



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANILI SİROTİK HASTALARDA
KARACİĞER SİROZU ETYOLOJİSİNİN SÜRVIYE ETKİSİ

Uzm. Dr. Çınar YILDIRIM

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Bursa – 2015



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
GASTROENTEROLOJİ BİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANILI SİROTİK HASTALARDA
KARACİĞER SİROZU ETYOLOJİSİNİN SÜRVIYE ETKİSİ**

Uzm. Dr. Çınar YILDIRIM

YANDAL UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Murat KIYICI

Bursa – 2015

İÇİNDEKİLER

Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	iv
Giriş.....	1
Hepatosellüler Karsinom - Giriş ve Tanım.....	1
Hepatosellüler Karsinomun Epidemiyolojisi.....	2
Hepatosellüler Karsinom Risk Faktörleri.....	6
Hepatosellüler Karsinomda Etyopatogenez.....	13
Hepatosellüler Karsinom Patolojisi.....	15
Hepatosellüler Karsinomda Klinik.....	20
Hepatosellüler Karsinomda Tanı.....	22
Hepatosellüler Karsinomda Evreleme.....	30
Doğal Seyir ve Prognoz.....	36
Hepatosellüler Karsinomda Tedavi.....	37
Korunma	47
Gereç ve Yöntem.....	48
Bulgular.....	50
Tartışma ve Sonuç.....	73
Kaynaklar.....	82
Teşekkür.....	100
Özgeçmiş.....	101

ÖZET

Hepatosellüler karsinom (HSK) dünyada en sık görülen beşinci ve en öldürücü üçüncü kanserdir. HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sirozdur. HSK en sık viral hepatitlere bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda gelişir. Bu çalışma ile HSK tanılı sirotik hastalarda prognozu etkileyen faktörlerin ve karaciğer sirozu etyolojisinin yaşam süresine etki edip etmediğinin saptanması amaçlanmıştır.

Bu retrospektif çalışmaya, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'na 2006-2014 tarihleri arasında başvuran ve HSK tanısı alan toplam 207 sirotik hasta dahil edilmiştir. HSK dışında bir malign hastalık tanısı olan hastalar ve takipleri esnasında karaciğer transplantasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların demografik bilgileri ile klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, hastalara uygulanan tedavi yöntemleri kaydedilmiş, hastaların sağkalım analizleri yapılarak sonuçları etkileyen prognostik faktörler araştırılmıştır.

HSK, hastaların %62.3'ünde hepatit B virüsü (HBV), %19.8'inde hepatit C virüsü (HCV), %4.8'inde "HBV + hepatit D virüsü (HDV) koenfeksiyonu", %4.8'inde kriptojenik, %4.4'ünde nonalkolik steatohepatite (NASH) ve %3.9'unda alkol kullanımına sekonder siroz zemininde gelişmiştir.

Medyan genel sağkalım 11 ay olarak saptanmıştır ve etyolojik gruplar arasında sağkalım açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Tek değişkenli analizlerle yapılan değerlendirmelerde survi üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilen 17 parametre multivaryans cox regresyon analizine dahil edilmiştir. Cox regresyon analizi sonucunda "total bilirubin düzeyi, The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru, Radyofrekans ablasyon (RFA) yapılmış olmak ve rezeksiyon yapılmış olmak" survi ile ilişkili bağımsız parametreler olarak tespit edilmiştir.

Sonuç olarak bu çalışmada HSK'nın ileri yaş erkeklerde baskın olarak görüldüğü, HBV'nin HSK gelişiminde en önemli etiyolojik faktör olduğu ve

medyan sağkalım süresinin 1 yıldan kısa olduğu tespit edilmiştir. Etyolojik faktörlerin survi üzerine etkisi saptanmamıştır. Surviyi belirleyen bağımsız parametreler: total bilirubin düzeyi, CLIP skoru ve tedavi seçimidir.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler karsinom, siroz, etyolojik faktörler, yaşam, prognoz.

SUMMARY

Effect of Liver Cirrhosis Etiology on Survival in Cirrhotic Patients with HCC

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the fifth most common cancer and the third most deadly in the world. The most important known risk factor for HCC development is cirrhosis. HCC develops most often in patients with cirrhosis of the liver due to viral hepatitis. In this study, it is aimed to determine the factors affecting the prognosis and whether liver cirrhosis etiology have effect on life expectancy in cirrhotic patients with HCC.

207 cirrhotic patients diagnosed with HCC who were admitted to Uludag University Medical Faculty Department of Gastroenterology between 2006-2014 are included to this retrospective study. Patients with a diagnosis of malignant disease other than HCC and patients who underwent liver transplantation during the follow-up period were excluded.

The demographic data and clinical, laboratory and radiological findings of all patients included in the study and methods of treatment applied to the patients are recorded; survival analysis of the patients is performed and the prognostic factors affecting the results are studied.

HCC has developed in the ground of underlying cirrhosis due to hepatitis B virus (HBV) in 62.3%, hepatitis C virus (HCV) in 19.8%, "HBV+ hepatitis D virus (HDV) coinfection" in 4.8%, of cryptogenic origin in 4.8%, secondary to alcohol abuse in 4.4% and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) in 3.9% of patients.

Median overall survival is found to be 11 months and there is no statistically significant difference in terms of survival between etiologic groups.

The 17 parameters which are found to have a significant effect on the survival in the assessments made by univariate analysis are included in the

multivariate cox regression analysis. According to cox regression analysis, total bilirubin level, The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score, undergoing radiofrequency ablation (RFA) or resection are identified as independent parameters associated with survival.

As a result, in this study it is determined that HCC is seen predominantly in older men, HBV is the most important etiologic factor for HCC development, and the median survival time is less than 1 year. No effect of etiologic factors on the survival is detected. Independent parameters that predict overall survival are: total bilirubin level, CLIP score and the treatment choice.

Key words: Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, etiologic factors, survival, prognosis.

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık rastlanan primer tümörüdür ve primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını oluşturur. HSK dünyada en sık görülen beşinci ve en öldürücü üçüncü kanserdir (1). Amerika Birleşik Devletleri (ABD) kanser istatistik verilerine göre 2015 yılı için tahmin edilen yeni tanı karaciğer kanseri (safra kanalı kanserleri dahil) sayısı 35660 olup bunun yaklaşık dörtte üçünün HSK olacağı düşünülmektedir (2).

HSK'nın spesifik etiyolojik faktörler tarafından belirlenen coğrafi, cinsiyet ve yaş dağılımı vardır. HSK olgularının çoğu (>%80) Sahra-altı Afrika ve Doğu Asya'da ortaya çıkar ve bu bölgelerde insidans yüzbinde 20'den fazladır (3). HSK erkeklerde kadınlara oranla belirgin olarak daha sık görülür. Asya ve Afrika'da erkeklerde 4-8 kez fazla görülürken ülkemizde bu oran 2.2–7.4 arasında bulunmuştur. HSK bütün yaşlarda görülebilir ama ileri yaşla insidansı artmaktadır (4).

HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sirozdur. HSK genellikle Hepatit B virüsü (HBV), hepatit C virüsü (HCV), aşırı alkol tüketimi veya nonalkolik steatohepatite (NASH) bağlı karaciğer sirozu olan hastalarda gelişir (5,6).

HSK agresif bir tümör olup tanıdan sonraki medyan sağkalım süresi 6-20 ay olarak bildirilmektedir (7). Tümörün boyutu, çevre yapılara invazyonu, metastazların varlığı ve altta yatan karaciğer hastalığının şiddeti prognozu belirler (8).

Bu çalışma ile HSK tanılı sirotik hastalarda etyolojik ve demografik özellikler, prognozu etkileyen faktörler ve karaciğer sirozu etyolojisinin yaşam süresine etki edip etmediğinin saptanması amaçlanmıştır.

I. Hepatosellüler Karsinom - Giriş ve Tanım

Karaciğerin malign tümörleri, primer malign tümörleri ve metastatik tümörleri olarak ikiye ayrılır.

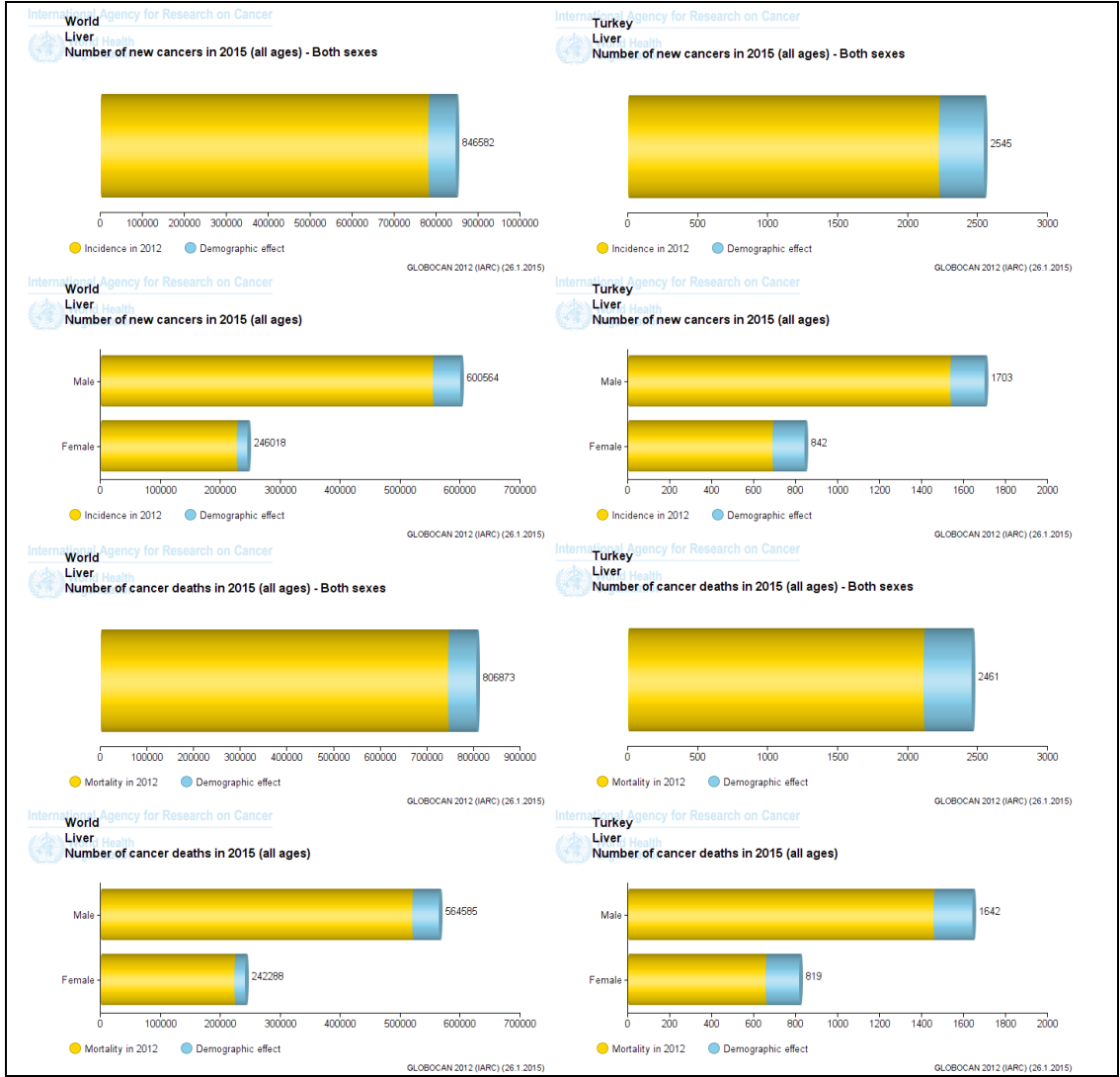
Primer malign tümörler; geniş anlamda iki tiptir: hepatositlerden köken alan hepatosellüler karsinom (HSK) ve intrahepatik safra kanallarından kaynaklanan kolanjiyosellüler karsinom (KSK). Primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %90'ını HSK, %10'unu ise KSK oluşturur. Birbirlerinden çoğunlukla histolojik, nadiren immünohistolojik yöntemlerle ayrılırlar.

Nadir (<%1) olarak görülenler biliyer kistadenokarsinomlar, kombine tümörler (hepatosellüler-kolanjiokarsinom), hepatoblastom, indiferansiye kanserler ve diğer vasküler ve mezenkimal malign tümörlerdir.

II. Hepatosellüler Karsinomun Epidemiyolojisi

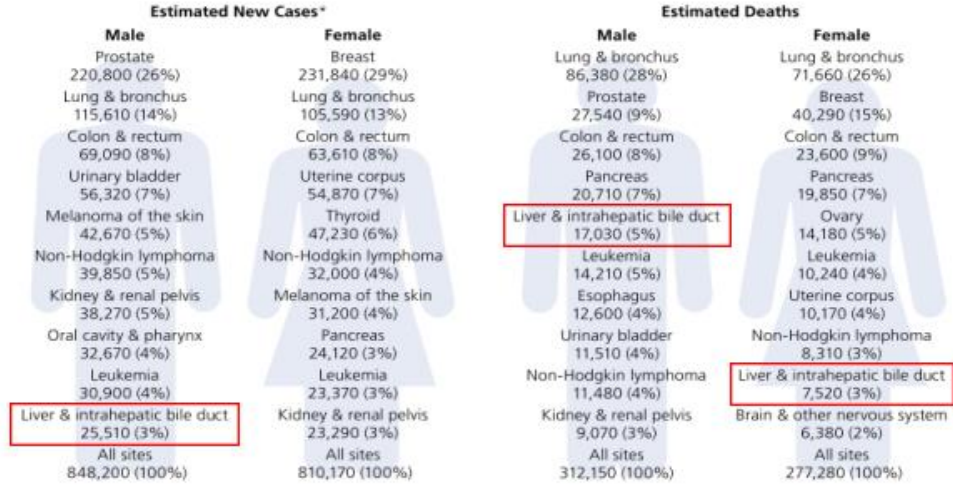
Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (IARC - The *International Agency for Research on Cancer*) verilerine göre 2015 yılında dünya genelinde 846582 (600564 erkek, 246018 kadın), Türkiye'de 2545 (1703 erkek, 842 kadın) yeni karaciğer kanseri (safra kanalı kanserleri dahil) olgusu saptanacağı ve bu hastalığa bağlı dünya genelinde toplam 806873, Türkiye'de ise toplam 2461 ölüm gerçekleşeceği tahmin edilmektedir (Şekil-1) (9).

ABD kanser istatistik verilerine göre 2015 yılı için tahmin edilen yeni tanı karaciğer kanseri sayısı 35660 olup bunun yaklaşık dörtte üçünün HSK olacağı düşünülmektedir. Aynı verilere göre karaciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara göre yaklaşık üç kat yüksek olup son iki dekatta her iki cinste de insidans iki katına çıkmış; 2007'den 2011'e gelindiğinde insidans hızları yıllık %3.4 artış göstermiştir. ABD'de 2015 yılında karaciğer kanserine bağlı olarak toplam 24550 (7520 kadın ve 17030 erkek) ölüm beklenmektedir. Yine aynı verilere göre karaciğer kanserleri, erkeklerde saptanan yeni tanı kanser vakalarının %3'ünü ve aynı cinsiyette kansere bağlı ölümlerin %5'ini oluşturmaktadır. Erkek cinsiyette hem yeni tanı kanser vakaları ve hem de ölüme neden olan kanser nedenleri arasında ilk 10 en sık görülen kanser tipi içinde yer almaktadır. Kadınlarda %3'lük oranla en sık ölüme neden olan ilk 10 kanser tipi içinde yer almaktadır (Şekil-2)(2).



Şekil-1: Dünyada ve Türkiye’de 2015 yılında tahmin edilen yeni tanı karaciğer kanseri ve karaciğer kanserine bağlı ölüm sayıları (9)

Leading Sites of New Cancer Cases and Deaths – 2015 Estimates

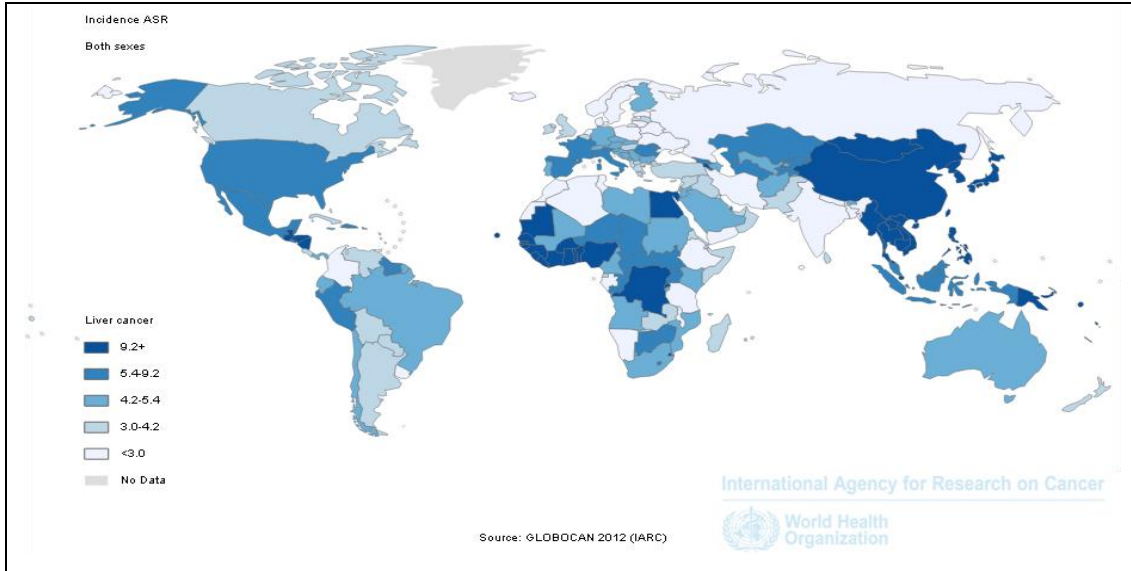


*Excludes basal cell and squamous cell skin cancers and in situ carcinoma except urinary bladder.

©2015, American Cancer Society, Inc., Surveillance Research

Şekil-2: ABD'de 2015 yılı için en sık yeni tanı kanser tipleri ve kansere bağlı ölüm tahminleri (2)

HSK dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez (Şekil-3). HSK insidansındaki coğrafi farklılıklar, HBV ve HCV enfeksiyonu insidansının coğrafi farklılığına bağlıdır. HBV ve HCV enfeksiyonu, dünya genelinde HSK nedenlerinin %75'ini oluşturur.



