arası sosyokültürel farklılıklar sebebiyle alkol tüketiminin değişkenlik göstermesi gösterilebilir. Bizim çalışmamızda hastaların %7.9'unda (n=10) sadece alkol, %5.5'inde (n=7) HBV + alkol HSK etiyojisinden sorumlu bulundu. Çalışmamızda etiyojiden sorumlu olan diğer faktörler sırasıyla %10,2'sinin (n=13) kriptojenik siroz, %4,7'sinin (n=6) NASH, %1,6'sının (n=2) diğer (hemakromatozis ve primer biliyer siroz) olduğu görüldü. Hastaların %4,7'sinde (n=6) kronik karaciğer hastalığı zemini bulunmamaktaydı.

Farklı popülasyonlarda yapılan araştırmalar, diyabetin HSK riskini 2-3 kat artırdığını ve erkeklerde kadınlara göre önemli ölçüde daha fazla risk olduğunu bildirmiştir(70). Yeni tanı konmuş diyabeti olan 19.349 hasta ve diyabeti olmayan 77.396 hasta dahil edilen bir çalışmada HSK insidansı, diyabeti olmayanlarda 10.000 kişi- yılda 10.4 saptanırken, diyabetli hastalarda 10.000 kişi-yılda 21 saptandı.(68). Tip 2 diyabetin metformin ile tedavisinin HSK riskini azalttığı, bunun aksine insülin veya sülfonilüre kullanımının ise riski artırdığı gözlemlenmiştir (71-73) Bizim çalışmamızda hastaların %55'inin (n=71) tip 2 DM (%50.7), HT (%52.1), kalp/koroner arter hastalığı (%15.5) ve başka ek hastalıkları olduğu görüldü. Özellikle etiyojisi kriptojenik ya da bilinmeyen olan grupla ek hastalık ilişkisi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p>0,05). Çalışmamızın sonuçları ülkemizde yapılan çalışmalar ile genel olarak uyumlu saptandı.

Bizim çalışmamızda cinsiyetlere göre etiyojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. ($p=0,001$; $p<0,01$). Kadınların etiyojisi HCV olma oranı erkeklerden daha yüksekken; HBV, HBV+alkolik, alkolik, Nash olma oranı daha azdı. Çalışmamızda tanı yaşları, etiyojilere göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Nagasue ve ark. (171) yapmış olduğu çalışmada % 4 HSK hastası tanı anında asemptomatik idi. %30 hastada karın ağrısı, %34 hastada halsizlik,%19 hastada karın şişliği, % 10 hastada kilo kaybı, %8 hastada sarılık,%6 hastada dispeptik yakınmalar,%4 hastada bacaklarda şişlik, %2 hastada ensefalopati, %2 hastada gis kanama şikayetleri mevcuttu. Bir çok hastada multipl yakınma olduğu görülmüştür. Lee ve ark.(172) yaptığı 257 vakanın dahil edildiği çalışmada 90 hastanın semptomu yoktu, 101 hastanın karın ağrısı,36 hastanın karın şişliği,15 hastanın gis kanama,4 hastanın bilinç bulanıklığı, 11 hastada diğer şikayetler görülmüştür.Diğer bir yurtdışı çalışmasında HSK 672 vakanın 59'unda (%8,8) protokol bazlı takip sırasında, 88'inde (%13,2) tesadüfen, 522'sinde (%78) semptomlara dayalı olarak tespit edilmiş.En yaygın semptom olarak %64,3 (432/672) oranında karın ağrısı saptanmış (173).Çalışmamızda hastaların tanı anındaki klinik semptomları incelendiğinde %6,7'si (n=7) asemptomatik, %16,2'sinin (n=17) karın ağrısı, %21'inin (n=22) karın şişkinliği, diğerleri ve büyük çoğunluğunun birden fazla ve nonspesifik (halsizlik, iştahsızlık, yorgunluk, kilo kaybı,dispeptik yakınmalar)ve ya sirozla ilişkili şikayetleri (sarılık,bilinç bulanıklığı,gis kanama, ve b.) yakınmaları mevcut olduğu görüldü. Bu seçeneklerin fazla olmasının nedeni, HSK'nın başvuru esnasında çeşitli şikayetlere yol açabileceğini göstermektedir. Olguların %27,6'sının (n=29) polikliniğimizden kronik karaciğer hastalığı ile düzenli takibi olup takipler sırasında HSK saptandığı görüldü. Ayrıca hastaların %5,7'sinin (n=6) displastik rejenerasyon nodül ile düzenli aralıklarla radyolojik olarak takip edildiği ve nodül zemininde HSK saptandığı tespit edildi. Olguların %6,7'si (n=7) hiç bir şikayeti olmadığı rutin tetkikler sırasında radyolojik olarak HSK saptandığı görüldü.

Bizim çalışmamızda HSK tanısı sırasında hastaların 110'ünde (%85.3) karaciğer sirotik, 3'ünde (%2.3) karaciğer presirotik, 16'sında (%12.4) karaciğer normal saptandı. Karaciğer sirozu mevcut hastaların tanı anındaki Child evreleri incelendiğinde; %50'sinin (n=56) Child A, %39,3'ünün (n=44) Child B, %10,7'sinin (n=12) Child C

olduğu görüldü. Arhan ve ark. (165) yaptığı çalışmada %84.7 oranında siroz (%33 Child A, %39.5 Child B,%27.2 Child C) , Alacacioğlu ve ark. (168) yaptığı çalışmada %74.2 oranında siroz (Child A %29.8 Child B %25, Child C %45.2) ,Kirchner ve ark. (174) 283 hastayla yapmış oldukları çalışmada %85.2 oranında siroz (Child A %40.2, Child B%45.4 Child C %12.7) saptanmıştır. Çalışmamızda sirozu mevcut 110 hastanın %59.1'inde (n=65) kronik karaciğer hastalığı tanı öncesinden biliniyordu. Hastaların %36'ında (n=45) ise karaciğerdeki hastalık durumu HSK ile eş zamanlı saptandı. 65 hastada kronik karaciğer hastalığı ile HSK ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 2 ay, en uzun süre 360 ay, ortalama süre $90,40 \pm 68,87$ ay olarak hesaplandı.