Şekil-3: HSK'nın dünya genelinde görülme sıklıkları (100 000 kişide)

İspanya, İtalya ve Yunanistan gibi güney Avrupa ülkelerinde insidans oranları 100 000 kişide 10-20 olarak değişirken, Amerika ve kuzey Avrupa'da

insidans oldukça düşüktür (<5/100 000 kişi). Ülkemizde HSK insidansı erkeklerde 100 000'de 2.6 iken kadınlarda 100 000'de 1.5'dir (3).

Etnik faktörler de HSK insidansında etkili görünmektedir ve aynı bölgede yaşayan farklı etnik gruplara sahip insanlarda insidans oranları değişmektedir. Örneğin Singapur'da yaşayan Hintliler ve Çinliler arasında yaşa göre ayarlanmış insidans oranları 1993 ile 1997 arasında Çinli erkeklerde 21.2/100.000, Hintli erkeklerde 7.8/100 000 iken, Çinli kadınlarda 5.1/100.000 ve Hintli kadınlarda 1.7/100 000 oranında saptanmıştır. HSK ABD'de zencilerde beyazlardan 2 kat fazla Asya'lılarda zencilerden 2 kat fazla oranda görülür. Etnik gruplar arasındaki farkın karaciğer hastalığı ve HSK için major risk faktörlerinin prevalansı ve maruz kalma süresindeki farklılıktan kaynaklandığı düşünülmektedir (10).

Hepatosellüler kanser, HBV enfeksiyonunun hiperendemik olduğu toplumlar dışında yaşamın ilk 4 dekatında nadiren görülür (3). Çin'de ve Güney Afrika'da daha çok 40 yaşın altını etkilerken uzakdoğudaki ülkelerde HSK genellikle 5 ve 6. dekatlarda görülür. Daha düşük insidanslı ülkelerde hepatosellüler karsinomaya 6, 7 ve 8. dekatlarda rastlanır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HSK'ya yakalanma yaşı 49-60 arasında bulunmuştur (4).

HSK insidansı, erkeklerde kadınlardan 2.4 kat daha fazladır. Yüksek testesteron düzeyi, düşük östrojen düzeyi ve karaciğer hastalıklarının erkeklerde daha sık görülmesi en geçerli nedenlerdir. Son 25 yılda ABD'de görülen HSK vakalarının sayısında belirgin artış vardır (11). Bu artış, HCV enfeksiyonu sıklığındaki artışa, HBV endemik ülkelere artmış göçe ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı insidansındaki artışa bağlanmaktadır. HBV aşılmasının yaygınlaşması, bazı bölgelerde HSK insidansının azalmasını sağlamıştır. Bunun en güzel örneği olan Tayvan'da HBV aşılması 1984'de başlamış ve çocuklarda görülen HSK insidansı 16 yılda 100 000'de 0.54'den, 100 000'de 0.2'ye gerilemiştir (12).

III. Hepatosellüler Karsinom Risk Faktörleri

HSK erkeklerde daha sık görülür ve riski yaşla artmaktadır. Dolayısıyla yaş ve cinsiyet önemli risk faktörleridir. HSK için kesinleşmiş diğer risk faktörleri; HBV veya HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve aflatoksin maruziyetidir. Risk faktörü olabileceği düşünülen etkenler ise; diyet, obezite, diyabet, insülin rezistansı, oral kontraseptif kullanımı ve vücutta demir fazlalığı gibi nedenlerdir. Risk faktörleri çevresel faktörler ve konağa bağlı etkenler olarak 2 grupta incelenebilir.

III.A. Çevresel Risk Faktörleri

III.A.a. HBV ve HCV Enfeksiyonları

Kronik HBV enfeksiyonu, Asya ve Afrika'da HSK'nin en önemli risk faktörü iken, HCV enfeksiyonu Avrupa, Japonya ve Kuzey Amerika'da HSK'nin en önemli risk faktörüdür (13,14) (Tablo-1).

Tablo-1: Hepatosellüler karsinom risk faktörlerinin bölgesel sıklığı (15)

Bölge	Risk Faktörleri (%)			
	HCV	HBV	Alkol	Diğer
Avrupa	60-70	10-15	20	10
Kuzey Amerika	50-60	20	20	10 (NASH)
Asya ve Afrika	20	70	10	10 (aflatoksin)
Japonya	70	10-20	10	10
Dünya Geneli	31	54	15	-

HCV: Hepatit C virüsü; **HBV:** Hepatit B virüsü; **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Dünya toplumunun yaklaşık %5'i (350-400 milyon insan) HBV ile kronik olarak enfektedir ve bu enfekte bireylerin büyük çoğunluğunu Asyalılar oluşturur (16). HBV prevalansı ile HSK insidansı ve mortalitesi arasında güçlü bir ekolojik ilişki vardır. Tüm HSK vakalarının yaklaşık %50'sini ve çocukluk çağı HSK vakalarının neredeyse tamamını HBV ile enfekte bireyler oluşturur. HBV, Asya ve Afrika'daki birçok bölgede birincil risk faktörüdür, Asya'da bunun istisnası esas risk faktörünün kronik HCV enfeksiyonu olduğu Japonya'dır. HSK'nin değişik bölgelerdeki yaş dağılımı kısmen virüs tipi ve enfekte olma yaşı tarafından belirlenir. Asya'da HSK insidansının yüksek olduğu bölgelerde HBV anneden çocuğa geçmekte iken Afrika'da çocukluk

çağında kardeşler arasında geçiş daha sıktır. Dolayısıyla bu bölgelerde yaşayan insanlarda HSK gelişimi daha erken yaşlarda olurken, HCV kontaminasyonu daha ileri dekatlarda ortaya çıkmaktadır. Bu nedenle HCV enfeksiyonuna bağlı HSK da daha geç yaşta görülmektedir.

Prospektif kohort çalışmalarına göre kronik HBV enfeksiyonu, HSK gelişim riskini 5-100 kat arttırmaktadır. Doğu Asya'da yapılan bir çalışmaya göre inaktif HBV taşıyıcılarında HSK yıllık insidans oranı %0.2 iken, sirozu olmayan kronik HBV enfeksiyonu olanlarda %0.6 ve kompanse sirozu olanlarda %3.7'dir (17). Her ne kadar HBV enfeksiyonu siroz gelişmeden de HSK'ya sebep olabilese de HBV ilişkili HSK'ların %70-90'ı sirozludur (18). HBV taşıyıcılarında HSK riskini arttırdığı gösterilmiş faktörler bulunmaktadır. Bunlar demografik (erkek cinsiyet, ileri yaş, Asya veya Afrika kökenli olma, ailede HSK öyküsü), viral (artmış HBV replikasyonu, HBV genotipi, uzun süreli enfeksiyon varlığı, HCV, human immunodeficiency virus (HIV) veya hepatit D virüs (HDV) koenfeksiyonu), klinik (siroz) ve çevresel (aflatoksin maruziyeti, alkol-sigara kullanımı) faktörler olarak sayılabilir.

HCV prevelansı farklı bölgelerde değişmekle birlikte dünya çapında yaklaşık %0.5 ile 2 (yaklaşık 180 milyon insan) arasındadır. ABD'de HCV epidemisi kontamine iğneler ve intravenöz madde kullanımının yaygınlaşmasıyla ortaya çıkmıştır. Japonya'da HSK'lı bireylerin %80-90'ında, İtalya'da %44-66'sında ve ABD'de %30-50'sinde HCV belirteçleri pozitifdir (19). HCV enfekte bireylerde 30 yılda HSK gelişim oranı %1-3 arasında değişmektedir. HCV enfeksiyonunun varlığı, HSK gelişim riskini 15-20 kat arttırmaktadır. HCV, fibrozisi indükleyerek HSK riskini arttırmaktadır. HCV fibrozis yapmadan da HSK'ya neden olabilir ancak fibrozis derecesi arttıkça HSK gelişim riski de artmaktadır (20-22). HCV'ye bağlı siroz gelişmiş ise yıllık HSK gelişim riski %1-4'dür ve bu oran Japonya'da %8'lere kadar çıkmaktadır. HCV enfeksiyonundan 25-30 yıl sonra siroz ve HSK gelişim insidansı %15-35 arasında değişmektedir ve en yüksek riskliler HCV ile kontamine kan ürünü kullanan hastalardır. HSK gelişim riskini kontamine üründeki virüs miktarı ve kontamine ürüne tekrarlayan maruziyet de etkiler. HSK gelişimi için diğer risk faktörleri ise cinsiyet, komorbidite (HBV veya HIV

koenfeksiyonu, diyabet, obezite, steatoz) varlığı, viral genotip (HCV 1b), alkol tüketim miktarı ve yaşıdır.

Bazı çalışmalar HBV ve HCV koenfeksiyonu olan hastalarda tek başına bir virüs tarafından enfekte hastalara kıyasla HSK riskinin daha yüksek olabileceğini göstermektedir (23-25). Hepatit D virüsü (HDV) ile koenfeksiyonun da HBV ile enfekte hastalarda HSK riskini artırdığı görülmektedir. %20'si anti-HDV pozitif olan HBV'ye bağlı kompense sirozlu 200 hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada, HDV enfeksiyonunun HSK riskini üç kat arttırdığı gösterilmiştir (26).

III.A.b. Alkol

Alkol tüketimi, esas olarak siroza yol açarak HSK gelişim riskini artırır. En az 5 yıllık yüksek miktarda alkol tüketimi (>80 gram/gün), HSK riskini yaklaşık 5 kat arttırmaktadır (6,27). Yapılan bir meta-analize göre günlük 25 gram, 50 gram ve 100 gram alkol tüketimiyle HSK gelişimi rölatif riski sırayla 1.19, 1.40 ve 1.81 olarak hesaplanmıştır (28). Japonya'da yapılan prospektif bir vaka-kontrol çalışmasına göre, yaşam boyu >600 L alkol tüketimi olarak tanımlanan yüksek alkol alımı HSK gelişim riskini 5 kat arttırmaktadır (29).

Etanol metabolizmasında etkili enzimlerin genetik polimorfizmi de alkol aşırı tüketimi olan bireylerde HSK gelişim riskiyle ilişkilidir. Aldehit dehidrogenaz 2 (ALDH2) genotip polimorfizm sıklığı, aşırı alkol tüketimi olan kişilerde HSK gelişim riski ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (29). İtalya'da yapılan bir çalışmaya göre, günde 100 gram'dan fazla alkol tüketen ve glutatyon-S-transferaz M1 (GSTM1) null genotip taşıyıcısı olan bireylerde HSK gelişim riski null olmayan genotip taşıyıcılarından 2 kat fazladır (30).

III.A.c. Toksik Maddelere Maruziyet

Aflatoksin, Aspergillus türlerinin doğal bir ürünüdür. Yapılan çalışmalarda HSK insidansı ile yiyeceklerin aflatoksin kontaminasyonu arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (31,32). Kontaminasyon tahıl ürünleri, yer fıstığı ve diğer besinlerin uygunsuz şartlarda (sıcak ve nemli ortam gibi) depolanmasından kaynaklanır. Daha sık olarak Afrika, Asya ve Çin'de saptanmaktadır. Aflatoksin B1 (AFB1), p53'ün 249. kodonunda G:C'nin T:A'ya dönüşümünü indüklemektedir (31). p53 249 ser mutasyonu,

yüksek aflatoksin maruziyeti olan bölgelerde gelişen kanserlerin %30-60'ında saptanmıştır (33-35). Aflatoksinlerin (B1, B2, G1 ve G2) ve özellikle Aflatoksin B1 (AFB1)'in karsinojenik etkisi, HBV enfeksiyonundan bağımsızdır ancak HBV enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde, AFB1 maruziyeti de önemli bir problemdir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada, aflatoksin maruziyetinin hepatit virüsü ile enfekte hastalarda fazla olduğu gösterilmiştir (36). Çin'de yapılan bir çalışmaya göre, AFB1 HSK riskini 4 kat, HBV enfeksiyonu ise HSK riskini 7 kat artırırken AFB1 ve HBV kombinasyonu riski 60 kat arttırmaktadır (37). Dolayısıyla HBV enfekte bireylerde aflatoksin maruziyetinin önlenmesi ile HSK riski azaltılabilir.

Geçmişte görüntüleme yöntemlerinde kontrast maddesi olarak kullanılan thorotrast, HSK da dahil karaciğer malignite riskini arttırmaktadır (33,38).

Vinil klorid mesleki maruziyeti, hepatik anjiosarkomun bilinen bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda özellikle diğer risk faktörleriyle birlikteliğinde HSK gelişim riskini de arttırdığını göstermiştir (33,39).

Çin'in kırsal bölgelerinde, HSK'nın önemli tetikleyicisi mavi-yeşil alg toksini Microcystin ile kontamine göletlerden su tüketen insanların, temiz su tüketenlere göre HSK mortalitesinde belirgin artış (100'e karşı 20:100000/yıl ölüm) gösteren çalışmalar mevcuttur (40,41).

Vaka kontrol çalışmaları -Asya'nın bazı bölgelerinde kullanımı yaygın olan- "*Betel nut*" (Areca palmyesi tohumu) çiğnemenin, siroz ve HSK gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (42-44).

III.A.d. Sigara

Sigara tüketimi ve HSK gelişim riski arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Erkek cinsiyetten oluşan ve 4050 kişi içeren bir prospektif kohort çalışmasında, 9 yıllık izlem sonrasında HSK gelişim riski sigara içenlerde, içmeyenlere göre 3 kat fazla bulunmuştur (45). Bazı çalışmalarda ise aktif olarak sigara içen erkeklerde risk artışı saptanmamıştır. Risk artışının daha çok sigarayı bırakmış olanlarda saptanması, riskin sigara kullanım süresi ve dozu ile ilişkili olduğunu göstermektedir (45-47). Kore Kanser Önleme çalışmasında, "1 283 112" birey incelenmiş ve sigara içim

miktarı ile HSK gelişim riski arasında ilişki saptanmazken, 20 yıldan fazla sigara içenlerde risk, 10 yıldan az içenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (48).

III.A.e. Oral Kontraseptifler

Yapılan çalışmalarda oral kontraseptif kullanımı ile hepatik hemanjioma, hepatoselüler adenoma ve fokal nodüler hiperplazi gibi benign karaciğer tümörü gelişimi arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (49,50). Literatürde oral kontraseptif kullanırken HSK fokal malign transformasyonu gösteren hepatik adenomu gelişen vakalar bildirilmiştir (27,50). Hepatik adenomdan HSK gelişim riski %5-18 arasında değişmektedir (27). Bir meta-analizde ise 5 yıldan kısa süreli oral kontraseptif kullanan bireylerde HSK gelişim riskinde artış saptanmamıştır (51). Uzun süreli oral kontraseptif kullanımında ise HSK gelişim riskinde 2-20 kat artmış bulunmuştur (51). Özellikle yeni jenerasyon, daha az hormon içeren oral kontraseptifler ile HSK gelişim riski arasındaki ilişkiyi saptayacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

III.A.f. Şistosomiazis

Şistosomiazis; Afrika, Güney Amerika ve Asya'da endemik bir trematod enfestasyonudur. Schistosoma japonicum, insan karsinojeni olarak kabul edilmiştir (33). Çalışmalar, S. japonicum enfeksiyonunun, HSK gelişiminde HBV ve HCV enfeksiyonları ile bir kofaktör olduğunu, tek başına HSK'ya yol açmayacağını göstermiştir (52).

III.B. Konağa Bağlı Risk Faktörleri

III.B.a. Siroz

HBV ve HCV enfeksiyonu siroza neden olurlar. Siroz, HSK'lı hastaların %80-90'ında bulunur. Sirozlu hastaların 5 yılda HSK gelişimi kümülatif riski etyolojiye (en sık HCV enfekte bireylerde), bölge veya etnisiteye (en sık Asya'lılarda) ve sirozun evresine (dekompanse hastalıkta en fazla) bağlı olarak %5-30 arasında değişmektedir (53).

III.B.b. İmmün Fonksiyonlar

1980'li yılların başından itibaren birçok insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve HBV veya HCV ile koenfekte oldu. Antiretroviral tedavi modellerin gelişmesiyle HIV ile enfekte bireylerin yaşam süreleri uzadı ve HIV

enfeksiyonun HSK'ya yol açıp açamayacağı incelenmeye başlandı. ABD'de yapılan ve HIV ile enfekte "302 834" bireyi içeren bir analizde, HIV'li hastalarda HSK riskinin artmadığı gösterildi (54). HIV'in, HBV ve HCV enfeksiyonunda karaciğer fibrozisinin siroza dönüşümünü hızlandırdığı bilinmektedir (55). Sirozun, HSK prekürsörü olması ve HIV ile enfekte bireylerin yaşam süresinin uzaması, HIV ile ko-enfeksiyonunun gelecekte HSK gelişimi için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir.

III.B.c. Genetik Yatkınlık

Genetik yatkınlık çalışmaları daha çok AFB1 detoksifikasyon yolları, özellikle glutatyon-S-transferaz (GST) ve epoksid hidrolaz (EPHX) ile ilgilidir. Ancak kesin olarak riski arttıran bir mutasyon saptanamamıştır (56). Alkolün bilinen bir risk faktörü olması, alkol metabolizması enzimleri olan alkol dehidrogenaz 2 ve aldehit dehidrogenaz 2 ile ilgili çalışmalar yapılmasına da neden olmuştur ancak bir ilişki henüz saptanamamıştır (57).

III.B.d. Hemokromatozis ve Diğer Kalıtsal Hastalıklar

Hereditör hemokromatozis, HFE gen mutasyonuna bağlı olarak fazla demir absorpsiyonu ile karakterize bir hastalıktır. Bozulmuş demir metabolizması, karaciğerde fazla demir birikimine ve karaciğer fonksiyonlarının bozulmasına yol açar. Yapılan bir çalışmaya göre hemokromatozisli hastalarda HSK gelişim riski, hemokromatozisi olmayanlara göre 23 kat artmıştır (58). Hereditör hemokromatozisin siroza yol açtığı vakalarda ise yıllık HSK insidansı %3-4'dür (14). Diyabet varlığı, cinsiyet ve genetik yatkınlığın, hemokromatozisli vakalarda HSK gelişim riskini arttırdığı gösterilmiştir (58). Vücutta demir fazlalığına yol açan tüm patolojilerde HSK gelişim riski artmıştır (27).