Başer ve ark. (175) yaptığı çalışmada hastaların %54'ünde, Temel ve ark. (176) yaptığı çalışmada hastaların %55.8'inde tanı öncesinden bilinen kronik karaciğer hastalığı vardı. Arhan ve arkadaşlarının (165) yapmış olduğu çalışmada daha önceden bilinen KKH ile HSK tanısı arasından geçen ortalama süre 38.4 ay (0–240) bulunmuş. Coşkun ve arkadaşlarının (177) yaptığı çalışmada ortalama süre 5 yıl saptanmıştır. Bu veriler ülkemizde kronik karaciğer hastalıklarının tanısının zamanında konulamadığını ve birçok HSK tanısının geç evrede saptandığını göstermektedir.

Çalışmamızda süre ile etiyolojiler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmasa da anlamlılık sınırına yakındı. ($p=0.055$) .HBV+alkol ilişkili vakaların KKH ile HSK saptanma arasındaki ortalama süre $39,43 \pm 26,58$ ay, NASK ilişkili olguların ortalama süresi $108 \pm 42,71$ ay olarak bulundu.

766 hastanın dahil edildiği bir yurtdışı çalışmasında %44.8 hastada tanı anında radyolojik olarak asit saptanmıştır (178). Bizim çalışmamızda %34.9 hastada (n=44) tanı anında asit saptanmışken, %65.1 hastada (n=82) asit yoktu. HSK tanısı sırasında karaciğer sirozu olan hastalar geriye dönük incelendiğinde %54,2'sinin (n=64) kompanse siroz olduğu, %45,8'inin (n=54) dekompanse siroz olarak tanımlandı. Dekompansasyon bulguları incelendiğinde; %81,5'inde (n=44) asit, %27,8'inde (n=15) hepatik ensefalopati, %20,4'ünde (n=11) üst gis kanama, %5,6'sında (n=3) hepatorenal sendrom, %3,7'sinde (n=2) spontan bakteriyel peritonit olduğu görüldü.

Ayrıca çalışmamızda gastroskopi yapılan sirozlu HSK hastalarının 47'inde (%38.5) özafagus varisi vardı, 18 inde (%14.8) varis saptanmamıştı, 57 (%46.7) hastaya gastroskopi yapılmamıştı. Bunun nedeni olarak hastaların bir kısmının KKD tanısını HSK

ile eşzamanlı ve geç dönemde almaları sebebiyle genel durumlarının tanısal gastroskopi yapılmasına uygun olmadığı gösterilebilir. Olguların varis evreleri incelendiğinde; %31,8'inin (n=14) 1.evre, %40,9'unun (n=18) 2.evre, %25'inin (n=11) 3.evre, %2,3'ünün (n=1) 4.evre olduğu görülmüştür.

4841 katılımcının yer aldığı 34 çalışma verilerine göre her boyut ve evredeki hepatoselüler karsinom için MRI duyarlılık %84,4 (%95 GA %80,1 ila %87,9) ve özgüllük %93,8 (%95 GA %90,1 ila %96,1) hesaplanmıştır (179). Temel ve ark.(176) yapmış olduğu çalışmada hastaların sadece %55.8'inde radyolojik yöntemler tanıda yeterli olmuştur.Çalışmamızda hastaların %60,5'inin (n=78) radyolojik yöntemler (MRI) + AFP ölçüm değeri ile tanı alırken %39,5'inin (n=51) tanısının biyopsi ile olduğu görüldü.

Çalışmamızda hastaların tanı anındaki radyolojik bulgulari incelendiğinde tümör yerleşim yerleri olarak %60,9'unun (n=78) sağ lob , %16,4'ünün (n=21) sol lob , %22,7'sinin (n=29) her iki lob yerleşimli olduğu görüldü.HSK tutulum şekline göre olguların %60,6'sında (n=77) tek nodül, %31,5'inde (n=40) multipl nodül, %7,9'unda (n=10) diffuz infiltran olarak saptandı. Olguların multipl nodül sayıları incelendiğinde; %48,8'inin (n=20) 2, %29,3'ünün (n=12) 3, %22'sinin (n=9) 3 üzerinde nodül olduğu görüldü. Yapılan çalışmalarda da HSK nın %55-80 oranında sağ lob yerleşimli olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmalar HSK nın %64 (172), %37 (177), %54.1 (165), %53.7 (178), %53.4 (174) oranında tek nodül, %35 (172), %57.4 (177), %42.8 (165), %46 (178) multipl nodül, %5.4 (172), %5.6 (177), %3 (165) oranlarında diffuz infiltran olarak saptandığını göstermektedir.

Selby ve arkadaşlarının (178) yapmış olduğu 766 hastanın dahil edildiği çalışmada tümör boyutu 1-23 cm arasında değişmekte olup, %58.7 hastada 5 cm üzerindeydi. Alanlı ve arkadaşlarının (166) yaptığı çalışmada ortalama tümör boyutu 68 mm (8-187 mm) saptanmıştır. Lee ve arkadaşlarının (172) 257 vaka değerlendirmesinde tümör boyutu 58 hastada <2 cm, 104 hastada 2-5 cm, 36 hastada 5-10 cm, 59 hastada >10 cm üzerinde saptanmıştır. Arhan ve arkadaşlarının (165) yaptığı çalışmada tümör boyutu %26.5 de <3 cm, %42.9 hastada 3-5 cm, %26.5 de >5 cm saptandı. Bizim çalışmamızda tümör boyutları 8-210 mm arasında değişmekte olup; ortalama boyut 55,45±38,06 mm'saptandı. Tümör büyüklüğü açısından ≤2 cm, 2-5 cm aralığında ve ≤5 cm olarak üç

gruba ayrıldığında %8,6'sının (n=11) 2 cm altında, %57'si (n=73) 2-5 cm, %34,4'ü (n=44) 5 cm üzerinde saptandığı görüldü. Nodül sayısı tek olanların boyutları 8 ile 210 mm arasında değişmekte olup; ortalama $50,56 \pm 39,16$ mm, nodül sayısı multipl olanların tümör boyutları 12 ile 130 mm arasında değişmekte olup; ortalama $55,75 \pm 32,48$ mm hesaplandı. Multipl nodül sayısına göre olguların tümör boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Çalışmamızda hastaların %24,8'inde (n=29) tanı sırasında vasküler tutulum vardı. Bunlarda 20 (%17,1) hastada portal ven trombozu, 4 (%3,4) hastada portal ven invazyonu, 2 (%1,7) hastada hepatik ven trombozu, 3 (%2,5) hastada tümör trombüsü saptandı. HSK nadir olarak uzak organ metastazi yapmaktadır. Çalışmamızda hastaların %24,8'inde (n=28) lenf nodları ve uzak organlara ekstra hepatik yayılım var olduğu görüldü. Bu hastaların %25 inde (n=7) (bütün hastaların %5,4'ünde) uzak organ metastazi saptandı. 7 hastanın 4'ünde akciğerlere, 2'sinde kemik, 1'inde ise sürrenal bezlere uzak organ metastazi görüldü. Kirchner ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %16,6'sında portal ven trombozu, %12,9'unda lenf nodlarına metastaz, %7'sinde uzak organ metastazi saptanmıştır. Uzak organ metastazlarının %50'inin akciğerlere, %23'ünün kemiklere olduğu gösterilmiştir (174). Bir diğer çalışmada %21 oranında portal ven trombozu saptanmış, uzak organ metastazlarının dağılımı; %74'ü akciğerlere, %11'i sürrenal bezlere, %7'i kemiklere, %8'i diğer organlara şeklinde saptanmıştır (166). Çalışmamızın sonuçları diğer çalışmalar ve literatüle uyumlu görülmektedir.

Bizim çalışmamızda tümör boyutlarına göre olguların ekstrahepatik yayılım ve uzak organ metastazi olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak tümör boyutu 2 cm atında olan olguların hiç birinde uzak organ metastazi saptanmadı, bu olguların sadece %7,1'inde ekstrahepatik yayılım görüldü. Ayrıca tümör boyutları ve etiyoloji (özellikle kriptojenik ve bilinmeyen gruplarda) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak HBV ve HBV + alkolik bağlı HSK olgularının tümör boyutları %33,8 ve %57,1 oranında 5 cm üzerinde saptandı. Bu da viral hepatitde HSK taramasının yetersiz kaldığının bir göstergesi olabilir. Ayrıca klinik olarak düzenli takiplerde HSK saptanma durumuna göre olguların tümör boyutları arasında istatistiksel

olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p=0,043$; $p<0,05$). Tümör boyutu 5 cm üstünde olanların düzenli takiplerde HSK saptanma oranı, düzenli takip edilmeyenlerden daha az görüldü

Çalışmamızda tümör boyutlarına göre olguların vasküler invazyon var olma durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,041$; $p<0,05$). Tümör boyutu 5 cm üstünde olanlarda vasküler invazyon görülme oranı 2 ile 5 cm arasında olanlardan daha fazladır. Sinn ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, portal ven trombozu görülen vakalarda daha büyük çapta tümörler saptanmış.(180).

Vasküler tutulum ve etiyoloji ilişkisi değerlendirildiğinde Xue ve arkadaşlarının (181) ve Shukla ve arkadaşlarının (173) yapmış olduğu çalışmada HBV ilişkili HSK da PVT insidansının daha yüksek olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda etiyoloji ve vasküler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).Ancak HCV ilişkili olguların %5.1 inde vasküler tutulum saptanırken, HBV ilişkili olguların %24.1 inde,HBV+alkol ilişkili olguların %66.7 inde,alkol ilişkili vakaların ise %44.4 ünde vasküler invazyon saptandı.

Serum belirteçlerden 20 ng/mL lik AFP değeri klinik pratikte HSK tanısında yaygın olarak kullanılan bir eşiktir (101). Ancak yalancı negatif ve yalancı pozitif oranları yüksek olmakta ve duyarlılık ve özgüllüğü değişkenlik göstermektedir.Sirozu olan 1800'den fazla hastayı içeren ve 10 ila 20 ng/mL'lik bir AFP değeri kullanan iki çalışmada, AFP'nin HSK tespiti için yaklaşık yüzde 60'lık bir duyarlılığa ve yaklaşık yüzde 80'lik bir özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır (102, 103) Ayrıca yüksek AFP seviyeleri sadece HSK'ya özgü olmayıp, spesifikliği akut ve kronik hepatit, intrahepatik kolanjiokarsinom ve embriyojenik tümörler gibi diğer durumlarda yükselmesi nedeniyle azalır (100). Yurtdışında ve ülkemizde yapılan çalışmalarda AFP %42.1 (182), %41.8 (166) ve %35.8 (172) oranlarında 20 ng/ml'nin altında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda AFP ölçüm değerleri 1 ile 484.000 arasında değişmekte olup; ortalama değer $7816,33\pm44610,38$ 'saptandı.Hastaların %44.8'inde (n=56) 20'nin altında görüldü.

Yurtdışında 1148 vakayla yapılan çalışmada AFP değeri %18 oranında 400 ng/ml'nin üzerindeydi (182). Kumar ve arkadaşlarının Hindistanda yaptığı çalışmada ise hastaların

%46 sında AFP 400 üzerinde saptanmıştı(183).Ülkemizde yapılan çalışmada hastaların %30.6'sında >200 ng/ml saptanmıştır (166).Bizim çalışmamızdaki hastaların %24.8'nde >400 ng/ml saptandı. Bu veriler HSK tanısında AFP ölçüm değerinin duyarlılığının yeterli olmadığını desteklemektedir.Yapılan bazı çalışmalarda AFP'nin tümör boyutu ve yayılımı ile korele olduğu gösterilmiştir. Tayland'da yapılan bir çalışmada AFP>400 ng/ml olması daha büyük tümör boyutu, bilobar tutulumu, portal ven trombozu (PVT) ve azalmış sağkalım ile ilişkiliydi (184)

Çalışmamızda AFP gruplarına göre olguların MR bulgu boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$; $p<0,01$). Farklılığın kaynağını belirlemek üzerine yapılan ikili karşılaştırmalar neticesinde; AFP değerleri 400'ün üstünde olan olguların MR bulgu boyutları, AFP değerleri 20'nin altında olanlardan anlamlı yüksek saptandı. AFP değeri 20'nin altında olanların tümör boyutları 5 cm üstünde olma oranı, 2 cm altında ve 2-5 cm arasında olma oranından daha düşükkün, AFP değeri 400 'ün üstünde olanların daha yüksektir ($p=0.020$; $p<0,05$). Çalışmamızda AFP gruplarına göre olguların vasküler invazyon varlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).Ancak vasküler invazyonu olan olguların %42.3 ünde,buna karşılık vasküler invazyonu olmayan olguların ise %19.5 inde AFP değeri 400 üzerinde bulundu.

Çalışmamızda düzenli takip sırasında HSK saptanan olgular ile düzenli takibi olmayan olguların AFP grupları arasında fark saptanmadı.