Porfiryalar, hem biyosentezi yolağındaki enzim eksikliklerine bağlıdır. Porfiriya kutanea tarda ve akut intermittan porfiryanın artmış HSK riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (59).

α 1-antitripsin (AAT), serumdaki esas proteinaz inhibitörüdür. Homozigot α 1-antitripsin eksikliği, çocuklarda genetik karaciğer hastalığının en sık nedenidir. Bu hastalarda siroz ve HSK riski belirgin olarak artmıştır (60).

III.B.e. Obezite ve Diyabet

Obezite, birçok kanser tipi için önemli bir risk faktörüdür. Yapılan bir meta-analizde fazla kilo (BMI=25-30 kg/m²) ve obezite (BMI ≥ 30 kg/m²) için HSK gelişim rölatif riski sırasıyla 1.17 ve 1.89 olarak saptanmıştır (61).

Diyabet, obezite ile yakından ilişkilidir ve diyabetlilerde non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) hastalığı sıklığı artmıştır. Diyabet varlığı kronik karaciğer hastalığı ve HSK gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Diyabet olanlarda HSK gelişme sıklığı, olmayanlara göre anlamlı derecede artmıştır (HR: 1.73-3.64). Obezite ve diyabetin HSK'ya yol açmasında ana mekanizma, her ikisinin de alkolik olmayan karaciğer yağlanması yol açmasıdır (19,31).

III.B.f. Non-Alkolinik Steatohepatit (NASH)

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığının bir alt grubu olan ve sıklıkla obezite, metabolik sendrom veya diyabeti olan hastalarda görülen steatohepatit ile HSK gelişim riski arasında anlamlı bir ilişki vardır (62). ABD'de NASH prevalansı %3-5'dir, dolayısıyla azımsanmayacak bir popülasyon siroz ve HSK gelişimi açısından risk altındadır (63).Yapılan bir çalışmada, NASH'e sekonder sirozu olan 195 hastanın %12.8'inde ortalama 3.2 yıllık izlem sonrası HSK gelişmiştir, yıllık HSK gelişim insidansı %2.6 olarak saptanmıştır (64). HSK'sı olan ve olmayan NASH hastaları karşılaştırıldığında ileri yaş ve artmış hepatik fibrozis HSK gelişimi açısından bağımsız prediktörler olarak saptanmıştır (65). İleri fibrozisi olan vakalarda yağlanma saptanamayacağı için siroz etkeni tam olarak belirlenemez ve bu vakalar kriptojenik siroz olarak isimlendirilir. ABD'de yapılan ve 105 HSK'lı hastayı içeren bir çalışmada, HSK gelişiminde HCV'den sonraki en önemli etken kriptojenik siroz olarak belirlenmiştir (66). Dolayısıyla NASH'i olan hastalar siroz ve sonrasında HSK gelişimi açısından yakın takip altında olmalıdırlar.

IV. Hepatosellüler Karsinomda Etyopatogenez

HSK çoğunlukla risk faktörlerinden birini veya bir kaçını taşıyan hastalarda yıllar içinde gelişen bir kanserdir. Hepatositlerin gen yapısında meydana gelişen mutasyonlar, tümör supressör genlerin devre dışı kalmasına veya pro-onkojenik genlerin aktif hale gelmesine yol açmaktadır.

HSK'da siroz zemininde gelişen displastik nodüllerin önemli bir kısmının zaman içinde malign karakter geliştirdiği bilinmektedir. Siroz zemininde değişik faktörlerin bir arada HSK oluşmasına zemin hazırladığı düşünülmektedir. IGF-IIr (Insulin like Growth Factor-II reseptör), hücre membran reseptörü olup apoptozisin aktivasyonunda ve anti-apoptotik sitokinlerin inaktivasyonunda önemli rol oynadığı bilinmektedir. Siroz zemininde gelişen HSK hücrelerinde IGF-IIr'nün önemli oranda kaybolduğu gösterilmiştir (67). Diğer bir faktör de "DNA mismatch repair" genlerinde oluşan mutasyondur. "DNA mismatch repair" geninde oluşan değişiklikler, bir mikrosatellite meydana gelen tekrarlanan ünitelerin sayısını artırır ve buna "mikrosatellit instabilitesi" denir. HSK dokularında ve henüz HSK gelişmemiş displastik nodüllerde mikrosatellit instabilitesi saptanmıştır (68). Bunun dışında bir çok kromozom anomalisi, özellikle telomerlerin kısalması birlikteliği görülebilir. Kronik inflamasyon durumunda hücre hasarı ile beraber yerine yeni hepatositlerin gelmesi ile hücre çoğalması artarak genetik anomalilerin birikmesine yol açar. Tekrarlanan bölünmelerin her defasında kromozomların sonunda bulunan telomerler son kısmında bulunan 45-60 nükleotidi kaybederler. Bunu telomeraz enzimi gerçekleştirir. Hücre bölünmesi devam ettiği sürece, telomerlerin kısalması kritik bir değere gelir ve bu değerden sonra artık hücre bölünmesi gerçekleşmez. HSK hücrelerinde telomerlerin çok kısa olduğu saptanmıştır. Bu da HSK hücrelerinin diğer hücrelerden daha fazla bölündüğü ve telomerlerin kritik kısalığa gelmesine rağmen hücre çoğalmasının artarak devam ettiğini gösteren bir bulgudur.

HBV enfeksiyonu ve taşıyıcılığı durumu HSK oluşumunda en önemli risk faktörüdür. Üç mekanizma kronik HBV enfeksiyonunda HSK oluşumuna

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

HCV ise RNA virüsü olması nedeniyle hepatosit DNA'sına bağlanamaz ancak HCV proteinlerinin hepatik karsinogenezde rolleri olduğu düşünölmektedir. HCV core peptidi apoptoz veya hepatosit proliferasyonunda görevli enzimlere bağlanarak bunların fonksiyonlarına etki edebilir. Yapılan çalışmalarda p53 geninin, tümör nekroz faktör reseptör 1'in, Fas sisteminin, nükleer faktör-kappa B (NFkB) ve hücre siklusu regölatör proteinlerinin değişikliklere uğradığı belirlenmiştir (69). Ancak HCV enfeksiyonunda henüz siroz yokken hastalarda HSK gelişme olasılığı çok düşüktür.

HSK metabolik sendromlu ve NASH'li hastalarda da gelişebilir. Bu hastalarda temel moleküler mekanizmalar; insulin direnci ve hiperinsölinemi, tümör nekroz faktör (TNF) sinyal yolağının aktivasyonu ve hücre içi lipid metabolizmasında değişikliklerdir. Adipoz dokunun genişlemesi HSK'nın gelişmesinde kilit eleman olan proinflamatuvar sitokinlerin salınımına yol açar (70). TNF, adipoz doku kökenli temel sitokindir ve NFkB, JNK, mTOR ve hücre dışı sinyal düzenleyici kinazlara katılan pro-onkogenik yolağların güçlü aktivatörüdür (71,72). Ayrıca, interlökin-6 (IL-6), obezite-İlgili inflamatuvar yanıtta kilit rol oynar ve anti-apoptotik etkilere sahiptir. Adipoz-kökenli TNF ve IL-6'nın HSK gelişmesinde rolü yakın zamanda deneysel modellerde gösterilmiştir (70,72).

Adipoz dokunun genişlemesi adipoz kökenli hormonların ve adipokinlerin sekresyon profilini farklı etkilemektedir (73-78). Adiponektin, güçlü anti-inflamatuar etkiye sahip bir adipokindir; obezite, diyabet ve NAFLD'da ekspresyonu azalmıştır (73,76). Düşük adiponektin seviyeleri Kupffer hücrelerinde ve diğer makrofajlarda endotoksin-aracılı inflamatuar sinyali baskılamakta ve anjiogenezisi kontrol etmekte yetersiz kalabilir (73,74). Tam tersine, dolaşımda leptin seviyesi, diğer adipokin, NAFLD'da yüksektir. Leptin, Stellate hücre ve Kupffer hücreleri aktive ederek pro-inflamatuar ve pro-fibrojenik etki gösterir (77,78). Lipotoksisite, yağın adipoz doku dışında, karaciğer gibi, ektopik olarak birikmesi sonucu gelişen hücresel disfonksiyon olarak tanımlanır ve NAFLD'da HSK'nın gelişmesine katkıda bulunabilir (79,80).

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

V. Hepatosellüler Karsinom Patolojisi

1995'te Uluslararası Çalışma Grubu (International Working Party, IWP), kronik karaciğer hastalığı zemininde bulunan nodüler lezyonları büyük rejeneratif nodül, düşük dereceli displastik nodül (DDDN), yüksek dereceli displastik nodül (YDDN) ve HSK şeklinde sınıflandırmış, buna ek olarak displastik odak ve küçük HSK'yı da tanımlamıştır (81). Ancak özellikle YDDN ve küçük HSK tanı kriterleri konusunda Batılı ve Doğulu patologlar 2009 yılında yapılan konsensus toplantısına kadar uzlaşmamış ve öncül lezyonlar ancak bu toplantıda tablo-2'de özetlendiği şekilde kabul edilmiştir (82,83).

Tablo-2: Premalign ve malign nodüler lezyonlar

<ul style="list-style-type: none">• Displastik Odak<ul style="list-style-type: none">○ Büyük hücre değişikliği○ Küçük hücre değişikliği
<ul style="list-style-type: none">• Displastik Nodül (DN)<ul style="list-style-type: none">○ Düşük dereceli DN (DDDN)○ Yüksek dereceli DN (YDDN)
<ul style="list-style-type: none">• Erken HSK (≤ 2 cm, iyi differansiye, belli belirsiz nodül oluşturan tip)
<ul style="list-style-type: none">• İleri HSK<ul style="list-style-type: none">○ Küçük HSK (<2 cm, orta derecede differansiye, belirgin nodül oluşturan tip veya >2 cm nodül)○ Klasik HSK

V.A. Displastik Odak

Makroskobik ve radyolojik olarak saptanamayan, mikroskobik olarak ise 0.1 cm'den küçük çaplı, hepatositlerde büyük hücre ya da küçük hücre değişikliği ile karakterize odaktır. Büyük hücre değişikliğinin özellikle hepatit B yüzey antijeni taşıyan hepatositlerde de görülebildiği, ancak küçük hücre değişikliğinin HSK ile benzer genetik değişiklikler gösterdiği ve daha fazla önem taşıdığı düşünülmektedir (83).

V.B. Displastik Nodül (DN)

Düşük dereceli displastik nodül (DDDN), oluşturduğu periferik fibröz skar ile sirotik karaciğer parankiminden ayrılır. Mikroskobik olarak, hücresel atipinin belirgin olmadığı monoton hücre artışı izlenir. Bazı otörler DDDN'ü *makrorejeneratif nodül* ile aynı kabul eder ve bu lezyonlarda malignite gelişme oranı çok düşüktür. **Yüksek dereceli displastik nodül (YDDN)**, sirotik karaciğer parankiminden belirgin ya da belli belirsiz nodüler yapı oluşturarak ayrılır. Gerçek kapsül içermez. Mikroskobik olarak, sıklıkla irregüler trabeküler yapılanmanın eşlik ettiği, belirgin hücresel yoğunluk ve sıklıkla küçük hücre değişikliği içerir. Çoğu lezyonda, eşleşmemiş arterler saptanabilir; ancak sayıca fazla değildir. HSK gelişme oranı ise DDDN'dekinden yüksektir.

V.C. Erken HSK

Genellikle 2 cm'den küçük çaplı, nodüler ama sınırları zorlukla seçilebilen ve makroskobik olarak saptanabilen en erken ve en küçük HSKdır (84-86). Arteriyel vaskülarizasyonu inkomplet olduğundan hipovaskülerdir ve radyolojik olarak tanınması güçtür. Her zaman iyi differansiye (D1) tümörler olup, sitolojik ve yapısal atipileri hafif düzeydedir. Tümör stroması, tek tabakalı endotel hücreleriyle döşeli sinüzoid-benzeri boşluklardan oluşur ve bu alanlarda immünohistokimyasal olarak CD34 gibi endotel belirteçleri saptanabilir. Retikülin çatıda kayıp ya hiç görülmez ya da fokaldır. Mikroskobik olarak tümör hücrelerinin, tümör içinde kalmış portal alanları ya da septayı invaze etmesi yani "stromal invazyon" varlığı, lezyonun erken evre iyi differansiye (D1) HSK olduğunu destekleyen en önemli bulgudur. Bazı otörler bu lezyonu başka organlardaki "in situ" karsinomla eşdeğer, stromal invazyonu ise mikroinvazyon olarak kabul etmektedirler (84). Ancak büyük damar invazyonu ve metastaz görülmez, ki bu durum erken HSK prognozunun ileri küçük HSK'dan daha iyi olmasının temel nedenidir. YDDN ve ileri küçük HSK ile ayırıcı tanısında güçlük yaşanabilir. Stromal invazyon ve immünohistokimyasal olarak, en anlamlısı glipikan 3 (GP3) olmak üzere, ısı-şok proteini 70 (HSP70) ve glutamin sentetazın (GS) en az ikisinin boyanması, YDDN'den ayırımında yardımcıdır. İleri küçük HSK ise daha az differansiye hücrelerden oluşur ve başta vasküler invazyon olmak üzere malignite bulguları daha belirgindir.

V.D. İleri HSK

V.D.a. Küçük HSK

2 cm'den küçük, iyi sınırlı belirgin nodüler ve en az orta derecede differansiye (D2) bir tümördür. Tümör hücreleri sıklıkla YDDD veya erken HSK zemininde, daha iyi differansiye hücrelerin yerini alarak, nodül içinde perifere doğru genişleyerek ve zedeleyici şekilde büyür, ki bu durum radyolojik ve makroskobik olarak "*nodül içi nodül*" görüntüsüne yol açar. Tümör hücreleri kalınlaşmış trabeküler yapılar oluştururken, tümör stromasını endotel hücreleriyle döşeli sinüzoid-benzeri boşluklar meydana getirir.

Kapsül etrafında peritümöral invazyon, satellit nodül oluşumu ve mikro-makrovasküler yayılım görülebilir (84).

V.D.b. Klasik HSK

Çoğu ileri klasik HSK 2 cm'den büyük nodüler tümörlerdir. Makroskobik özellikler tümörün boyutuna ve zemin karaciğerin sirotik olup olmamasına göre değişir. Sirotik zeminde, HSK sıklıkla fibröz bir psödokapsül içerir. Sirotik olmayan zeminde ise genellikle kapsülsüzdür. HSK, tipik olarak zemin karaciğerden daha yumuşaktır ve safra üretimi varsa sarımsı yeşil renkte görünür. Büyüme paternini dikkate alan Eggel sınıflamasına göre makroskobik olarak üç tipi tanımlanmıştır: *Nodüler, masif ve diffüz* (87). **Nodüler tip**, iyi sınırlı tek ya da multipl nodüller şeklindedir ve sıklıkla belirgin bir fibröz kapsül ile çevrelenmiştir (88). Bazen nodüler tip ileri derecede büyüyerek tüm karaciğer lobunu kaplar ve **masif tip** olarak adlandırılır. Karaciğerin bir lobunda ya da tüm karaciğerde çok sayıda küçük tümör nodüllerinin olduğu **diffüz tip** HSK'ların makroskobik olarak sirozdan ayrımları güçtür. Genellikle, biyopsilerde tesadüfi tanı alırlar.

Klasik HSK'nın histolojik derecelendirilmesinde, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır (85). Bu sınıflamada ilerlemiş klasik HSK, dört dereceye ayrılır: İyi differansiye, orta derecede differansiye, az differansiye ve andifferansiye.

V.E. HSK Varyantları

V.E.a. Fibrolameller HSK: Sıklıkla adolesan veya genç erişkinlerde ve sirotik olmayan zeminde gelişir. Prognozu klasik HSK'dan daha iyidir. Özellikle ABD ve Avrupa'da rastlanır. Kadınlarda daha siktir. Sıklıkla sol lob yerleşimlidir. Karakteristik özelliği keskin sınırlı soliter kitle olmasıdır, sıklıkla küçük satellit nodüller bulunur. Histolojik olarak, karakteristik lameller yapılanma oluşturan ve sıklıkla hyalinizasyon gösteren fibröz kollajen ile ayrılmış tabakalar veya küçük trabeküller şeklinde gelişir. Genellikle tanı konulduğunda iyi sınırlıdır ve %50-75 olguda rezektabldır. Tanıdan sonra ortalama yaşam süresi 32-68 ay olarak bildirilmektedir (89). HSK ile fibrolameller tip arasındaki farklar tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo-3: Hepatosellüler karsinom ile fibrolamellar tipin belirgin farkları

	HSK	Fibrolamellar tip
Erkek/kadın	4:1-8:1	1:1-1:2
Tümör	Multipl nodüller, büyük invazif	Tanıda iyi sınırlı soliter kitle
Rezektabilite	<%50	%50-75
Ortalama survi	3-4 ay	32-68 ay
AFP artışı	%83	%7
HBV (+)	%65	%6

HSK: Hepatosellüler karsinom **AFP:** alfa-fetoprotein **HBV:** Hepatit B virusu

V.E.b. Skiröz HSK: Genellikle karaciğer kapsülünün hemen altında yerleşir. Histolojik olarak tümörü oluşturan trabeküllerin değişen derecelerde atrofisi ve sinüzoid benzeri boşluklar boyunca yaygın fibrozis ile karakterizedir. Sıradan bir HSK'ya göre daha iyi prognoza sahiptir. HSK'da yaygın fibrozisin çeşitli antikanser tedavileri sonrasında geliştiği de bilinmektedir (90).

V.E.c. Lenfoepitelyoma Benzeri HSK: Stromasında özellikle lenfosit ve/veya nötrofillerden oluşan belirgin inflamasyon içerirler. Operasyon sonrası dönemde daha iyi prognoz gösterdikleri bildirilmiştir (91).