AFP ile etiyoloji ilişkisi bakıldığında medyan AFP düzeyleri alkol ve hepatit C etiyolojisinin birlikte olduğu kişilerde (1454 ng/mL) en yüksek, yalnızca hepatit C'li olanlarda (28,5 ng/mL) en düşük , HBV ilişkili vakalarda da anlamlı derecede yüksek saptanmıştır (173)

Diğer bir çalışmada da HBV ile ilişkili HSK vakalarında AFP düzeyleri 500 ng/ml'nin üzerinde olan hastaların oranı (%42,9), HCV veya alkolle ilişkili HSK gruplarına göre anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla %18,2 ve %32,4; $p<0,01$) (174).

Bizim çalışmamızda AFP grupları ve etiyoloji arasında anlamlı fark bulunmadı,ancak HBV ve alkol gruplarında diğerlerine göre yüksek saptandı.

Almanyada sirotik ve nonsirotik HSK olgularıyla yapılan çalışmada nonsirotik HSK olgularında uninodüler hastalık daha sık bulunmuş olsada daha büyük tümör boyutları ve daha sık ekstrahepatik yayılım saptanmıştı ve ayrıca hastalar daha ileri yaşta tanı almışlardı. Bu iki grup arasında AFP değerleri ve portal ven trombozu oranları benzer bulunmuş (185). Diğer bir çalışmada da nonsirotik HSK vakaları soliter ve daha büyük boyutlarda saptanmış,AFP değerleri açısından fark saptanmamıştı (186).

Bizim çalışmamızda da yapılan çalışmalarla benzer olarak siroz olma durumlarına göre olguların AFP sınıfları,vasküler tutulum arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AFP'nin tanısal performansının, sirozlu hastalarda olduğu kadar sirotik olmayan hastalarda da zayıf olduğunu göstermektedir. Bizim çalışmamızda siroz olma durumlarına göre ekstrahepatik yayılım fark saptanmadı ($p>0,05$) Yine çalışmalarla benzer olarak çalışmamızda siroz olan olguların MR bulgu boyutları, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı ($p=0,006$; $p<0,01$). Siroz olan olguların tanı yaşları, siroz olmayanlardan istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük saptandı. ($p=0,010$; $p<0,05$). Bunun nedeni olarak; sirozu olmayan karaciğerden gelişen HSKlar ileri evrelere ulaşana kadar semptom vermediği için genelde ileri yaşta ve büyük boyutlarda saptanmaktadır.

Sirozlu karaciğerde dejeneratif nodül, displatik nodül, kanseroz nodüller gibi nodül formasyonları görülebilmektedir ve HSK'nın düşük grade displastik nodülden yüksek grade displastik nodüle buradan da HSK lezyonuna dönüşen basamakları takiben gelişebildiği bilinmektedir (187, 188) Ayrıca yapılan bazı çalışmalarda nonsirotik HSK olgularının soliter nodül daha yüksek bulunmuş (185, 186).Bu nedenle çalışmamızda, sirotik ve nonsirotik HSK olgularının tek nodül ve multinodülerite durumlarına göre yapılan karşılaştırmada anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Siroz olma durumlarına göre vakaların tanı yöntemi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).Bu sirotik ve nonsirotik karaciğerde HSK'nın radyolojik bulgularının tipik olabileceğini ve duyarlılık ve özgüllüğünün benzer olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda HBV ilişkili HSK olgularının %88.8 inde siroz eşlik etmekteydi. HBV ilişkili HSK vakalarının tanı anında %88,2'sinin ($n=67$) HbsAg pozitif olduğu, %50,7'si ($n=35$) tanı anında antiviral tedavi altında oldukları görüldü.Tanı anında tedavi altında

olanların HBV DNA grupları incelendiğinde; %65,7'sinin (n=23) 2.000 altında, %25,7'si (n=9) 2.000 ile 1.000.000 arasında, %8,6'sı (n=3) 1.000.000 üzerinde olduğu saptandı. Tümör boyutlarına ve AFP gruplarına göre olguların HBV DNA sınıfları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). HBV'nin hücrel onkogenleri aktif ederek HSK'ya neden olduğu varsayılmaktadır. Her ne kadar siroz olmadan HSK ya neden olduğu bilinse de genellikle bizim çalışmamızda olduğu gibi siroz zemininde gelişmektedir. HBV DNA değeri ile HSK arasında ilişki olduğunu ve olmadığını gösteren çalışmalar olsa da bizim çalışmamızda Oral ve arkadaşlarının (189) çalışmasında olduğu gibi bağımsız risk faktörü olarak saptanmıştır. Bu da HBV'nin viral yükten bağımsız kanserojen olduğunun bir kanıtı olarak sayılabilir.

Çalışmamızda vakaların TNM evreleri incelendiğinde; %38,1'inin (n=48) 1.evre, %15,9'unun (n=20) 2.evre, %27'sinin (n=34) 3.evre, %19'unun (n=24) 4.evre oldukları görüldü.

Okuda tarafından önerilen tümör boyutu, serum albumin, serum bilirubin ve asit varlığını içeren klinik bir skorlama sistemidir. Çalışmamıza katılan olguların okuda evreleri incelendiğinde; %36,5'inin (n=46) 1.evre, %46'sının (n=58) 2.evre, %17,5'inin (n=22) 3.evre oldukları görüldü. Bizim çalışmamızla uyumlu olarak bir çok çalışmada hastaların %50 sinden fazlası Okuda evre 2 olarak sınıflandırılmıştır. (174, 190, 191).

Hastaların sadece %32,5'inin (n=41) tanı anında milan kriterini karşıladıkları tespit edildi. Bu da hastaların büyük çoğunluğunun ileri evrede tanı almaları sebebiyle küratif tedavi seçeneği olan karaciğer transplantasyonu şansını kaybettiklerini gösterir.

TNM evrelerine göre hastaların klinik bulguları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak düzenli takip edilen hastaların TNM 1.evre olma oranı (%53) daha yüksekken; 3. ve 4.evre olma oranı (%7,%10) daha az görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı saptandı. ($p=0,006$; $p<0,01$).

Düzenli takip edilen hastaların okuda evreleri ve milan kriterleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi. ($p>0,05$).