V.E.d. Sarkomatoid HSK: Kısmen ya da tamamen iğsi hücreli ve/veya bizar anaplastik hücrelerden oluşur (92). Tümörde sarkomatoid komponent ile trabeküler HSK arasındaki geçişler sıklıkla gözlenebilir. Ayrıca, HSKya yönelik agresif antikanser tedavilerin de sarkomatoid değişikliğe yol açabileceği öne sürülmüştür (93). İmmünohistokimyasal olarak vimentin ve CK boyaları sıklıkla pozitifdir. Ancak nadiren pozitifliği saptanmasına karşın arginazın potansiyel olarak en kullanışlı belirteç olduğu bildirilmiştir.

V.E.e. Steatohepatitik HSK: Yeni tanımlanmış bir HSK varyantı olup, tanısı güçtür. Tümör hücreleri makroveziküler steatoz, balonlaşma, pleomorfizm ve Mallory cisimleri ile karakterizedir. Tümörde inflamasyon ve periselüler fibrozis izlenir. Kronik hepatit C'ye bağlı sirotik zeminde nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı/steatohepatit ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (94).

V.E.f. Şeffaf Hücreli HSK: Şeffaf sitoplazmalı tümör hücrelerinden oluşur. Bu hücrelerin bol glikojen yanı sıra, değişen oranlarda yağ vakuolü

içerdiği ve organellerinin belirgin oranda azaldığı gösterilmiştir (95). Klasik HSK'ya göre kadınlarda görülme oranının daha yüksek olduğu saptanmış ve tam açıklanamamakla birlikte, seks hormonları ile HSK'daki şeffaf hücre değişikliği arasında bir ilişki olabileceği ileri sürülmüştür (96).

VI. Hepatosellüler Karsinomda Klinik

Tipik klinik bulgular ortaya çıkmadan önce tanı koymak genellikle güçtür. Erken belirtiler patognomonik değildir. Karaciğerde yer kaplayan tümör karaciğer parankiminin önemli bir bölümünü harap edinceye kadar karaciğer fonksiyonlarda belirgin bir bozulma olmaz, örneğin sarılık ve diğer belirtiler geç evrede ortaya çıkar.

HSK gelişim riskinin yüksek olduğu coğrafi bölgelerde ve HSK gelişim riski yüksek hastalar, HSK gelişimi yönünden yakın gözetim altında bulundurulmalıdır. Bu hastalarda gelişen ani yeni semptom ve bulgular örneğin karın ağrısı, kilo kaybı, asit, karaciğerde ani büyüme veya karaciğer üzerinde üfürüm ortaya çıkması dikkatle takip edilmelidir. Sirozlu hastalarda siroz ve HSK'nın semptom ve fizik bulguları çoğunlukla birbiri ile örtüşmüştür.

Semptomlar: En yaygın ve sık semptom epigastrik veya sağ hipokondrium ağrısıdır. Ağrı, kilo kaybı ve güçsüzlük ile birlikte. Daha az görülen semptomlar ise iştahsızlık, erken doyma ve yemekten sonra distansiyon-rahatsızlık, karında yaygın şişlik, kabızlıktır. Sarılık başlangıçta nadiren görülür ve eğer varsa obstrüktif tiptedir. Nadiren rüptüre bağlı periton içine kanamaya bağlı akut karın semptom ve bulguları olabilir. Osteoklastik iskelet metastazlarına bağlı kemik ağrıları, vertebral destrüksiyona bağlı ani parapleji veya multipl pulmoner metastazlara bağlı dispne olabilir (**Tablo-4**).

Tablo-4: Hepatosellüler karsinomda klinik bulgular

Semptomlar	Sıklık (%)	Fizik Bulgular	Sıklık (%)
Karın ağrısı	59-95	Hepatomegali	55-98
Kilo kaybı	35-70	Hepatik üfürüm	5-25
Halsizlik	20-55	Asit	35-60
Karın şişliği	30-45	Splenomegali	30-40
Non-spesifik GİS semptomları	25-30	Sarılık	5-35
Sarılık	5-25	Zayıflama	25-40
		Ateş	10-55

Fizik bulgular: Hasta ilk görüldüğünde hastalığın evresine göre değişiklik gösterir. Erken dönemde siroz bulguları dışında bulgu yoktur. Zamanla tümörün ilerlemesi ile karaciğer büyür ve hassasiyet oluşur. Karaciğerin yüzeyi düzensiz veya nodülerdir ve kıvamı sert olarak ele gelir, hatta bazen taş gibi sert hissedilebilir. Patognomonik olmamakla birlikte karaciğerin üstünde arteryel, sistolik ve kaba karakterde bir üfürüm işitilebilir. Üfürüm pozisyonla değişiklik göstermez. Daha az oranda rastlanan karaciğer tümör üzerinde frotman duyulması daha karakteristiktir. Asit hasta ilk görüldüğünde mevcut olabilir. Hastaların çoğunda siroz bulunduğu için asit genellikle portal hipertansiyona bağlıdır ancak bazen vasküler invazyona veya peritoneal metastazlara bağlı asit (asit sıvısı kanlıdır) oluşabilir. Asit hastalığın ilerlemesi ile daha sonra ortaya çıkabilir veya varsa artabilir. HSK'lı hastaların bir kısmında asit hepatik venlerin invaze olmasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Hastaların çoğunluğunda adale güçsüzlüğü vardır. Düşük veya orta derecede intermittan veya remittan ateş olabilir.

Paraneoplastik sendromlar: HSK'lı hastalarda klinik olarak değişik paraneoplastik sendrom belirti ve bulguları olabilir. Bunların çoğu tümörün direkt veya indirekt sentez ettiği ve/veya salgıladığı hormona veya hormon benzeri aktivite gösteren maddelere bağlıdır (Tablo-5) (4).

Tablo-5: HSK ile birlikte görülen paraneoplastik sendromlar

• Hipoglisemi (%5)	• Osteoporoz
• Polisitemi (eritrositoz) (%10)	• Hipertrofik osteoartropati
• Hiperkalsemi	• Tirotoksikoz
• Sistemik arteryel hipertansiyon	• Tromboflebitis migrans
• Diyare sendromu	• Polimiyozit
• Porfiriya	• Nöropati
• Karsinoid sendrom	• Cilt bulguları:
• Seksüel değişiklikler (erken izoseksüel gelişim, jinekomasti, feminizasyon)	✓ pitriyazis rotunda, ✓ Leser-Trelat işareti, ✓ dermatomyozit, ✓ pemfigus foliakus

Otopsilerde HSK olgularının %40-60'ında ekstrahepatik metastazlar vardır (zeminde siroz olmayan HSKlı hastaların %70'inde, sirozlu olguların %30'unda) (4). Hastaların %10-20'sinde tanı esnasında metastatik yayılım saptanmaktadır. Ekstrahepatik metastaz genellikle tümör çapı >5 cm olan hastalarda ortaya çıkmaktadır. En sık yayılım gösterdiği bölgeler; akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik, beyin ve adrenal bezlerdir (97,98).

VII. Hepatosellüler Karsinomda Tanı

Konvansiyonel biyokimyasal testler HSK ile karaciğer metastazlarını birbirinden ayıramaz bu nedenle rutin testlerin tanıya katkısı çok azdır. Ancak serum kolesterol düzeyi yararlı olabilir. HSKlı hastaların %10-40'ında hiperkolesterolemi olur ve nonkolestatik karaciğer hastalığı olan bir hastada saptanırsa HSK şüphesini artırır. Hastaların bir kısmında çok derin olmayan anemi görülür (eğer derin anemi saptanırsa intraperitoneal kanamadan şüphe edilmelidir). Hafif-orta derecede lökositoz olabilir (4).

Patognomonik semptomları olmadığı için HSK tanısı genellikle hastalığın daha ileri evrelerinde konulmakta ve hasta küratif olabilecek tedavi seçeneklerini kaybetmektedir (99). HSK tanısı alan hastaların medyan yaşam süresi yaklaşık 6-20 ay olup büyük tümör boyutu, vasküler invazyon, fonksiyonel durumun kötü olması, lenf nodu ve/veya uzak metastazın olması kötü prognostik belirteçlerdir (7,100,101).

Küçük karaciğer nodüllerine doğru tanı koyabilmek zor olduğu kadar kritik öneme sahiptir. Erken ve doğru tanı koymanın yolu ise tümör gelişimi açısından risk altında olan hastaların 6 ay arayla yapılan düzenli ultrasonografik (USG) takipleridir. Sirozu bulunan bir hastada saptanan bir nodülün hemanjiyom olduğu net olarak ortaya konmadıysa, nodül aksi ispat edilene kadar HSK olarak kabul edilmeli ve tanı doğrulanmalıdır. USG ile takip edilen displastik nodüllerin büyüklüğü HSK'nın aksine stabil olmakla birlikte malign potansiyel taşıdıklarından takipleri yapılmalıdır.

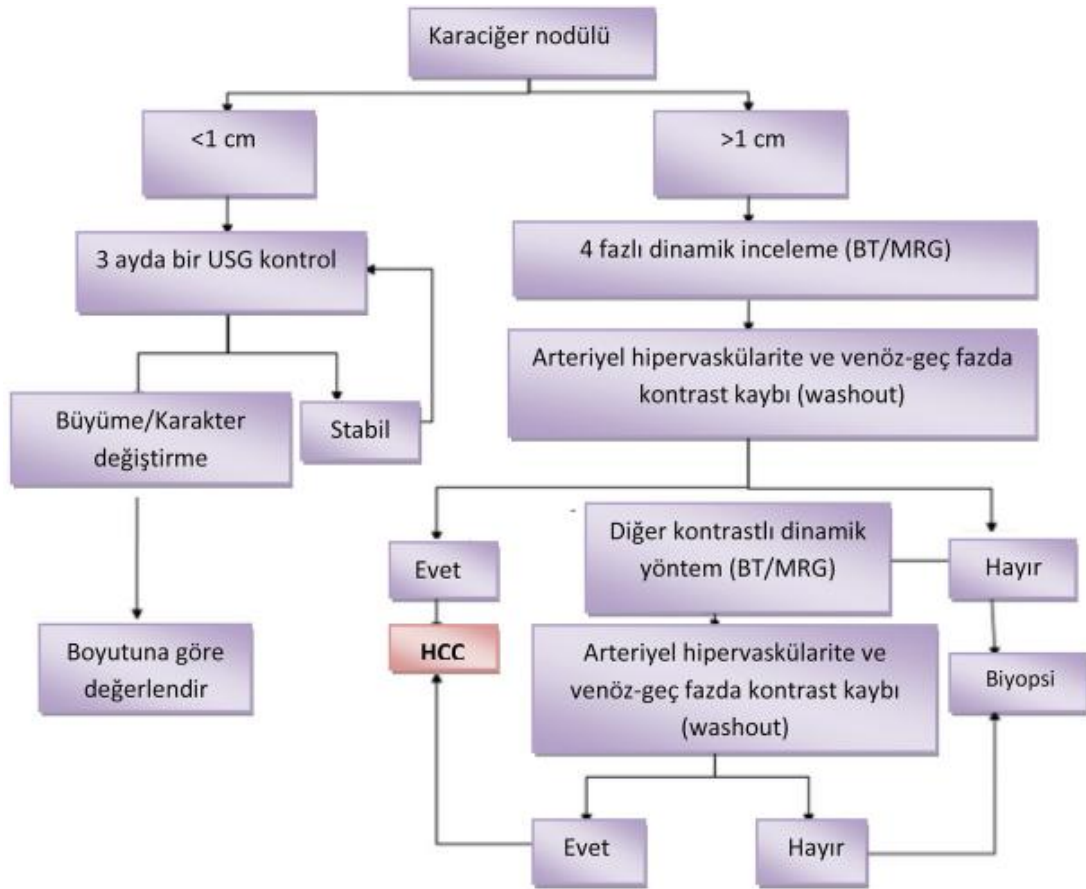
Karaciğerdeki nodüllerin tanısı 2000'li yıllara kadar perkütan karaciğer biyopsilerine dayanmakta idi. Ancak gerek lezyonun yerleşim yeri, gerekse kanama ve biyopsi traktı boyunca tümörün ekilmesi gibi komplikasyonlar nedeniyle kısıtlılıkları mevcuttu (102).

İlk kez 2001 yılında Avrupa Karaciğer Çalışmaları Cemiyeti (EASL) HSK kılavuzunda, invaziv olmayan tanısal yöntem olarak radyolojik görüntüleme ile birlikte laboratuvar bulgularının kombinasyonu önerildi. Bu kılavuzda, USG ile sirotik hastaların karaciğerinde 2 cm'den büyük nodül ile birlikte, 2 farklı kontrastlı radyolojik tetkikte tipik görünümün olması veya tek radyolojik tetkikte tipik görünüm ile birlikte alfa-fetoprotein (AFP) düzeyinin 400 ng/ml'nin üzerinde olması ile HSK tanısı konulabileceği, diğer durumlarda ise biyopsi gerekliliği belirtildi (103). EASL ve Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışma Cemiyeti'nin (AASLD) 2005 yılı kılavuzlarında radyolojik görüntüleme yöntemlerinde, *kontrast maddenin tümör tarafından erken arteryel tutulumu ve geç/venöz fazda kontrastı bırakması (washout)* HSK için karakteristik bulgu olarak tanımlanmıştır. Yine bu kılavuzlarda 2 cm'den büyük nodüllerde kontrastlı tek radyolojik tetkikte karakteristik görünüm, 1-2 cm'lik nodüllerde ise 2 farklı kontrastlı tetkikte karakteristik görünüm ile HSK tanısının non-invaziv olarak konulabileceği belirtilmiştir. Serum AFP düzeyinin ölçümü ise tanısal algoritmden çıkarılmıştır (100).

Son olarak AASLD'nin 2010 kılavuzunda, kronik hepatit B'li ve diğer etyolojik nedenlere bağlı sirozlu hastaların karaciğerinde insidental veya tarama ile saptanan kitlesel lezyonlara yaklaşım güncellenmiştir. Ultrason ile saptanan 1 cm'den küçük nodüllerin 3-6 ay ara ile takip edilmesi gerektiği, 1 cm'den büyük nodüllerde ise kontrastlı dinamik magnetik rezonans görüntüleme (MR) veya helikal multidetektör bilgisayarlı tomografi (BT) ile karakteristik görünümün olması ile HSK tanısı konulabileceği belirtilmiştir. Tek görüntüleme yöntemi ile tipik olmayan görünüm varlığında ise diğer görüntüleme yönteminin kullanılması veya biyopsi yapılması önerilmektedir (Şekil-4) (104).

EASL 2012 kılavuzunda ise 1 cm'den küçük karaciğer nodüllerinde 4 ay ara ile takip önerilirken, 2 cm'den büyük nodüllerde AASLD'de olduğu gibi

kontrastlı tek görüntüleme yöntemi ile (dinamik MR veya 4-faz BT) karakteristik görünüm varlığında HSK tanısı konulabilmektedir. Karaciğerde büyüklüğü 1-2 cm arasında olan nodüllerde ise kliniğin radyolojik ekipmanına bağlı olarak 1 veya 2 görüntüleme yöntemi ile karakteristik görünüm varlığında tanı konulabileceği belirtilmiştir. Radyolojik olarak karakteristik görünüm yok ise biyopsi önerilmektedir (105).



Şekil-4: Ultrasonda karaciğerde nodül saptanan sirotik hastalarda tanı algoritması

VII.A. Karaciğer Biyopsisinin Rolü

Karaciğerdeki nodüllere yapılacak olan perkütan biyopsiler özellikle görüntüleme yöntemleri ile karakteristik görünümü olmayan, hipovasküler lezyonlar veya biyopsi sonucunun hastanın yönetimini değiştirebileceği hastalar için düşünülmelidir (106,107). Kanama ve/veya biyopsi traktı boyunca tümörün ekilmesi gibi komplikasyonlar olmakla birlikte bu risk %1.6 ile 5 arasında değişmektedir (108-112). Sekiz çalışmanın metaanalizini

içeren bir çalışmada biyopsi sonrası tümörün ekilme riskinin %2.7 olduğu bildirilmiştir. Ancak doğru tanı ile küratif rezeksiyon yapılabilecek HSK'lı hastalarda preoperatif ince iğne aspirasyon biyopsilerinin komplikasyonsuz olarak yapılabileceğini bildiren yayınlar da mevcuttur (113,114). Ancak özellikle cerrahi rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonu gibi küratif olabilecek tedaviler düşünülen hastalarda potansiyel olarak biyopsi sonrası tümör ekilmesi gibi önemli bir komplikasyonu akılda tutmak gereklidir.

Patolojik tanı "Uluslararası Hepatoselüler Neoplazi Konsensus Grubu"nun tanımlamalarına dayalı olarak konulur ve sirotik olmayan karaciğerdeki tüm nodüllere ve sirotik karaciğerde ise şüpheli ve atipik görünümlü nodüller için gereklidir (83). Karaciğer biyopsisinin tüm tümör boyutlarında HSK tanısı için sensitivitesi %70-90 arasındadır. Özellikle 1-2 cm arasındaki tümörlerde stromal invazyon gibi patolojik karakteristik görünümün daha az görülmesi nedeniyle yüksek dereceli displastik nodül ile erken HSK'nın ayırımı zor olabilmektedir (115). Prospektif bir çalışmada 2 cm'den küçük tümörlerde ilk biyopsiler ile tanı yaklaşık %60 olarak rapor edilmiştir (116). Bu nedenle negatif biyopsiler HSK'yi ekarte ettirmez.

Özellikle 2 cm'den küçük ve hispatopatolojik olarak tanı zorluğu olan tümörlerde, bazı gen ürünlerinin immünohistokimyasal olarak gösterilmesi son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Bunlardan *glipikan-3 (GPC3)*, *lenfatik vasküler endotel hyalüronan reseptör-1 (LYVE1)*, *survivin*, *ısı şok proteini 70 (HSP70)*, *glutamin sentetaz (GS)* en çok çalışılan belirteçlerdir. Uluslararası Hepatoselüler Neoplazi Konsensus Grubu HSK tanısı için, bu moleküllerden en az ikisinin pozitif bulunması gerektiğini önermektedir (83).

VII.B. Serum Tümör Belirteçlerinin Rolü

HSK tanısı için klinik pratikte en çok kullanılan tetkik serum AFP düzeyi olmakla birlikte birçok serolojik test HSK tanısında kullanılabilir ve birlikte kullanıldığında tanısal doğruluğu arttırabilir. Ancak AFP dışında diğer testlerin kullanımı yaygın değildir bazı serolojik testler halen araştırma aşamasındadır.