AFP gruplarına göre olguların TNM evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0,006$; $p<0,01$). TNM 2.evre olanların AFP değerleri 20'nin altında olma

oranı (%75), 400'ün üstünde olma oranından (%5) daha yüksektir. TNM 3.evre olanların AFP değerleri 20'nin altında olma oranı (%21), 20-400 arasında (%33) ve 400'ün üstünde (%45) olma oranından daha düşük bulundu.Ek hastalık varlığına göre katılımcıların TNM evreleri, okuda evreleri ve milan kriterleri, istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermedi ($p>0,05$).

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Sonuç olarak, hastaların ileri yaşta tanı aldıkları ve erkek cinsiyetin baskın olduğu bulundu.Kadınların erkeklerden daha geç yaşta tanı aldıkları görüldü.Kadınlarda HCV daha sık görüldü. Spesifik bir semptomu olmadığı, daha çok kronik karaciğer hastalığına bağlı semptomlar ve genel olarak çok değişken semptomlarla başvurabilecekleri gösterildi. HSK'nın büyük çoğunluğunun siroz zemininde geliştiği etiyolojisinde viral etkenlerin özellikle en sık HBV, ikinci sıklıkla HCV'nin rol aldığı tespit edildi. Çalışmamızda hastaların ileri evrede tanı aldıkları, düzenli takip altında olan hastaların diğerlerine göre daha küçük tümör boyutu ve daha erken evrede tanı aldıkları gösterildi. Nonsirotik HSK hastalar; daha ileri yaş,daha büyük tümör boyutu,daha yaygın vasküler tutulum gösterdiği, daha ileri evrede tanı aldıkları saptandı.Çalışmamıza katılan hastaların tanı anındaki bulguları büyük ölçüde literatür ve yapılan çalışmalar ile uyumlu bulundu.

Çalışmamızın retrospektif olması nedeniyle bazı veri eksikliklerinin olması ve hasta sayısının az olması nedeniyle istatistiksel analizlerde anlamlı bulguların ortaya çıkmaması gibi kısıtlılıkları oldu.

HSK gelişimini engellemek için viral hepatit koruma önlemleri alınmalı, bulaşı engellemek için eğitimlerin ve aşı uygulamalarının artırılması gerekmektedir. Sirozlu hastaların ve hepatit virusları ile enfekte kişilerin yakın takibinin yapılması ve düzenli tarama programlarının uygulanması erken evrede saptanması açısından büyük öneme sahiptir.

KAYNAKLAR

1. Samant H, Amiri HS, Zibari GB. Addressing the worldwide hepatocellular carcinoma: epidemiology, prevention and management. *J Gastrointest Oncol.* 2021;12(Suppl 2):S361-s73.
2. Sagnelli E, Macera M, Russo A, Coppola N, Sagnelli C. Epidemiological and etiological variations in hepatocellular carcinoma. *Infection.* 2020;48(1):7-17.
3. Hefaiiedh R, Ennaifer R, Romdhane H, Ben Nejma H, Arfa N, Belhadj N, et al. Gender difference in patients with hepatocellular carcinoma. *Tunis Med.* 2013;91(8-9):505-8.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2021;71(3):209-49.
5. Parkin D, Whelan S, Ferlay J, Teppo L, Thomas D. Cancer incidence in five continents volume VIII. IARC Sci Publications. 2002;155.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer.* 2019;144(8):1941-53.
7. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *The lancet oncology.* 2001;2(9):533-43.
8. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF, Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer.* 2001;94(2):290-6.
9. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. 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(26):1855-9.
10. 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(5456):1253-8.
11. Yu M-W, Chen C-J. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer research.* 1993;53(4):790-4.
12. Yu M-W, Yang Y-C, Yang S-Y, Cheng S-W, Liaw Y-F, Lin S-M, et al. Hormonal markers and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: a nested case-control study among men. *Journal of the National Cancer Institute.* 2001;93(21):1644-51.
13. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, Maeda S, Kim K, Elsharkawy AM, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science.* 2007;317(5834):121-4.
14. Sherman M, editor *Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. Seminars in liver disease;* 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New
15. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer control.* 2017;24(3):1073274817729245.
16. Janevska D, Chaloska-Ivanova V, Janevski V. Hepatocellular Carcinoma: Risk Factors, Diagnosis and Treatment. *Open Access Maced J Med Sci.* 2015;3(4):732-6.
17. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61(10):1942-56.
18. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: Hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry (Moscow).* 2008;73(5):504-13.

19. Szabó E, Páska C, Kaposi Novák P, Schaff Z, Kiss A. Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. *Pathol Oncol Res.* 2004;10(1):5-11.
20. Xie Y. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. *Adv Exp Med Biol.* 2017;1018:11-21.
21. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2008;14(11):1652-6.
22. Feitelson MA. Hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *J Cell Physiol.* 1999;181(2):188-202.
23. Yang HI, Sherman M, Su J, Chen PJ, Liaw YF, Iloeje UH, et al. Nomograms for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol.* 2010;28(14):2437-44.
24. Sumi H, Yokosuka O, Seki N, Arai M, Imazeki F, Kurihara T, et al. Influence of hepatitis B virus genotypes on the progression of chronic type B liver disease. *Hepatology.* 2003;37(1):19-26.
25. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010;138(5):1747-54.
26. Herbst DA, Reddy KR. Risk factors for hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease.* 2012;1(6):180.
27. Chen G, Lin W, Shen F, Iloeje UH, London WT, Evans AA. Past HBV viral load as predictor of mortality and morbidity from HCC and chronic liver disease in a prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(8):1797-803.
28. 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(6):1329-39.
29. Chang MH, You SL, Chen CJ, Liu CJ, Lee CM, Lin SM, et al. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2009;101(19):1348-55.
30. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *Jama.* 2013;310(9):974-6.
31. Neufeldt CJ, Cortese M, Acosta EG, Bartenschlager R. Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. *Nature Reviews Microbiology.* 2018;16(3):125-42.
32. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *The Lancet.* 1997;349(9055):825-32.
33. Khatun M, Ray R, Ray RB. Chapter Three - Hepatitis C virus associated hepatocellular carcinoma. In: Sarkar D, Fisher PB, editors. *Advances in Cancer Research.* 149: Academic Press; 2021. p. 103-42.
34. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochemistry (Mosc).* 2008;73(5):504-13.
35. Biological agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt B):1-441.
36. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012;142(6):1264-73.e1.
37. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol.* 2001;28(5):441-9.
38. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, Amin J, Law M, Danta M, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol.* 2017;67(6):1204-12.