AFP normalde fetal hayatta karaciğer ve yolk-sak'tan üretilen bir glikoproteindir. Sıklıkla HSK'lı hastalarda serum seviyeleri yükselir. Ancak

tümörün boyutu, evresi ve prognozu ile serum AFP düzeyi çok iyi korele değildir. Serum AFP düzeyleri HSK olmaksızın akut ve kronik viral hepatitlerde, siroz mevcudiyetinde, gebelik, gonodal tümörler ve gastrik kanserlerde de yükselebilir.

AFP'nin normal serum düzeyi çoğu laboratuvarında 10-20 mcg/L olup HSK açısından riskli hastalarda serum seviyesinin 500 mcg/L'nin üzerinde olması tanısaldır (117). Ancak HSK surveyansı yapılan hastaların çoğunda tanı anında serum AFP düzeyleri daha düşük düzeylerde saptanır. Ayrıca tümörlerin bir kısmı AFP sekrete etmemekte (fibrolameller tip HSK gibi) ve tümör boyutu küçük olan yaklaşık %40 kadar hasta grubunda serum AFP düzeyleri normal bulunabilmektedir (118).

HSK tanısı açısından serum AFP düzeyinin sensitivite, spesifite ve prediktif değeri çalışmanın yapıldığı popülasyonun karakteristik özellikleri, tanı için seçilen cut-off değeri ve tanıyı doğrulamak için kullanılan altın standartta bağlı olarak değişebilir. Birçok klinik çalışmanın değerlendirildiği bir sistematik derlemede, HSK tanısı açısından AFP >20 mcg/L alındığında, testin sensitivitesi %41-65, spesifitesi %80-94 olarak bulunmuştur (119).

Serum AFP düzeyinin düzenli olarak takip edildiği 1069 kronik hepatit B'li hastanın takip edildiği bir çalışmada, HSK saptanan 14 hastanın 9'unda ve tümörü bulunmayan 964 hastanın 91'in de serum AFP düzeyi 20 mcg/L'nin üzerinde saptanmıştır (120). Bu çalışmada testin sensitivite ve spesifitesi %64 ve %91 olarak bulunmuştur. HSK açısından prevelansın yüksek olduğu bu hasta grubunda, AFP düzeyi 20 mcg/L'nin üzerinde olan toplam 100 hastanın ancak 9'unda HSK saptanmış ve testin pozitif prediktif değeri %9 olarak bulunmuştur.

Serum AFP düzeyi HSK'nın tanısı kadar özellikle rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu yapılmış olan hastaların prognozu için de önemli bilgi verebilir. Transplantasyon uygulanmış hastalarda serum AFP düzeyinin 1000 mcg/L'nin üzerinde olması tümör boyutundan bağımsız olarak rekürren hastalık için riskin çok yüksek olduğunu göstermektedir (121).

AFP'nin lektin lens aglütinin'e (LCA) bağlanabilme yeteneğine göre 3 izoformu mevcut olup, özellikle AFP'si düşük olan HSK'lı hastalarda **AFP-L3**

formu hem tanı hem de prognoz açısından yardımcı olabilir. AFP-L3'ün cut-off değerinin %15 olarak alındığı HSK'lı hasta grubunda testin tanısal açıdan sensitivite ve spesifitesi %96 ve %92 bulunmuştur (122). Bu açıdan sensitivite ve spesifitesi AFP'den daha yüksektir. AFP düzeyi 20 ng/mL'nin altında olan yeni tanı almış 270 HSK'lı hasta ve 396 kronik karaciğer hastasının incelendiği bir diğer çalışmada ise, AFP-L3 formunun cut-off düzeyi %5 olarak alındığında tanısal açıdan sensitivite ve spesifitesi %42 ve %85 olarak bulunmuştur (123). Bu çalışmada AFP-L3 formunun %5'in üzerinde olduğu HSK'lı hasta grubunda ortalama sağkalım süresinin daha kısa olduğu da gösterilmiştir.

Des-gamma-karboksi protrombin (DKP) K vitamini eksikliğinde indüklenen anormal bir protein olup karaciğer hücrelerinde malign transformasyon olduğunda, K vitamini bağımlı karboksilasyon sistemi bozularak DKP üretimi artar. HSK'lı hastalarda serum DKP seviyeleri kronik hepatit ve siroza kıyasla daha yüksek bulunmuştur. Tanısal sensitivitesi, <3 cm olan tümörlerde AFP'den düşük bulunmuş iken, >5 cm olan tümörlerde ise sensitivitesi AFP'den daha yüksek bulunmuştur (124). Baek ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada ise, tümör boyutundan bağımsız olarak DKP'nin tanısal doğruluğunun AFP'den daha yüksek olduğu gösterilmiştir (125). Ayrıca DKP ile birlikte AFP'nin kombine edildiği bir çalışmada tanısal sensitivitenin arttığı ve cerrahi rezeksiyon sonrası ilk 6 ay içinde tümör rekürrensini öngörmede yararlı olabileceği belirtilmiştir (126).

Alfa-1-Fukosidaz (AFU) insan hücreleri, kan ve vücut sıvılarında bulunabilen lizozomal bir enzimdir. Sağlıklı erişkinlerin serumlarında tespit edilmekle birlikte HSK'lı hastalarda serum aktivitelerinin arttığı gösterilmiştir (127). Serum cut-off değeri 2.3005 $\mu\text{mol/l/dk}$ olarak alındığında tanısal sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı sırasıyla %90, %97.5 ve %94.9 olarak bulunmuştur. AFP ile kombine edilerek bakıldığında ise tanısal sensitivite, spesifite ve doğruluk oranı sırasıyla %95, %100 ve %99.1 olarak bulunmuştur (128). AFU'nun aynı zamanda tümörün ultrasonografik görüntülenmesinden yaklaşık 6-9 ay kadar önce serum seviyelerinin arttığı

gösterilmiştir (129). Ancak diyabet, pankreatit ve hipotiroidizm gibi hastalıklarda da serum seviyeleri yükselebilir.

Transforming büyüme faktörü- β 1 (TGF- β 1), tümör hücreleri tarafından yüksek düzeyde salınarak bir yandan tümörün büyümesini sağlarken, diğer taraftan ise tümör spesifik sitotoksik T lenfositleri ve NK hücrelerinin proliferasyonunu inhibe eder. HSK'lı hastalarda, sağlıklı erişkinler ve kronik karaciğer hastalığı bulunan bireylere göre serum TGF- β 1 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (130). Kronik hepatit B'ye sekonder HSK gelişen hastaların değerlendirildiği bir çalışmada serum TGF- β 1 seviyesi >1.2 μ g/l alındığında testin sensitivite ve spesifitesi %89.5 ve %94 olarak bulunmuştur (131).

MikroRNA'lar değişik yollarla translasyonu etkili bir şekilde bloke edebilen küçük moleküllerdir. Son yıllarda tümör ve mikroRNA ilişkisini gösteren çalışmalar artmaktadır. HSK hücrelerinde ekspresyonu artan tek mikroRNA **miR-21** olup, sağlıklı bireyler ve kronik hepatitli hastalar ile karşılaştırıldığında serum seviyeleri oldukça yüksek bulunmuştur. Bir çalışmada tanısal sensitivite ve spesifitesi %87.3 ve %92 bulunmuş olup önemli bir biyomarker olabileceğini göstermiştir (132).

Golgi protein 73 (GP73) tip II golgi spesifik membran proteini olup, akciğer adenokarsinomu, seminomlar, renal hücreli kanser ve HSK'da serum seviyeleri yükselmektedir. Karaciğerin benign hastalıklarında da serum seviyeleri yükselmekle birlikte HSK'daki artış kadar belirgin olmamaktadır. Bir çalışmada GP73'ün tanısal sensitivitesinin %76.9 olduğu ve tanısal açıdan önemli bir biyomarker olabileceği iddia edilmiştir (133). GP73'ün fukozile formu olan **FC-GP73**'ün tanısal sensitivite ve spesifitesinin %65-90 ve %90-100 olduğu, özellikle GP73'ün düşük veya negatif olduğu durumlarda kullanılabileceği iddia edilmiştir (134).

Sonuç olarak HSK tanısında kullanılabilecek çok sayıda biyomarker bulunmasına rağmen her bir testin tek başına spesifitesinin düşük olması nedeniyle birkaç test bir arada kullanılarak erken tanı oranı artırılabilir. AFP-L3, FC-GP73 ve AFU'nun tanısal açıdan sensitivitesi AFP'den yüksek iken,

TGF- β 1'in ise spesifitesi yüksek olup AFP ile kombine kullanımında tanı oranını artabilir ve yanlış tanı ihtimali de azaltılabilir (Tablo-6).

Tablo-6: Hepatosellüler karsinom serum tümör belirteçleri

Belirteç	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Kullanımı
AFP	41.0-65.0	80.0-94.0	Erken tanı
AFP-L3	96.9	92.0	Erken tanı
GP73	76.9	-	Tanı
FC-GP73	90.0	100.0	Tanı
AFU	90.0	97.5	Tanı
AFU+AFP	95.0	100.0	Tanı
TGF-β1	89.5	94.0	Prognoz
miR-21	87.3	92.0	Tanı

AFP: α -fetoprotein; **FCGP73:** fukozile GP73; **AFU:** α -1-fukosidaz; **TGF- β 1:** Transforming büyüme faktörü- β 1; **miR:** miRNA.

VII.C. Hepatosellüler Karsinomda Sürveyans

Sürveyans, belli bir hastalık gelişimi açısından risk altında olan bireylere tanısal testlerin periyodik olarak uygulanmasından oluşur. Sürveyansın amacı maliyet-etkin bir şekilde hastalık ilişkili mortalitede azalma sağlamaktır.

HSK gelişimi açısından yüksek risk altında olan aşağıdaki hasta gruplarının sürveyans programına dahil edilmeleri önerilmektedir (105):

- *Child-Pugh stage A ve B sirozlu tüm hastalar*
- *Child-Pugh stage C sirozlu hastalardan transplant adayı olanlar*
- *Non-sirotik HBV taşıyıcılarından aktif hepatiti ya da HSK aile öyküsü olanlar*
- *Non-sirotik hepatit C'li hastalardan ilerlemiş fibrozisi (metavir F3) olanlar*

Karaciğere yönelik USG tercih edilen sürveyans testidir çünkü sensitivitesi %84 ve spesifitesi %90'dan fazladır (135). USG ile AFP'nin kombinasyonu sadece USG'ye göre sensitiviteyi %6-8 artırır fakat aynı

zamanda maliyet ve yanlış pozitiflik oranlarında da artışa yol açar (105,136,137).

Sürveyans için uygun interval EASL ve AASLD tarafından 6 ay olarak önerilmektedir (14,105).

VIII. Hepatosellüler Karsinomda Evreleme

Kanserin evrelemesi hastalığın prognozu ve uygulanacak tedavinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. Çoğu solid tümörlerden farklı olarak HSK'da tümörün yanında siroz gibi hayatı tehdit eden ikinci bir klinik durum daha mevcut olup prognostik değerlendirmeyi daha komplike bir hale getirmektedir.

Bugüne kadar önerilen birkaç tane HSK evreleme sistemi mevcut olup (*Tumor-Node-Metastasis (TNM)*, *Okuda*, *Fransız klasifikasyonu*, *The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skoru*, *The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, *Chinese University Prognostic Index (CUPI)*, *The Japan Integrated Staging (JIS) skoru*) hangi evreleme sisteminin HSK'da prognozu belirlemede en iyi olduğu konusunda genel bir kabul yoktur. Bu evreleme sistemleri HSK için önemli klinik prognostik faktörlerin bir araya getirilmesi ile oluşturulmuştur. Bu faktörler; tümörün durumu (karaciğerdeki nodüllerin sayı ve büyüklüğü, vasküler invazyonun bulunması, ekstrahepatik yayılım), karaciğerin fonksiyonel durumu (Child-Pugh evresi, bilirubin, albümin, portal hipertansiyon ve asit) ve genel sağlık durumudur (Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans sınıflandırması ve semptom varlığı) (138,139). En sık kullanılan evreleme sistemleri TNM, Okuda, BCLC ve CLIP skorudur.

VIII.A. TNM Evreleme Sistemi

AJCC (The American Joint Committee on Cancer) TNM evreleme sistemi 2010'da yeniden gözden geçirilerek düzenlenmiştir (140). Bu sistemde tümörün sayısı, vasküler invazyonun varlığı ve yaygınlığı dikkate alınmaktadır (Tablo-7). Ancak, altta yatan karaciğer hastalığının durumu, nihai HSK evresinin belirlenmesinde dikkate alınmadığından karaciğerin fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede yetersiz kalmaktadır. TNM

evrelemesine göre 5 yıllık sağkalım oranları: Evre I'de %55, Evre II'de %37, Evre III'de %16 olarak bildirilmiştir (141). TNM evreleme sistemi hepatik rezeksiyon veya karaciğer nakli ile tedavi edilen hastalarda prognostik değeri doğrulanmış (valide edilmiş) olan tek evreleme sistemidir (142).

VIII.B. Okuda Evreleme Sistemi

Tümör boyutu çok geniş bir ekseninde değerlendirilmektedir ve sirozun ciddiyetini gösteren üç parametreyi (asit durumu, serum albümin ve bilirubin düzeyleri) kapsamaktadır (Tablo-8) (143). Bir çalışmada tedavi olmamış hastalarda Okuda evreleme sistemine göre sağkalım; Evre I'de 8.3 ay, Evre II'de 2.0 ay, Evre III'de 0.7 ay olarak bildirilmiştir (143). Okuda sisteminde vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmemektedir. Bu sisteme göre evrelemesi yapılan hastaların çoğu rezeksiyon için aday olmadığından, bu tamamen klinik bir skora sistemidir.

VIII.C. CLIP Skorlama Sistemi

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) skorlama sisteminde tümörle ilişkili özellikler (makroskopik tümör yapısı, serum alfa-fetoprotein düzeyi ve portal ven trombozu mevcudiyeti) ile beraber siroz ciddiyeti değerlendirilerek 0'dan 6'ya kadar derecelendirilmektedir (Tablo-9). Farklı coğrafik bölgelerde yapılan çalışmalar sonucu, özellikle cerrahi dışı tedavi (örn. transarteriyel kemoembolizasyon, TAKE) uygulanan hastalarda sağkalım değerlendirmesinde CLIP skorlama sisteminin TNM, Okuda veya Child-Pugh sistemlere göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (144-149). Bir doğrulama çalışmasında, ortalama sağkalım oranları CLIP 0, 1, 2, 3, 4 ve 5-6 evrelerinde; sırasıyla 31, 27, 13, 8, 2 ve 2 ay olarak bildirilmiştir (145).

Tablo-7: Hepatosellüler karsinom için TNM evreleme sistemi

Primer Tümör (T)			
Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor		
T0	Primer tümörün kanıtı yok		
T1	Vasküler invazyon olmadan soliter tümör		
T2	Vasküler invazyon yapmış soliter tümör veya hiçbiri 5 cm büyük olmayan multipl tümörler		
T3a	5 cm'den büyük multipl tümörler		
T3b	Portal ven veya hepatic venin major dallarından birini tutan soliter ya da multipl tümörler		
T4	Safra kesesi dışındaki komşu organların doğrudan invazyonu veya visseral periton perforasyonu ile birlikte olan tümörler		
Bölgesel Lenf Nodları (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		
Fibrozis Skoru (F) *			
F0	Fibrozis skoru: 0-4		
F1	Fibrozis skoru: 5-6 (şiddetli fibrozis veya siroz)		
Anatomik Evre / Prognostik Gruplar			
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi bir T	N1	M0
Evre IVB	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

Not: cTNM klinik sınıflandırma, pTNM patolojik sınıflandırma.

* Genel sağkalımdaki prognostik değeri nedeniyle İshak tarafından tanımlanan fibrozis skoru tavsiye edilir. Bu skorlama sistemi 0-6 ölçek kullanır.

Tablo-8: Hepatosellüler karsinom için Okuda evreleme sistemi

Kriterler	Puanlar	
	0	1
• Tümör boyutu*	< %50	> %50
• Asit	Yok	Var
• Albumin (g/dl)	>3	<3
• Bilirubin (mg/dl)	<3	>3
Evre		
▪ Evre I	0 puan	
▪ Evre II	1-2 puan	
▪ Evre III	3-4 puan	

* Tümörün en büyük çapının karaciğerin en büyük kesit uzunluğuna oranı.

Tablo-9: Hepatosellüler karsinom için CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) Skorlama Sistemi

Değişken	Skor
Child-Pugh evresi	
• A	0
• B	1
• C	2
Tümör morfolojisi	
• Tek nodül ve büyüme \leq %50	0
• Multinodüler ve büyüme \leq %50	1
• Masif veya büyüme $>$ %50	2
AFP (ng/ml)	
• $<$ 400	0
• \geq 400	1
Portal ven trombozu	
• Yok	0
• Var	1

AFP: Alfa-fetoprotein. Toplam puan alt puanların toplanmasına elde edilir.

VIII.D. BCLC Evreleme Sistemi

Bugüne kadar önerilen HSK evreleme sistemleri arasında spesifik alt gruplara göre tedavi öneren tek sınıflama sistemi Barcelona-Klinik Karaciğer Kanseri Evreleme Sistemidir (BCLC) (150,151). Bu evreleme sistemi tümörün durumu, karaciğerin fonksiyonel durumu ve genel sağlık-performans durumu ile ilgili *prognostik değişkenlerin* yanısıra, randomize kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmalarından elde edilen *tedavi ile ilişkili değişkenleri* de içermektedir. Bu sistem farklı klinik durumlarda valide edilmiştir (152-154). Bu sistem, tedavi stratejisi ile tümör evresini ilişkilendiren, HSK prognoz ve yönetiminin anlaşılmasında yeni gelişmelerin de dinamik bir şekilde dahil edilmesini sağlayan, gelişmekte olan bir sistemdir. Bu bağlamda, sınıflandırmanın 1999 yılında yayınlanmış olan ilk versiyonu (Tablo-10) (150), 2003'de güncellenmiştir (*sınıflandırmaya Evre 0 (çok erken HSK) evresi eklendi ve orta (intermediate) HSK için kemoembolizasyon dahil edildi*) (155). 2008 yılında ilerlemiş tümörlerde ilk basamak tedavi seçeneği olarak sorafenibin dahil edilmesi ile tekrar modifiye edilmiştir (151).