39. Huang AC, Mehta N, Dodge JL, Yao FY, Terrault NA. Direct-acting antivirals do not increase the risk of hepatocellular carcinoma recurrence after local-regional therapy or liver transplant waitlist dropout. *Hepatology*. 2018;68(2):449-61.
40. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017.
41. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. *Gastroenterology*. 2017;153(4):996-1005.e1.
42. Kanwal F, Kramer JR, Asch SM, Cao Y, Li L, El-Serag HB. Long-Term Risk of Hepatocellular Carcinoma in HCV Patients Treated With Direct Acting Antiviral Agents. *Hepatology*. 2020;71(1):44-55.
43. Nahon P, Sutton A, Rufat P, Ziol M, Akouche H, Laguillier C, et al. Myeloperoxidase and superoxide dismutase 2 polymorphisms modulate the risk of hepatocellular carcinoma and death in alcoholic cirrhosis. *Hepatology*. 2009;50(5):1484-93.
44. McKillop IH, Schrum LW. Role of alcohol in liver carcinogenesis. *Semin Liver Dis*. 2009;29(2):222-32.
45. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015;112(3):580-93.
46. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, et al. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2014;25(8):1526-35.
47. Ganne-Carrié N, Chaffaut C, Bourcier V, Archambeaud I, Perarnau JM, Oberti F, et al. Estimate of hepatocellular carcinoma incidence in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(6):1274-83.
48. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med*. 1990;322(2):95-9.
49. Corrao G, Aricò S, Zambon A, Torchio P, Di Orio F. Female sex and the risk of liver cirrhosis. Collaborative Groups for the Study of Liver Diseases in Italy. *Scand J Gastroenterol*. 1997;32(11):1174-80.
50. Moon AM, Singal AG, Tapper EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18(12):2650-66.
51. Waly Raphael S, Yangde Z, Yuxiang C. Hepatocellular carcinoma: focus on different aspects of management. *ISRN Oncol*. 2012;2012:421673.
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(6317):429-31.
53. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum Suppl*. 1987;7:1-440.
54. Liu Y, Chang CC, Marsh GM, Wu F. Population attributable risk of aflatoxin-related liver cancer: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2012;48(14):2125-36.
55. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1972-8.
56. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-55.e3.

57. Ioannou GN, Green P, Kerr KF, Berry K. Models estimating risk of hepatocellular carcinoma in patients with alcohol or NAFLD-related cirrhosis for risk stratification. *J Hepatol.* 2019;71(3):523-33.
58. Alvarez CS, Graubard BI, Thistle JE, Petrick JL, McGlynn KA. Attributable Fractions of Nonalcoholic Fatty Liver Disease for Mortality in the United States: Results From the Third National Health and Nutrition Examination Survey With 27 Years of Follow-up. *Hepatology.* 2020;72(2):430-40.
59. Ahmed A, Wong RJ, Harrison SA. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Review: Diagnosis, Treatment, and Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(12):2062-70.
60. Vernon G, Baranova A, Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34(3):274-85.
61. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72(2):250-61.
62. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Absence of Cirrhosis in United States Veterans is Associated With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14(1):124-31.e1.
63. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology.* 2018;155(6):1828-37.e2.
64. Dyson J, Jaques B, Chattopadyhay D, Lochan R, Graham J, Das D, et al. Hepatocellular cancer: the impact of obesity, type 2 diabetes and a multidisciplinary team. *J Hepatol.* 2014;60(1):110-7.
65. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1871-7.
66. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Yun JE, Ji M, Samet JM. Fasting serum glucose level and cancer risk in Korean men and women. *Jama.* 2005;293(2):194-202.
67. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;126(2):460-8.
68. Lai SW, Chen PC, Liao KF, Muo CH, Lin CC, Sung FC. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(1):46-52.
69. Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, et al. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2013;57(3):964-73.
70. Ohkuma T, Peters SAE, Woodward M. Sex differences in the association between diabetes and cancer: a systematic review and meta-analysis of 121 cohorts including 20 million individuals and one million events. *Diabetologia.* 2018;61(10):2140-54.
71. Franciosi M, Lucisano G, Lapice E, Strippoli GF, Pellegrini F, Nicolucci A. Metformin therapy and risk of cancer in patients with type 2 diabetes: systematic review. *PLoS One.* 2013;8(8):e71583.
72. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Anti-diabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013;108(6):881-91; quiz 92.
73. Zhang H, Gao C, Fang L, Zhao HC, Yao SK. Metformin and reduced risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(1):78-87.

74. Ohki T, Tateishi R, Sato T, Masuzaki R, Imamura J, Goto T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6(4):459-64.
75. Seyda Seydel G, Kucukoglu O, Altinbasv A, Demir OO, Yilmaz S, Akkiz H, et al. Economic growth leads to increase of obesity and associated hepatocellular carcinoma in developing countries. *Ann Hepatol*. 2016;15(5):662-72.
76. Larsson SC, Wolk A. Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Br J Cancer*. 2007;97(7):1005-8.
77. Berentzen TL, Gamborg M, Holst C, Sørensen TI, Baker JL. Body mass index in childhood and adult risk of primary liver cancer. *J Hepatol*. 2014;60(2):325-30.
78. Hagström H, Tynelius P, Rasmussen F. High BMI in late adolescence predicts future severe liver disease and hepatocellular carcinoma: a national, population-based cohort study in 1.2 million men. *Gut*. 2018;67(8):1536-42.
79. Hassan MM, Abdel-Wahab R, Kaseb A, Shalaby A, Phan AT, El-Serag HB, et al. Obesity Early in Adulthood Increases Risk but Does Not Affect Outcomes of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015;149(1):119-29.
80. Yang B, Petrick JL, Kelly SP, Graubard BI, Freedman ND, McGlynn KA. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort. *Int J Cancer*. 2017;141(2):271-8.
81. Campbell PT, Newton CC, Freedman ND, Koshiol J, Alavanja MC, Beane Freeman LE, et al. Body Mass Index, Waist Circumference, Diabetes, and Risk of Liver Cancer for U.S. Adults. *Cancer Res*. 2016;76(20):6076-83.
82. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int J Cancer*. 2013;132(3):645-57.
83. Florio AA, Campbell PT, Zhang X, Zeleniuch-Jacquotte A, Wactawski-Wende J, Smith-Warner SA, et al. Abdominal and gluteofemoral size and risk of liver cancer: The liver cancer pooling project. *Int J Cancer*. 2020;147(3):675-85.
84. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer*. 2018;118(7):1005-12.
85. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception*. 1991;43(6):643-52.
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(4):416-8.
87. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;47(4):506-13.
88. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, CJ CH. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res*. 1995;55(6):1301-5.
89. Kennedy OJ, Roderick P, Buchanan R, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee, including caffeinated and decaffeinated coffee, and the risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(5):e013739.
90. Torres DM, Harrison SA. Is it time to write a prescription for coffee? Coffee and liver disease. *Gastroenterology*. 2013;144(4):670-2.
91. Tran KT, Coleman HG, McCain RS, Cardwell CR. Serum Biomarkers of Iron Status and Risk of Primary Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutr Cancer*. 2019;71(8):1365-73.