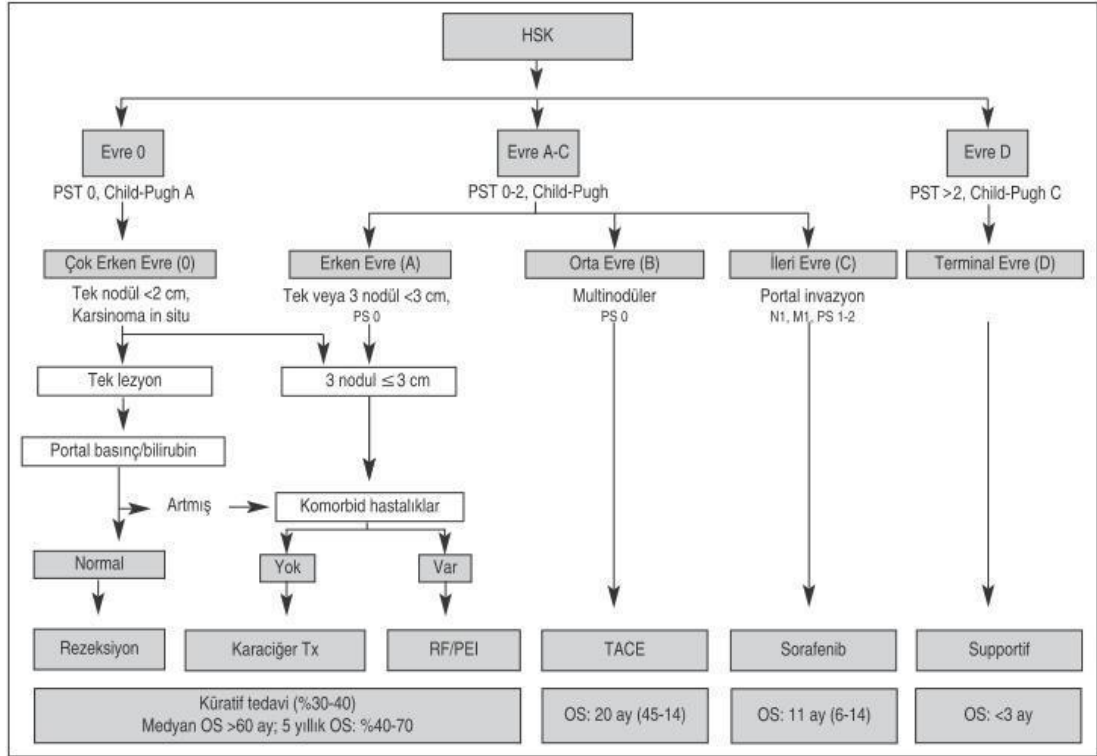
Tablo-10: Hepatosellüler karsinom için BCLC evreleme sistemi

BCLC evresi	PST	Tümörün durumu		Karaciğer fonksiyon durumu
		Tümörün evresi	Okuda evresi	
Evre A: erken HSK				
• A1	0	Tek	I	Portal HT yok, bilirubin normal
• A2	0	Tek	I	Portal HT var, bilirubin normal
• A3	0	Tek	I	Portal HT var, bilirubin yüksek
• A4	0	3 Tümör<3cm	I - II	Child-Pugh A-B
Evre B: orta HSK	0	Geniş multinodüler	I - II	Child-Pugh A-B
Evre C: ileri HSK	1-2 *	Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım	I - II	Child-Pugh A-B
Evre D: son dönem HSK	3-4 †	Herhangi biri	III	Child-Pugh C

PST: Performance Status Test (Performans durumu testi); **HSK:** Hepatosellüler karsinom Evre A ve B, tüm kriterler sağlanmalıdır; *, Evre C, en az bir kriter: PST 1–2 veya vasküler invazyon/ekstrahepatik yayılım; †, Evre D, en az bir kriter: PST 3–4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C. PST, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu'nun (**ECOG**) performans skalası baz alınarak değerlendirilmiştir (0: asemptomatik, 1: semptomatik ve tamamen ambulatuar, 2: semptomatik ve günün <%50'sinde yatağa bağımlı, 3: semptomatik ve günün >%50'sinde yatağa bağımlı, 4: tamamen yatağa bağımlı.)

BLCL evreleme sisteminde HSK'lı hastalar 5 evrede incelenmektedir (0, A, B, C ve D) (Şekil-5).

Çok Erken evre HSK (BCLC Stage 0): tümör boyutunun 2 cm'den küçük olduğu, vasküler invazyon ve satellit lezyonların bulunmadığı, genel sağlık durumunun iyi (ECOG-0), karaciğer fonksiyonlarının korunduğu (Child-Pugh A) evreyi tanımlar. Günümüzde batılı ülkelerde hastaların yaklaşık %5-10 kadarına bu evrede tanı konulur iken, Japonya'da ise HSK taramasının iyi yapılmasına bağlı olarak hastaların yaklaşık %30 kadarı bu evrede tanı almaktadır (156). Tümör boyutu <2 cm olsa bile diferansiasyonu ile ilişkili olarak bir grup tümör lokal invazyona eğilimli iken diğer grup tümör ise karsinoma in situ olarak davranış göstermektedir. Bu evrede rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %80-90 iken, lokal ablatif tedaviler ile %70 düzeyindedir (157). Bu evrede birinci basamak tedavi olarak lokal ablatif tedavilerin önerilip önerilemeyeceği tartışma konusu olup randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.



Şekil-5: Güncellenmiş BCLC evreleme sistemi ve tedavi stratejileri (105)
PST: Performance Status Test (Performans durumu testi); **Tx:** transplantasyon **RF:** Radyofrekans ablasyon **PEİ:** Perkütan Alkol Enjeksiyonu **TACE:** Transarteriyel kemoembolizasyon **OS:** overall survi

Erken evre HSK (BCLC stage A); boyutu 2-5 cm tek tümör veya <3cm 3 nodülü olan, ECOG-0 ve Child A-B hasta grubudur. Tedavisiz bırakıldığında medyan sağkalım süresi 36 ay olduğu tahmin edilmektedir. Rezeksiyon, karaciğer transplantasyonu ve seçilmiş hastalarda yapılan lokal ablatif tedaviler ile 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %50-70'tir.

Orta evre HSK (BCLC stage B); invaziv olmayan multinodüler asemptomatik tümörler ile birlikte Child A-B olan hasta grubudur. Tedavisiz izlenen hastalarda medyan sağkalım süresi 16 aydır. Randomize kontrollü çalışmalar ve meta-analizlerde kemoembolizasyonla sağkalım süreleri 19-20 aya uzatılabilmektedir (158). Ancak tedaviye verilen yanıt açısından grup heterojen olup sağkalımın 36-45 aya kadar uzadığı hastalar bildirilmiştir (159).

İleri evre HSK (BCLC stage C); kanser ilişkili semptomların olduğu (semptomatik tümör, ECOG 1-2), makrovasküler invazyon (segmental veya portal invazyon) veya ekstrahepatik yayılımın (lenf nodu tutulumu veya

metastaz) bulunduğu evre olup, ortalama sağkalım 6 aydır. Bu evre tümörlere 2006 yılında FDA (Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından tedavi önerilmez iken sorafenib'in (multi-tirozin kinaz inhibitörü) randomize kontrollü çalışmalarda ortalama sağkalımı 9.5 aya uzatması nedeniyle bu grup hastalara önerilmektedir (160).

Terminal evre HSK (BCLC stage D); kanser ilişkili olarak semptomların belirgin olduğu ve hastanın genel sağlık durumunun kötü olduğu (ECOG 3-4) evredir. Medyan sağkalım süresi 3-4 aydır.

Belirtilen evrelerde her hasta tedavi açısından gerekli kriterleri tam olarak karşılamayabilir. Bu gibi durumlarda hastaya aynı evredeki diğer tedavi seçenekleri veya bir başka evredeki tedavi seçenekleri sunulabilir. Örneğin BCLC A grubunda bulunan ve lokal ablatif tedaviye iyi yanıt vermeyen hastaya kemoembolizasyon önerilebilir. Benzer şekilde BCLC B grubunda bulunan ve 2 kez kemoembolizasyon yapılmış ve yeterli yanıt alınamamış hastalara sorafenib önerilebilir (160,161).

VIII.E. Evreleme Sisteminin Seçimi

HSK hastalarında prognozu en iyi hangi evreleme sisteminin belirlediği konusunda görüş birliği yoktur (152,162). Genel olarak, AJCC TNM evreleme sistemi gibi patolojik evreleme sistemleri, özellikle rezeksiyon sonuçlarını değerlendirirken, prognozu klinik sistemlere göre daha iyi belirlerler. Okuda, BLCL ve CLIP, karaciğer fonksiyonları kötü ve ilerlemiş HSKsı olup cerrahi dışı tedavi gören hastalarda sonuçları öngörmek için daha yararlıdır (149).

Amerikan Hepato Pankreato Biliyer Derneği konsensüsü, farklı hastalarda farklı sistemlerin kullanılması gerektiğini savunmaktadır. Derneğin uzlaşısı bildirisinde rezeksiyon veya karaciğer transplantasyonunu takiben TNM sisteminin, cerrahi için aday olmayan ilerlemiş HSKlı hastalarda ise BLCL sisteminin kullanılması önerilmektedir (163).

IX. Doğal Seyir ve Prognoz

Prospektif çalışmalar birçok HSK'nın sirotik karaciğerde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle

geliştiğini göstermektedir (164). HBV veya HCV ile infeksiyondan sonra siroza progresyon ortalama 2-4 dekatı almaktadır. Bundan sonra HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda %2-3, HCV ilişkili sirozda %1-7 ve alkol ilişkili sirozda % 1'dir (165). HSK, HBV infeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak %0.26-0.6 oranlarında görülebilir (166). Çalışmalar sirozu olan HCV'li hastaların interferon monoterapisiyle tedavisinin, HSK riskini azalttığını göstermiştir (167,168).

HSK'da sürvinin tahmini, aynı anda iki hastalık (tümör ve siroz) mevcut olması nedeniyle zordur. Birçok çalışma prognozunu direkt olarak kalan hepatik fonksiyonun derecesiyle orantılı olduğunu göstermiştir, bu durum sonlanımda tümör boyutundan ziyade sirozun ana belirleyici olduğunu göstermektedir. Yeni tanı konulup tedavi edilmeyen HSK'lı hastalarda ortalama sürvi haftalar, aylarla ifade edilebilir (169). Kötü sonlanımla ilişkili birçok faktör mevcuttur, bunlardan bazıları: *erkek cinsiyet, ileri yaş, birden fazla risk faktörünün varlığı, nodüllerin sayısı ve ikilenme zamanı, vasküler invazyon ve uzak metastaz* olarak sayılabilir. HSK'nın altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı heterojen doğası, dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme sisteminin ortaya konmasına engel olmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu, altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenle diğer evreleme sistemleri olan BCLC Klasifikasyonu ve CLIP Skorlaması geliştirilmiştir (150).

X. Hepatosellüler Karsinomda Tedavi

HSK'da tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur (151,170). Bununla beraber non-küratif tedaviler transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TAKE) ve sorafenib'i kapsamaktadır (171). Tamoksifen, anti-androjenler ve oktreotid gibi ajanların tamamıyla etkisiz olduğu kabul

edilmektedir (172,173). Sistemik kemoterapinin etkisi ise sınırlıdır, sık toksisite yapar ve sağkalım süresini arttırdığı gösterilememiştir (174).

BCLC'nin önerileri ışığında EASL ve AASLD kılavuzlarında temel tedavi yaklaşımı irdelenmiş ve HSK tedavisi için birtakım öneriler geliştirilmiştir (14,105). Bu öneriler sırasıyla;

1. Siroz varlığında, karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda (normal bilirubin seviyeleri ve hepatik ven basınç gradienti <10 mmHg) tek bir lezyon var ise cerrahi rezeksiyon önerilir.

2. Milan kriterlerine uygun hastalarda karaciğer transplantasyonu etkili bir tedavi seçeneğidir.

3. Lokal ablasyon tedavileri; cerrahi rezeksiyon yapılamayan hastalarda veya transplantasyon planlanan hastalarda transplantasyon yapılamayana kadarki bekleme süresinde güvenli ve etkili bir tedavi yöntemidir. 2 cm'nin altındaki tümörlerde radyofrekans ablasyon ve alkol enjeksiyonu tedavileri eşit etkiye sahiptir. Bununla birlikte, tümörlerde boyuta bakılmaksızın radyofrekans ablasyonun nekrotik etkileri daha fazla tahmin edilebilir.

4. Listeleme kriterlerini standart Milan kriterleri dışında genişletme süreci hakkında yorum yapılamamaktadır.

5. Rezeksiyon yapılamayan, damar invazyonu ve karaciğer dışı tutulum olmayan hastalarda multifokal ve büyük HSK varlığında non küratif tedaviler içinde ilk tedavi seçeneği olarak TAKE önerilir.

6. Sistemik veya selektif intraarteriyel kemoterapi önerilmez ve standart kür için kullanılmamalıdır.

X.A. Karaciğer Rezeksiyonu

Görüntüleme yöntemlerindeki ilerlemeler ve sirozlu hastalarda oluşturulan takip programları HSK'nın küçük boyutlarda tanı almasını kolaylaştırmış ve bu hastalarda cerrahi rezeksiyonu küratif bir tedavi seçeneği olarak ortaya koymuştur (175,176). Bunun yanı sıra hastaların yaklaşık %5-15'inde zeminde kronik karaciğer hastalığı bulunmamakta ve özellikle bu hasta grubunda majör rezeksiyonlar hasta tarafından iyi tolere

edilmektedir (177). Tüm bu yeniliklere rağmen HSK saptanan hastaların ancak %30'una hepatik rezeksiyon uygulanabilmektedir (170,177).

“*Erken saptanan*” veya “*küçük*” HSK için halen kabul görmüş yaygın kullanılan bir tanımlama bulunmamakla birlikte farklı literatürlerde; 2 cm'den küçük lezyonlar veya 4 cm'den küçük lezyonlar ve hatta Milan kriterleri içinde olan HSK'lar şeklinde tanımlanmaktadır (178,179). Son yıllarda; hasta seçim kriterlerinin iyileştirilmesi, cerrahi teknik ve teknolojiadaki gelişmeler ve postoperatif bakımın geliştirilmesi sonucu postoperatif riskler azalmış, postoperatif mortalite oranı %0.7'lere, postoperatif majör komplikasyon görülme oranı ise %7.3'e kadar gerilemiştir (178,180,181). Yine bu gelişmeler ışığında rezeksiyonlar sonrası 5 yıllık hastaliksız sağkalım oranları %70'lere kadar yükselmiştir (177). Yapılan klinik çalışmalarda küçük HSK'larda (≤ 5 cm) hepatik rezeksiyonun başarı şansının yüksek olduğu, kitlenin boyutu arttıkça (>5 cm) başarı şansının düştüğü gösterilmiştir (182,183).

Yapılan multivaryans analizlerin sonucunda hepatik rezeksiyon sonrası nüks riski; primer tümörün boyutuna ve diferansiyasyon derecesine bağlanmış olup rezeksiyon yapılan karaciğerde portal ven invazyonunun tümör rekürrensi için en önemli risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (184). Bazı çalışmalarda tümörün yüksek telomeraz aktivitesi de bağımsız bir nüks faktörü olarak vurgulanmaktadır (185). Rekürrens genellikle cerrahiden sonraki ilk 3 yılda meydana gelmektedir ve ne yazık ki rekürrens riskini azaltacak etkili bir neo-adjuvan veya adjuvan tedavi seçeneği gösterilememiştir (186,187).

Hepatik rezeksiyonlardan sonra postoperatif mortalite ve morbiditeyi arttıran en önemli faktör gelişebilecek bir karaciğer yetmezliğidir. Boyut ve hücre rezervine bakıldığı zaman bu risk sağ lob rezeksiyonlarında sol lob rezeksiyonlarına göre daha fazladır (188,189). Siroz zemininde gelişen HSK hastalarında cerrahi tedavinin seçilmesinde kullanılan Child-Pugh evreleme sistemi karaciğer rezervini tam olarak göstermemektedir. Yetmezlik riskini ortaya koyabilmek amacıyla yapılan çalışmalar sonucu; serum bilirubin düzeyinin normal saptanması ve portal ven basıncının 10 mmHg değerinin altında olmasının, -Child-Pugh evrelerinden bağımsız olarak- post-operatif

karaciğer yetmezliği riskini gösteren en önemli parametreler oldukları kanaatine varılmıştır (189).

X.B. Karaciğer Nakli

HSK saptanan hastalarda; altta yatan karaciğer yetmezliğinin ilerlemiş olması ve bu grup hastalarda rezeksiyon yapılamaması nedeniyle karaciğer nakli hepatik rezeksiyona alternatif bir tedavi seçeneği olarak düşünülmüş, başarılı sonuçların alınmasından sonra son 10 yılda giderek artmıştır. İlk yıllarda hangi hastaya nakil yapalım tartışması ağırlık kazanmış ve çok merkezli yapılan çalışmalar sonucunda Milan kriterleri (5 cm'den küçük tek nodül veya 3 cm'den küçük 3 nodül) olarak bilinen kriterler ortaya konulmuştur. Uzun yıllar bu kriterlere sadık kalınmış ve bu kriterlere bağlı kalınarak seçilen hastalar sonucunda karaciğer naklinin hastaliksız sağkalım oranlarının yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım oranları %70 ve nüks oranları %10'un altında olarak saptanmıştır. Yıllar içinde karaciğer naklinde deneyimin ve başarının artması sonucunda Milan kriterleri genişletilmiş ve San Fransisko [University of California San Francisco (UCSF)] kriterleri kullanılmaya başlanmıştır. Bu kriterlere göre; karaciğerde sınırlı, 6 cm'den küçük tek nodül veya en büyüğü 4.5 cm'den küçük 3 veya daha az nodül ve nodül boyutları toplamı 8.5 cm'den küçük olan hastalara da başarılı sonuçlar ile nakil yapılmaya başlanmıştır (190-192).

Ülkemizde ve dünyada organ kıstıllılığı nedeniyle tanı sonrası bekleme süreleri uzun olmaktadır. Tanı koyulduktan sonra 12 ay süre ile karaciğer nakli yapılamayan hastaların %25'inde yayılım ve hastalığın ilerlemesi sonucunda nakil yapılamadığı saptanmıştır (193). Bu sebeple bu hastalara cerrahi rezeksiyon yapılamıyorsa ve nakil için geçecek sürenin 6 aydan fazla olacağı düşünülüyorsa ablatif tedavi yöntemlerinin (radyofrekans ablasyon, TAKE, alkol enjeksiyonu) uygulanması önerilmektedir (194,195). Bekleme süresinin 7 ayı aşacağı düşünülen vakalarda canlı donörden nakil yapılması önerilmiş ve bunun sonucunda 5 yıllık yaşam beklentisinin %50-70'lere kadar artabileceği bildirilmiştir (196).

X.C. Perkütan Ablasyon Tedavileri

Perkutan ablasyon tedavisi rezeksiyon uygulanamayan hastalarda küratif amaçla ya da transplantasyon için sıra bekleyen hastalarda HSK'nın kontrolü için yaygın olarak kullanılan etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir. Lokalizasyonundan dolayı rezeke edilemeyen küçük tümörlerin tedavisinde de etkili ve güvenli bir şekilde uygulanabilmekte ve cerrahi endikasyonu azaltabilmektedir.

Perkütan ablasyon tedavisi kimyasal (*etanol, triklor asetik asit vb*) ya da fiziksel araçlar (*radıofrekans ablasyon, mikrowave ablasyon, kriyoablasyon vs*) kullanılarak uygulanabilmektedir. HSK'ya yönelik perkütan ablasyon tedavisi ilk olarak etanol enjeksiyonu (PEI) ile başlamıştır. Küçük boyutlu (<3 cm) HSK'lara yönelik PEI uygulamaları ile cerrahi rezeksiyona neredeyse eşit oranda sağkalım oranları elde edildiği bildirilmiştir (5 yıllık sağkalım %50'ye yakın). Bununla birlikte komplet ablasyon için sıklıkla çok sayıda PEI seansı gerekmektedir. Son zamanlarda enerjiye dayalı ablasyon teknikleri hızlı bir şekilde kullanıma girmiştir. En yaygın kullanılan modalite radyofrekans ablasyondur (RFA). PEI ile karşılaştırıldığında RFA daha etkilidir; daha az sayıda seans ile daha iyi lokal kontrol ve komplet ablasyon sağlayabilir. RFA sonrası komplet tümör nekrozu hastaların %90'da görülürken, PEI için bu oran %80'dir. Ayrıca son zamanlarda yapılan çalışmalar ile RFA uygulanan olgularda sağkalım oranlarının PEI'ya göre biraz daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle HSK tedavisinde RFA hızlı bir şekilde daha çok tercih edilen yöntem olmuştur. 2 cm'den küçük tümörlerde PEI ve RFA aynı derecede etkin iken 3 cm'den daha büyük tümörlerde RFA daha etkindir. Büyük tümörler tekrarlayan PEI seansları ile tedavi edilebilmekle birlikte, başarı oldukça düşüktür.

X.C.a. Perkütan Etanol Enjeksiyonu

PEI saf etanolün tümör içerisine USG ya da BT kılavuzluğunda perkütan enjeksiyonu ile uygulanmaktadır. Etanol hücrelerin içerisine diffüzyon ile geçerek sitoplazmik proteinlerde dehidratasyon, koagülasyon nekrozu ve fibrozise neden olur. Ayrıca sirkulasyona geçerek endotelial hücrelerde nekroz, platelet agregasyonu ve küçük damarlarda tromboza

neden olarak neoplastik dokuların iskemisine yol açar. Kalan parankimde dikkate değer zarar oluşturmaması, relatif olarak güvenli olması ve yeni oluşan lezyonlarda kolayca tekrarlanabilmesi PEI'nın avantajıdır. Uygulama ucuz ve kolaydır. Prosedür genellikle sedasyon altında uygulanır. Ciddi komplikasyon nadirdir. En yaygın problem ağrıdır. İzleyen birkaç günde tümör nekrozu ile ilişkili ateş ve ağrı olabilir. İğne traktına tümör yayılımı düşük olasılıkla görülebilmektedir (197-204).

X.C.b. Radyofrekans Ablasyon ve Mikrowave Ablasyon

RFA ve mikrowave ablasyon (MWA), HSK'nın ablasyonunda en sık kullanılan ısı bazlı termal ablasyon modaliteleridir. HSK en sık olarak siroz zemininde ortaya çıkar ve sıklıkla bir kapsül ile çevrilidir. Sirotik parankim ve tümör kapsülü bir termal izolatör gibi fonksiyon göstererek daha yüksek ve daha uzun süreli sitotoksik ısıya neden olur. Böylece termal ablasyon ile daha etkili ablasyon sağlanabilmektedir. RFA ilk kullanılan modalitedir ve halen tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. MWA ise çoğunlukla Japonya ve Çin'de kullanılmaktadır. HSK'ya yönelik MWA uygulama ve deneyim RFA'ya oranla oldukça az olmakla birlikte, MWA günümüzde en hızlı büyüyen ablasyon modalitesidir. Termal ablasyonda radyolojik olarak görüntülenebilen tümöral sınırların 0.5-1 cm dışındaki non-tümöral karaciğer dokusu da mikroskobik yayılım düşünülerek termal ablasyon sınırlarına dahil edilmelidir. RFA ve MWA sonrası lokal terapötik etkinlik tedaviden 1 ay sonra trifazik BT ve/veya dinamik kontrastlı MR tetkiki ile değerlendirilir. Başarılı tedavi olamamış lezyonlar için ek MWA ya da RFA uygulanır.

RFA'da amaç tümör dokusunda ısı bazlı termal sitotoksite sağlamaktır. USG ya da BT kılavuzluğunda tümör içerisine iğne ile girim yapıldıktan sonra yalıtımsız bir elektrod ucundan tümör ve çevresine radyofrekans sınırlarda bir alternatif elektrik akımı aktarılır. Elektrik akımı elektroda yakın dokularda iyonik titreşim ve sürtünme ısısına neden olur. Lokal ısı artışı dokularda ani koagülasyon nekrozu ile sonuçlanacak seviyelere (60-100°C) ulaşır. Elektrik akımının birikmesindeki sınırlamalar nedeniyle tümör boyutu RFA'nın lokal etkinliğinde önemli bir faktördür. ≤3 cm HSK olgularının %90'dan fazlasında lokal kontrol sağlanabilirken, bir

seans RFA uygulama ile 3.1-5 cm boyutlu non-infiltrate HSK'larda komplet nekroz %71 ve ≥ 5.1 cm boyutlu non-infiltrate HSK'larda ise %6 oranındadır. RFA'nın iyi bilinen bir limitasyonu *heat sink effects* (ısı emici-düşürücü etki) olarak tanımlanmaktadır. Tümöre komşu büyük damarlardaki sürekli kan akımı soğutma etkisi göstererek damara komşu tümör kesimlerinde etkin (yüksek ve sürekli) sitotoksik sıcaklıklara ulaşılmasını önler. Böylece RFA'nın etkinliği azalmış olur. RFA sonrası iğne traktına tümör ekimi mümkün bir komplikasyondur. Lokal yayılımdan sakınmak için trakt ablasyonu uygulanabilmektedir (199-202,204).

MWA su moleküllerinde hızlı titreşimler oluşturarak sürtünme ısısına ve ısı bazlı termal sitotoksik etkiye neden olur. RFA'ya kıyasla heat sink effects'e daha az duyarlıdır. Bu nedenle hepatic venler ya da inferior vena cava'ya yakın komşuluk gösteren tümörlerin tedavisinde daha etkili olabilmektedir. Erken raporlar MWA sonrası lokal kontrol oranlarının RFA sonrası sonuçlar ile benzer olduğunu göstermektedir (201,202,205,206).

X.C.c. Kriyoablasyon

Kriyoablasyon önce donma daha sonra çözülme ile sitotoksik etkiye neden olur. Hedef ısı, -20° ile -40° arasındadır. Tedavi esnasında BT, MR ya da USG ile buz topu görüntülenebilir. RFA kadar yaygın değildir. Rapor edilmiş daha yüksek komplikasyon oranları kullanımı konusunda tereddütlere neden olmuştur. Masif hemoraji ile sonuçlanan buz topu fraktürlerine ilişkin endişeler bulunmaktadır. RFA'ya göre kriyoablasyon sonrası sistemik reaksiyonlar daha ağırdır. Sitokinlerin sistemik salınımı ile ateş, taşikardi ve takipne oluşabilir ve hatta akut akciğer yaralanması ya da akut tubuler nekroz gibi komplikasyonlar görülebilir. Kriyoşok sendromu olarak adlandırılan bu tablo hepatic kriyoablasyon uygulanan hastaların %1'inde oluşur. HSK'ya yönelik perkutan RFA ve kriyoablasyonun karşılaştırıldığı bir çalışmada komplet ablasyon ve sağkalım oranları benzer bulunmakla birlikte kriyoablasyon sonrası lokal rekürrens hafifçe daha fazla bulunmuştur (202,207,208).

X.C.d. İrreversibl Elektroporasyon

Majör portal ya da hepatik ven dallarına yakın yerleşimli bazı tümörler RFA veya MWA ile etkili ve güvenli bir şekilde ablate edilemezler (heat-sink effects). Ayrıca majör safra kanalı ya da damarlarda termal hasarlanmaya bağlı komplikasyonlar oluşabilir. Perivasküler tümörü olan hastaların tedavisinde irreversible elektroporasyonun (IRE) güvenli ve etkili bir tedavi yöntemi olduğunu bildiren kısıtlı çalışmalar ve erken analizler bulunmaktadır.

IRE non-termal yeni bir ablatif terapi yöntemidir. Ablasyon zonundaki tüm patolojik doku ve komşu normal dokular ile damarları tahrip eden termal ablasyon tekniklerinden farklı olarak IRE ayırtedicidir. IRE'nin avantajı tümör ya da komşu normal parankim hücrelerinde ölüme neden olurken komşu safra kanalı ya da damarlarda termal hasarlanmaya yol açmamasıdır. Diğer bir avantajı *heat-sink effects'* in görülmemesidir. IRE'de uygulanan elektriksel pulsasyonlar ile patolojik ya da komşu normal hücrelerin membranı kesintiye uğratılmakta ve nano boyutlu porlar açılmaktadır; geçirgenliğin artması ile hücre iç ortamını uzun süre kontrol edemez ve uygulama hücre ölümü ile sonuçlanır. Safra kanalı ya da damarlar üzerindeki etkisi farklıdır; por oluşumuna yol açmaz ve uygulama hücre ölümü ile sonuçlanmaz.

IRE'nin majör dezavantajı genel anestezi gerektirmesi ve şiddetli kas kasılmasını minimize etmek için paralizasyonu ihtiyacıdır. Verilerin kısıtlı olması nedeniyle HSK tedavisinde kullanımı şimdilik sınırlıdır (202,209,210).

X.D. Trans-Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon

HSK progresyonu sırasında neo-anjiogenez yapan bir tümördür. Erken evrelerde portal venden beslenmekteyken, ileri evrelerde kan akımı hepatik arterden sağlanır. Besleyen arterin tıkanması suretiyle tümör içinde nekroz yaratılması işlemi transarteriyel embolizasyon (TAE) adını almaktadır. Bu işlem sırasında arter içine kemoterapötik ilaç (en sık doksorubisin veya sisplatin) ile birlikte bu ilacın emiliminin ve tümör hücrelerine olan etkinliğinin artmasını sağlayan lipiodol gibi bir yardımcı maddenin verilmesi halinde, uygulanan prosedür transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) adını alır (211). TAE/TAKE, 5 cm'den büyük,

multifokal, ekstrahepatik yayılım göstermeyen ve küratif tedavilerin mümkün olmadığı kitleler için en uygun tedavidir.

Vakaların yarısından fazlasında tümör nekrozu hedefine ulaşılır (158). İşlemden bir ay sonra bakılan tümör markerları sonuçları ve BT, MR gibi görüntüleme yöntemleri ile tedavi başarısı değerlendirilebilir. Hastaların %2'den daha düşük bir kesiminde tedaviye tam cevap alınır, büyük bir kısmında ise beslenmesi azaltılan tümör dokusu zaman içinde kan akımını tekrar kazanır ve büyümeye devam eder. Ancak işlem sonrası büyüme daha yavaş olur ve beklenen yaşam süresi hastaların %20-60'lık bir kesiminde kesin olarak uzar (158, 211).

TAE/TAKE, tümörün karaciğere diffüz yayılımı, biliyer obstrüksiyon, ensefalopati ve portal ven trombozu gibi durumlarda kontrendikedir. Semptomatik, ileri karaciğer yetmezlikli (Child-Pugh C) olgularda işlem sonrası mortalite riski artmış olduğundan bu hasta grubuna da TAE/TAKE uygulanmamalıdır. TAKE komplikasyonları RFA ile benzerdir, en ciddi komplikasyon karaciğer yetmezliğidir. Yan etkileri kullanılan kemoterapötik ajanın yan etkilerinden oluşmaktadır (bulantı, kusma, kemik iliği depresyonu, alopesi, renal yetmezlik vb). Hepatik arterin akut iskemisi sonucu ise, hastaların yaklaşık yarısında post-embolizasyon sendromu adı verilen, kendini ileus, ateş ve karın ağrısıyla gösteren bir klinik tablo meydana gelir. Post-embolizasyon sendromu hastaların büyük bir kısmında 48 saat içinde kendi kendini sınırlar ve düzelir.

Portal ven trombozu gibi kontrendikasyonlar varlığında TAE/TAKE tedavisinin uygulanamaması durumunda bu grup hastalarda iyi tolere edilebilen transarteriyel radyoembolizasyon yöntemi uygulanabilir. Diğer iki yöneme benzer şekilde radyoembolizasyonda da yttrium-90 veya iodine-131 içeren partiküller hepatik arterde emboli oluşturmak amacıyla kullanılır. Hakkında yapılmış çok sayıda çalışma olmamakla beraber, portal ven trombozlu ve sirozu olmayan hastalarda ortalama yaşam süresini uzattığı belirtilmektedir (212).

X.E. Hedefe Yönelik Tedaviler

HSK'lı hastalara genellikle ileri evrelerde tanı konulmaktadır ve bu hastalık kemoterapiye dirençli tümörler arasında yer almaktadır. Geçmişte sistemik tedavi olarak kullanılan sitotoksik ve hormonal ajanlar bu hastalarda ya hiç etkili değildir veya çok az yararı olmuştur. Bu nedenle HSK tedavisinde etkili, iyi tolere edilebilen hedefe yönelik sistemik tedavilere ihtiyaç vardır (213).

Sorafenib: Çok hedefli, küçük molekül tirozin kinaz inhibitörüdür. *Raf kinaz* ve *VEGFR intraselüler kinaz* yolağını inhibe eder. Raf-1, B-Raf, VEGFR 1, 2 ve 3, PDGFR- β ve c-Kit reseptörlerine karşı aktivitesi olan bir oral multikinaz inhibitörü olarak antianjiogenik ve proapoptotik aktiviteye sahiptir (214). Sorafenibin ileri evre HSK'lı hastaların tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği uluslararası randomize kontrollü faz III çalışmalar olan SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol) ve Asya-Pasifik çalışmaları ile onaylanmıştır (160,171). SHARP çalışmasının primer sonlanım noktası olan sağkalım süresi, sorafenib kolunda istatistiki önemli olarak uzamıştı. Medyan genel sağkalım süresi sorafenib kolunda 10.7 ay iken plasebo kolunda 7.9 ay idi. Asya-Pasifik çalışmasında ise medyan genel sağkalım sorafenib kolunda 6.5 ay iken plasebo kolunda 4.2 ay idi. Her iki çalışmada tedavi iyi tolere edilmiş, kontrol edilebilir yan etkiler saptanmıştır. En sık yan etkiler; diyare (%8), el ayak sendromu (%8), hipertansiyon (%2) halsizlik (%3) ve karın ağrısı (%2) olarak saptanmıştır. Bu çalışmaların sonuçlarına göre; sorafenib *unrezekeable*, yaygın, karaciğer transplantasyonu için uygun olmayan, lokal hastalığı olan fakat performans durumu ve komorbiditesinden dolayı opere edilemeyen veya metastatik hastalığı olan Child-Pugh A olan hastaların tedavisinde önerilmektedir (215).

Sorafenib dışında denenmekte olup FDA onayı almamış, faz III çalışmaları tamamlanmamış ilaçlar şunlardır:

- **mTOR (Mammalian target of rapamycin) inhibitörleri:** everolimus ve sirolimus
- **EGFR (epidermal growth faktör reseptörü) inhibitörleri:** erlotinib, setuximab

- **Antianjiojenik ajanlar:** sunitinib, brivanib, bevacizumab, linifanib, ramucirumab

XI. Korunma

HSK'nin özellikle siroz zemininde gelişmesi nedeni ile siroz gelişiminin önlenmesi ve etkin tedavisi birincil önleyici faktördür. Örneğin Tayvan'da ulusal HBV aşı programının başlatılması ile HSK prevalansı belirgin olarak azalmıştır (216). Sirozlular içinde HSK geliştirme riski yüksek olanlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz evresi ileri olan hastalardır. Karaciğer biyopsisinde "küçük hücre değişikliği veya büyük hücre değişikliği" içeren nodülü olan, yüksek proliferatif indeks içeren lezyonları olan hastalarda risk daha yüksektir. Bunlarda herhangi bir koruma tedavisinin uygulanması tartışmalıdır. Özellikle interferon ve diğer oral antiviral ajanların HBV ve HCV'li siroz hastalarında HSK oluşumunun engellenmesinde kullanılması önerilebilir (217,218). Transfüzyon ilişkili, iyatrojenik ve uyuşturucu kullanımı ilişkili viral iletimin kontrolü büyük önem taşımaktadır. Kronikleşmeyi önlemek için akut hepatit C enfeksiyonunda interferon tedavisi endikedir. Aflatoksin kontaminasyonun ortadan kaldırılması ve NASH'li hastaların diyet ve egzersiz yaparak yaşam tarzı değişikliği yapması HSK'dan korunma için önerilmektedir (219).