92. Gordeuk VR, McLaren CE, MacPhail AP, Deichsel G, Bothwell TH. Associations of iron overload in Africa with hepatocellular carcinoma and tuberculosis: Strachan's 1929 thesis revisited. *Blood*. 1996;87(8):3470-6.
93. Elmberg M, Hultcrantz R, Ekblom A, Brandt L, Olsson S, Olsson R, et al. Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology*. 2003;125(6):1733-41.
94. Atkins JL, Pilling LC, Masoli JAH, Kuo CL, Shearman JD, Adams PC, et al. Association of Hemochromatosis HFE p.C282Y Homozygosity With Hepatic Malignancy. *Jama*. 2020;324(20):2048-57.
95. Adams PC. Hepatocellular Carcinoma in Hemochromatosis: Where or When? *Dig Dis Sci*. 2023;68(1):12-3.
96. Stewart MF. Review of hepatocellular cancer, hypertension and renal impairment as late complications of acute porphyria and recommendations for patient follow-up. *J Clin Pathol*. 2012;65(11):976-80.
97. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):261-9.
98. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, Parikh ND, Singal AG. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*. 2021;73(2):713-25.
99. Galle PR, Foerster F, Kudo M, Chan SL, Llovet JM, Qin S, et al. Biology and significance of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Liver Int*. 2019;39(12):2214-29.
100. Wong RJ, Ahmed A, Gish RG. Elevated alpha-fetoprotein: differential diagnosis - hepatocellular carcinoma and other disorders. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):309-23.
101. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54-64.
102. Marrero JA, Feng Z, Wang Y, Nguyen MH, Befeler AS, Roberts LR, et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2009;137(1):110-8.
103. Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, Wright EC, Hoefs JC, Di Bisceglie AM, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2010;138(2):493-502.
104. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
105. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009;136(1):138-48.
106. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005;43(3):434-41.
107. Choi J, Kim GA, Han S, Lee W, Chun S, Lim YS. Longitudinal Assessment of Three Serum Biomarkers to Detect Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*. 2019;69(5):1983-94.
108. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):421-30.

109. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut*. 2010;59(5):638-44.
110. Khalili K, Kim TK, Jang H-J, Haider MA, Khan L, Guindi M, et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. *Journal of hepatology*. 2011;54(4):723-8.
111. Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Kouda W, Ryu Y, Kozaka K, et al. Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdominal imaging*. 2011;36:264-72.
112. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:14-22.
113. Ryder SD. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut*. 2003;52 Suppl 3(Suppl 3):iii1-8.
114. Cabrera R, Nelson DR. Review article: the management of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31(4):461-76.
115. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. *Liver Transpl*. 2005;11(3):281-9.
116. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttill RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(2):161-7.
117. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42(5):1208-36.
118. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697-711.
119. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang A, Finklestone LA, Brejt SZ, Sandhu RS, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY)*. 2016;41(1):71-90.
120. Lee YJ, Lee JM, Lee JS, Lee HY, Park BH, Kim YH, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2015;275(1):97-109.
121. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V, Terris B, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001;35(2):254-8.
122. Bru C, Maroto A, Bruix J, Faus R, Bianchi L, Calvet X, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1989;34(11):1765-9.
123. 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(1):67-72.
124. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. Review. *Radiology*. 1991;178(1):253-8.
125. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, Kielar AZ, Elsayes KM, Bashir MR, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology*. 2018;289(3):816-30.
126. Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM, Kielar AZ, Tang A, Fowler KJ, et al. 2017 Version of LI-RADS for CT and MR Imaging: An Update. *Radiographics*. 2017;37(7):1994-2017.

127. Lee S, Kim YY, Shin J, Hwang SH, Roh YH, Chung YE, et al. CT and MRI Liver Imaging Reporting and Data System Version 2018 for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review With Meta-Analysis. *J Am Coll Radiol*. 2020;17(10):1199-206.
128. Fraum TJ, Tsai R, Rohe E, Ludwig DR, Salter A, Nalbantoglu I, et al. Differentiation of Hepatocellular Carcinoma from Other Hepatic Malignancies in Patients at Risk: Diagnostic Performance of the Liver Imaging Reporting and Data System Version 2014. *Radiology*. 2018;286(1):158-72.
129. McEvoy SH, McCarthy CJ, Lavelle LP, Moran DE, Cantwell CP, Skehan SJ, et al. Hepatocellular carcinoma: illustrated guide to systematic radiologic diagnosis and staging according to guidelines of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Radiographics*. 2013;33(6):1653-68.
130. Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma - The Japan Society of Hepatology 2009 update. *Hepatol Res*. 2010;40 Suppl 1:2-144.
131. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
132. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2001;5(1):123-44.
133. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen*. 1999;6(2):108-10.
134. Kang JY, Lee TP, Yap I, Lun KC. Analysis of cost-effectiveness of different strategies for hepatocellular carcinoma screening in hepatitis B virus carriers. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7(5):463-8.
135. Singal AG, Mittal S, Yerokun OA, Ahn C, Marrero JA, Yopp AC, et al. Hepatocellular Carcinoma Screening Associated with Early Tumor Detection and Improved Survival Among Patients with Cirrhosis in the US. *Am J Med*. 2017;130(9):1099-106.e1.
136. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2022;77(1):128-39.
137. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004;130(7):417-22.
138. Bruix J, Castells A, Calvet X, Feu F, Bru C, Solé M, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 1990;35:681-5.
139. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26-34.
140. ME D. Hepatit B Virus Enfeksiyonu. *Klinik Karaciğer Hastalıkları Bursa Nobel&Güneş Tıp Kitabevi*. 2002:187-237.
141. Yoon KT, Kim JK, Kim DY, Ahn SH, Lee JD, Yun M, et al. Role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology*. 2007;72 Suppl 1:104-10.
142. Otegbayo JA, Atalabi OM, Yakubu A. Clinicoradiologic and sonographic patterns of metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Med Assoc*. 2006;98(10):1620-2.
143. 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(3):751-5.
144. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, Do KA, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1527-36.

145. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, Farinati F, Burra P, Angeli P, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12(7):654-62.
146. Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, Zimmitti G, Lauwers GY, Laurent A, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(4):1223-9.
147. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg.* 2007;204(5):1016-27; discussion 27-8.
148. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2011;7(1):16-24.
149. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56(4):918-28.
150. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol.* 2022;76(3):681-93.
151. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60(8):646-9.
152. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. *Hepatology.* 2000;31(4):840-5.
153. Cho YK, Chung JW, Kim JK, Ahn YS, Kim MY, Park YO, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer.* 2008;112(2):352-61.
154. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):133-42.
155. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17(5):485-9.
156. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(4):401-5.
157. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003;37(2):429-42.
158. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359(9319):1734-9.
159. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002;35(5):1164-71.
160. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34.
161. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
162. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.

163. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-49.
164. Can A, Dogan E, Bayoglu I, Tatli A, Besiroglu M, Kocer M, et al. Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2014;15(6).
165. ARHAN M, AKDOĞAN M, Mehmet İ, KILIÇ ZMY, KAÇAR S, Bilge T, et al. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik gastroenteroloji dergisi.* 2009;8(1):18-23.
166. ALANLI R, Fahriye Tuğba K, Doğan U, YAZICI O, ÖZDEMİR N, AKSOY S, et al. Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi.* 2013;28(4):143-9.
167. Mengüş Ç. Hepatosellüler kanserli olguların retrospektif incelenmesi: Trakya Üniversitesi; 2016.
168. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Japanese journal of clinical oncology.* 2008;38(10):683-8.
169. Bardakçı M, Ergün Y, Yalçın K. Hepatosellüler Kanserli Hastaların Demografik ve Laboratuvar Verilerinin Retrospektiz Analizi: Tek Merkez Deneyimi. *ACTA ONCOLOGICA TURCICA.*52(1):64-72.
170. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Digestive diseases and sciences.* 2001;46:1022-8.
171. Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. The natural history of hepatocellular carcinoma. A study of 100 untreated cases. *Cancer.* 1984;54(7):1461-5.
172. Lee SS, Shin HS, Kim HJ, Lee SJ, Lee HS, Hyun KH, et al. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *The Korean journal of hepatology.* 2012;18(1):48.
173. Shukla A, Patkar S, Sundaram S, Shah SR, Ingle M, Gupta A, et al. Clinical Profile, Patterns of Care & adherence to Guidelines in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Prospective multi-center Study. *J Clin Exp Hepatol.* 2022;12(6):1463-73.
174. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *International journal of clinical and experimental medicine.* 2010;3(2):169.
175. BAŞER ÖÖ, Nevin O. HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA TANILI HASTALARDA ETİYOLOJİ VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER. *Bozok Tıp Dergisi.*
176. Temel T. Hepatosellüler Karsinomlu Hastaların Geriye-Dönük Değerlendirilmesi-Tek Merkez Deneyimi. *Konuralp Medical Journal.* 2015;7(1):57-60.
177. ÇOŞKUN BD, SEVİNÇ E, ÇAKMAK E. Hepatosellüler karsinomlu olguların klinik olarak değerlendirilmesi. *akademik gastroenteroloji dergisi.* 2016;15(2):54-8.
178. Selby LKE, Tay RX, Woon WW, Low JK, Bei W, Shelat VG, et al. Validity of the Barcelona clinic liver cancer and Hong Kong liver cancer staging systems for hepatocellular carcinoma in Singapore. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Sciences.* 2017;24(3):143-52.
179. Nadarevic T, Colli A, Giljaca V, Fraquelli M, Casazza G, Manzotti C, et al. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;5(5):Cd014798.
180. Sinn DH, Gwak G-Y, Cho J, Paik SW, Yoo BC. Comparison of clinical manifestations and outcomes between hepatitis B virus-and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: analysis of a nationwide cohort. *PLoS one.* 2014;9(11):e112184.

181. Xue X, Liao W, Xing Y. Comparison of clinical features and outcomes between HBV-related and non-B non-C hepatocellular carcinoma. *Infectious agents and cancer*. 2020;15:1-6.
182. Kulkarni PS, Das K, Agrawal N, Kala M, Khanduri R, Parikh PM. Etiologic and epidemiologic study of hepatocellular carcinoma in West Azarbaijan of Iran (2006-2011).
183. Kumar R, Saraswat MK, Sharma BC, Sakhuja P, Sarin SK. Characteristics of hepatocellular carcinoma in India: a retrospective analysis of 191 cases. *Qjm*. 2008;101(6):479-85.
184. Carr BI, Akkiz H, Üsküdar O, Yalçın K, Guerra V, Kuran S, et al. HCC with low-and normal-serum alpha-fetoprotein levels. *Clinical practice (London, England)*. 2018;15(1):453.
185. Schütte K, Schulz C, Poranzke J, Antweiler K, Bornschein J, Bretschneider T, et al. Characterization and prognosis of patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the non-cirrhotic liver. *BMC gastroenterology*. 2014;14(1):1-10.
186. Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *European Radiology*. 2014;24(7):1446-54.
187. Hanna RF, Aguirre DA, Kased N, Emery SC, Peterson MR, Sirlin CB. Cirrhosis-associated hepatocellular nodules: correlation of histopathologic and MR imaging features. *Radiographics*. 2008;28(3):747-69.
188. Shah TU, Semelka RC, Pamuklar E, Firat Z, Gerber RD, Shrestha R, et al. The risk of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with small liver nodules on MRI. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2006;101(3):533-40.
189. Alihan O, Şahin T. Hepatit B'ye bağlı siroz hastalarında hepatosellüler karsinom gelişiminde prediktif faktörlerin incelenmesi. *akademik gastroenteroloji dergisi*. 2019;18(3):87-90.
190. Zhang J-f, Shu Z-j, Xie C-y, Li Q, Jin X-h, 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;9(3):e88182.
191. Ozer B, Serin E, Yılmaz U, Gumurdulu Y, Saygili OB, Kayaselçuk F, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turkish Journal of Gastroenterology*. 2003;14(2):85-90.