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği'nde Ocak 2006-Ocak 2014 tarihleri arasında HSK tanısı alan 207 hasta, hastane bilgi yönetimi sistemindeki arşiv bilgilerinin taranması yoluyla, retrospektif olarak incelenmiştir. Etik kurul onayı 25 Kasım 2014 tarih ve 2014-22/14 nolu karar ile alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri; 18 yaşından büyük olmak, AASLD/EASL kılavuzlarına uygun olarak HSK tanısı konulmuş olmak ve zeminde yatan karaciğer sirozu olmak idi. HSK dışında yandaş bir malign hastalık tanısı olan hastalar ve karaciğer transplantasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşları, cinsiyetleri, zemindeki sirozun etiyolojisi (kriptojenik siroz tanısı ile takip edilen hastalardan metabolik sendrom tanı kriterlerini sağlayan ve/veya diyabetes mellitusu (DM) bulunanlar NASH'e sekonder siroz olarak değerlendirildi), yandaş hastalık (DM, hipertansiyon (HT), kronik böbrek hastalığı (KBH), koroner arter hastalığı (KAH), kalp yetmezliği (KY), kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOA)) mevcudiyeti, tanı tarihleri (HSK'nın ilk tespit edildiği görüntülemenin tarihi), son takip tarihleri ve eksitus olanların eksitus tarihleri belirlendi. Hastaların klinik (asit, ensefalopati) ve laboratuvar parametreleri (kreatinin, albumin, total bilirubin, protrombin zamanı, INR (International Normalized Ratio), AFP), USG/BT/MR bulguları kaydedilip Child-Pugh sınıflaması ve MELD skorlaması yapıldı.

Radyolojik olarak tüm hastaların üst abdomen USG, trifazik BT ve/veya üst abdomen MR görüntülemeleri incelendi. Bunların sonucuna göre TNM evresi, Okuda evresi ve CLIP Skoru belirlendi. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri (rezeksiyon, RFA, TAKE) kaydedildi.

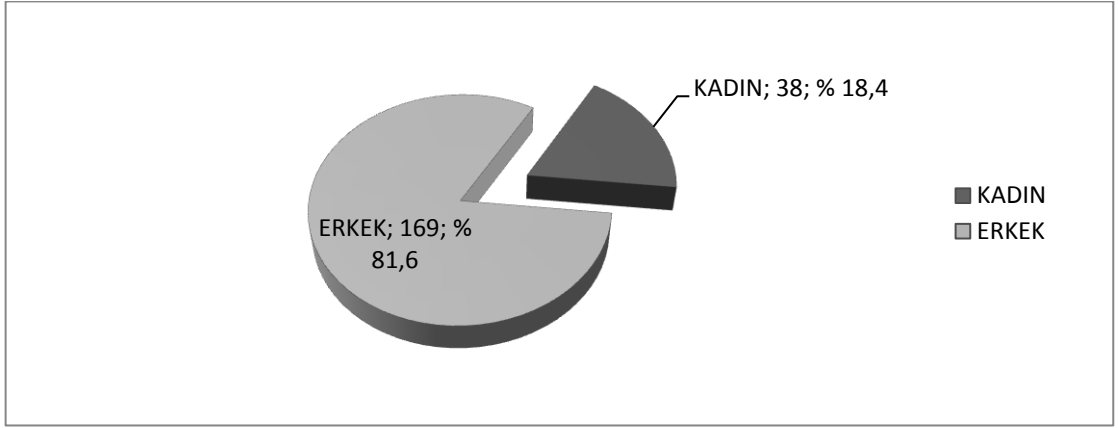
Tüm hastaların bilgileri elde olunduktan sonra arşiv kayıtlarında eksitus olduğuna dair kayıt bulunmayan ancak beklenen randevusuna gelmediği görülen hastalar için 29 Ekim 2014 tarihi itibarıyla nüfus

müdürlüğü kayıtları taranarak hayatta olan ve eksitus olanlar tespit edildi, eksitus olanların eksitus tarihleri kaydedildi. Eksitus olan hastaların survileri tanı tarihi ile eksitus tarihi arasında geçen süre, sağ olan hastalar için ise tanı tarihi ile 29 Ekim 2014 arasındaki süre hesaplanarak ay cinsinden belirlendi.

İstatistiksel analizler Statistical Package for Social Sciences (SPSS) programı 22.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Normal dağılan verilerde tanımlayıcı istatistikler “ortalama \pm standart sapma (SD)” olarak, normal dağılmayan verilerde ise “medyan (minimum - maksimum)” olarak verildi. İki grup arasındaki karşılaştırmalar, normal dağılan gruplarda “bağımsız örneklerin t testi”, normal dağılmayanlarda ise “Mann Whitney U Testi” kullanılarak yapıldı. Çoklu gruplardaki karşılaştırmalar ise normal dağılan gruplar için “ANOVA”, normal dağılmayanlar için “Kruskal Wallis H Testi” ile yapıldı. Sürekli iki değişken arasındaki ilişkiler “Spearman korelasyon katsayısı” ile incelendi. Sağkalım ile etyoloji arasındaki ilişki Kaplan-Meier metodu, Fisher's Exact Test ve Chi-Square testleri ile belirlendi, cox regresyon analizi yapılarak modelde anlamlı çıkan bağımsız değişkenler tespit edildi. *P* değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmada verilerine ulaşılan HSK tanılı 207 hastanın 169'u (%81.6) erkek, 38'i (%18.4) kadındı (Şekil-6) ve cinsiyetler arası anlamlı fark saptandı ($p=0.024$). Erkek/kadın oranı: 4.4 idi.



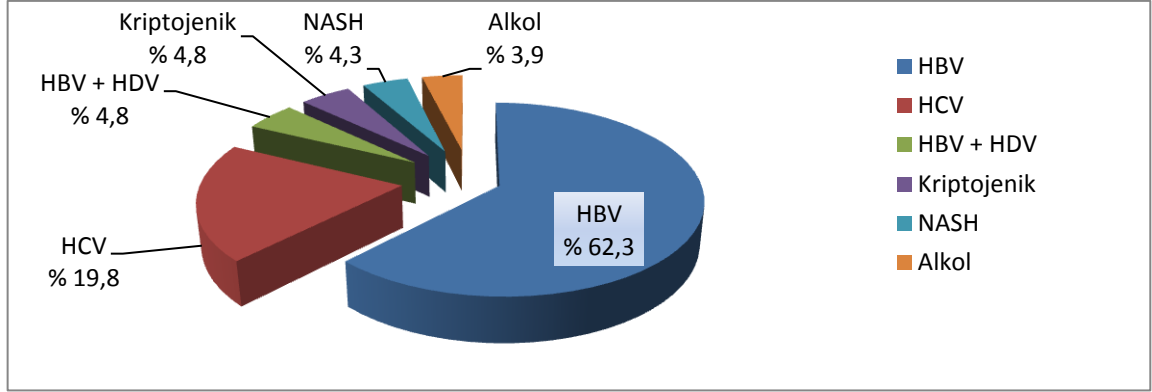
Şekil-6: Tüm hastalarda erkek/kadın oranı

Tanı anındaki yaş ortalaması erkeklerde 62.1 ± 9.7 , kadınlarda 62.1 ± 9.7 , her iki cinsiyette ise 62.1 ± 9.7 olarak saptandı. Yaş ortalaması açısından cinsiyetler arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.986$) (Tablo-11).

Tablo-11: Cinsiyet dağılımı ve cinsiyete göre tanı anındaki ortalama yaş

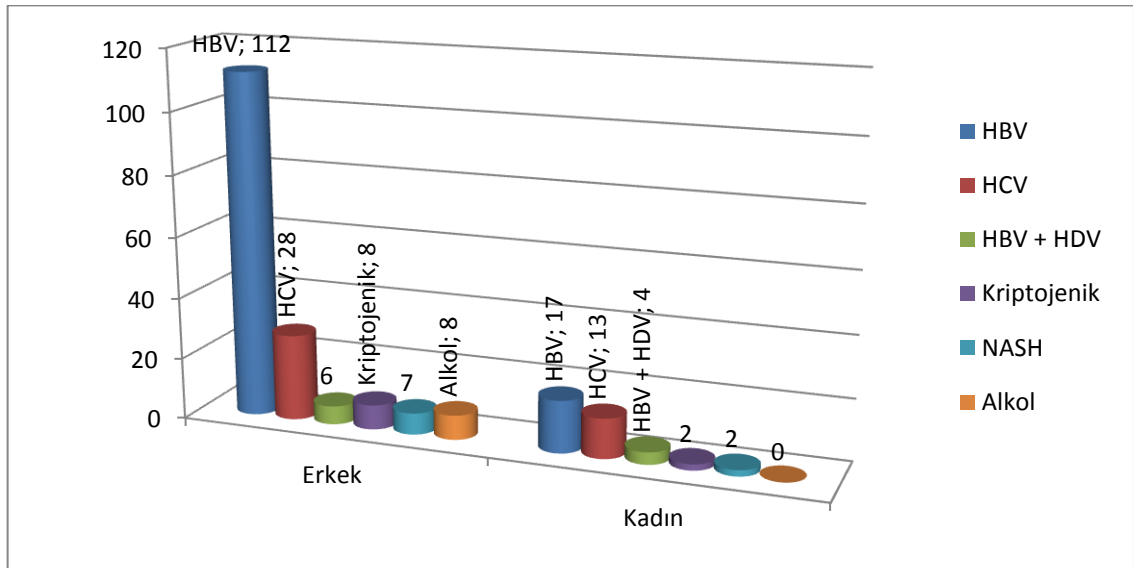
	Kadın	Erkek	Her iki cinsiyet	<i>p</i> değeri
n (%)	38 (18.3)	169 (81.7)	207 (100)	0.024
Tanı anındaki yaş	62.1 ± 9.7	62.1 ± 9.7	62.13 ± 9.7	0.986

Alta yatan sirozun etyolojisi 129 (%62.3) hastada HBV, 41 hastada (%19.8) HCV, 10 (%4.8) hastada HBV+HDV koenfeksiyonu, 10 (%4.8) hastada kriptojenik, 9 (%4.4) hastada NASH ve 8 (%3.9) hastada alkol kullanımı idi (Şekil-7).



Şekil-7: Tüm hastalarda altta yatan siroz etyolojisi oranları. **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Erkeklerde en sık etyolojik faktörler sırasıyla HBV (112 hasta, %66.3), HCV (28 hasta, %16.6), kriptojenik (8 hasta, %4.7) ve alkol kullanımı (8 hasta, %4.7); kadınlarda en sık etyolojik faktörler sırasıyla HBV (17 hasta, %44.7), HCV (13 hasta, %34.2) ve HBV+HDV koenfeksiyonu (4 hasta, %10.5) idi (Şekil-8) (Tablo-12).



Şekil-8: Cinsiyete göre altta yatan siroz etyolojisi oranları. **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Tablo-12: Altta yatan siroz etyolojisine göre cinsiyet dağılımı

Siroz etyolojisi	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Her iki cinsiyet, n (%)
HBV	112 (66.3)	17 (44.7)	129 (62.3)
HCV	28 (16.6)	13 (34.2)	41 (19.8)
HBV + HDV	6 (3.6)	4 (10.5)	10 (4.8)
Kriptojenik	8 (4.7)	2 (5.3)	10 (4.8)
NASH	7 (4.1)	2 (5.3)	9 (4.4)
Alkol	8 (4.7)	0 (0)	8 (3.9)
Toplam	169 (100)	38 (100)	207 (100)

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Hasta özellikleri, altta yatan siroz etyolojisine göre karşılaştırmalı olarak tablo-13'de verilmiştir.

Tablo-13: Hasta özellikleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
Tanı anındaki yaş	61.5 ± 9.4	64.6 ± 8.1	54.8 ± 8.5	61.4 ± 15.6	69.1 ± 11.0	60.5 ± 5.4	62.1 ± 9.7	0.016
Kadın / Erkek n (%)	17 (%13.2) / 112 (%86.8)	13 (%31.7) / 28 (%68.3)	4 (%40) / 6 (%60)	2 (%20) / 8 (%80)	2 (%22.2) / 7 (%77.8)	0 (%0) / 8 (%100)	38 (%18.4) / 169 (%81.6)	0.024
Yandaş hastalık n (%)	62 (%48.4)	25 (%61)	3 (%30)	2 (%20)	9 (%100)	4 (%50)	105 (%50.7)	0.030
Kreatinin (mg/dl)	0.90 (0.58-8.70)	0.80 (0.60-5.90)	0.80 (0.60-1.20)	0.87 (0.70-1.10)	1.00 (0.70-1.70)	0.80 (0.60-1.01)	0.80 (0.58-8.70)	0.260
Albumin (g/dl)	3.60 (1.90-4.90)	3.40 (1.90-4.60)	2.90 (2.10-4.40)	4.00 (2.60-4.50)	3.60 (2.00-4.40)	3.25 (2.30-3.90)	3.50 (1.90-4.90)	0.267
T. Bil (mg/dl)	1.20 (0.3-20.91)	1.58 (0.41- 26.12)	1.39 (0.42-4.61)	1.23 (0.63-7.56)	0.93 (0.38-5.06)	4.02 (1.01- 10.76)	1.29 (0.3-26.12)	0.015
PT (sn)	14 (10-29)	14 (11-20)	15 (11-20)	13.5 (11-20)	12 (11-21)	17 (13-31)	14 (10-31)	0.033
INR	1.20 (0.92-2.53)	1.20 (0.91-1.74)	1.36 (1.00-1.88)	1.20 (0.90-1.66)	1.10 (0.86-1.96)	1.53 (1.20-2.80)	1.20 (0.86-2.80)	0.009
AFP (ng/ml)	30.00 (1.00- 76577.54)	16.87 (1.00- 266214)	34.64 (2.00- 124752)	66.00 (1.95- 499945)	67.07 (2.27- 555192)	7.96 (2.81-536)	27.06 (1.00- 555192)	0.418
AFP > 400 n (%)	33 (%25.6)	6 (%14.6)	2 (%20)	4 (%40)	2 (%22.2)	1 (%12.5)	48 (%23.2)	0.536

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit, **T.Bil:** Total Bilirubin, **PT:** Protrombin zamanı, **INR:** International Normalized Ratio, **AFP:** Alfa-fetoprotein

Tüm hastalarda tanı anındaki ortalama yaş 62.1±9.7 olup gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.016$). HSK'nın en genç yaşta (54.8±8.57) tespit edildiği grup olan "HBV+HDV koenfeksiyon" grubu ile HSK'nın en ileri yaşta (69.1±11.0) teşhis edildiği NASH grubu arasında ortalama tanı yaşı açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.019$). "HBV+HDV

koenfeksiyon” grubundaki ortalama tanı yaşı HCV grubuna (64.6±8.1) göre de düşük bulundu ($p=0.056$). HCV grubunun yaş ortalaması HBV grubuna (61.5±9.4) göre yaklaşık 3 yıl daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p=1.000$) (Tablo-14).

Tablo-14: Tanı anındaki yaş için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Tanı anındaki yaş (ortalama±SD)	61.5 ± 9.4	64.6 ± 8.1	54.8 ± 8.5	61.4 ± 15.6	69.1 ± 11.0	60.5 ± 5.4
HBV		1.000	0.468	1.000	0.338	1.000
HCV	1.000		0.056	1.000	1.000	1.000
HBV+HDV	0.468	0.056		1.000	0.019	1.000
Kriptojenik	1.000	1.000	1.000		1.000	1.000
NASH	0.338	1.000	0.019	1.000		0.958
Alkol	1.000	1.000	1.000	1.000	0.958	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Tüm etyolojik gruplar içinde erkek hasta oranı (%81.6) anlamlı olarak daha fazla idi ($p=0.024$). Kadın hasta oranının en yüksek olduğu gruplar “HBV+HDV koenfeksiyonu” grubu (hastaların %40’ı kadın) ile HCV grubu (hastaların %31.7’si kadın) idi. Bu gruplardaki erkek hasta oranları (sırasıyla %60 ve %68.3) HBV grubundaki erkek hasta oranından (%86.8) anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.045$ ve $p=0.010$), diğer gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo-15).

Tablo-15: Cinsiyet dağılımı için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Cinsiyet dağı. (Erkek hasta oranı)	%86.8	%68.3	%60	%80	%77.8	%100
HBV		0.010	0.045	0.627	0.359	0.595
HCV	0.010		0.714	0.703	0.705	0.090
HBV+HDV	0.045	0.714		0.628	0.628	0.092
Kriptojenik	0.627	0.703	0.628		1.000	0.477
NASH	0.359	0.705	0.628	1.000		0.471
Alkol	0.595	0.090	0.092	0.477	0.471	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

207 hastanın 105’inde (%50.7) HSK ve sirozun yanısıra en az bir yandaş hastalık (DM, HT, KAH, KY, KBH, KOAH) mevcuttu. Gruplar arasında

yandaş hastalık varlığı açısından anlamlı fark tespit edildi ($p=0.030$). Beklendiği gibi NASH grubundaki tüm hastalarda (%100) yandaş hastalık mevcuttu ve bu oran tüm diğer etyolojik gruplardan anlamlı olarak yüksekti. HCV grubundaki hastalarda yandaş hastalık oranı (%61) kriptojenik hasta grubundaki orana (%20) göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.033$). Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda saptanan p değerleri tablo-16'da verilmiştir.

Tablo-16: Yandaş hastalık varlığı açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Yandaş hastalık oranı	%48.4	%61	%30	%20	%100	%50
HBV		0.157	0.336	0.108	0.003	1.000
HCV	0.157		0.154	0.033	0.043	0.700
HBV+HDV	0.336	0.154		1.000	0.003	0.630
Kriptojenik	0.108	0.033	1.000		0.001	0.321
NASH	0.003	0.043	0.003	0.001		0.029
Alkol	1.000	0.700	0.630	0.321	0.029	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Kreatinin ve albumin düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.260$ ve $p=0.267$). Tüm hastalar için medyan kreatinin düzeyi 0.80 (0.58-8.70) mg/dl, medyan albumin düzeyi 3.50 (1.90-4.90) g/dl idi.

Tüm hastalar için medyan total bilirubin (t.bil) düzeyi 1.29 (0.3-26.12) mg/dl olup gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.015$). Bu fark, alkol grubundaki t.bil düzeyinin (4.02 (1.01-10.76) mg/dl) tüm diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmakta idi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda saptanan p değerleri tablo-17'de verilmiştir.

Tablo-17: Total Bilirubin için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
T. Bil (mg/dl)	1.20 (0.3-20.91)	1.58 (0.41-26.12)	1.39 (0.42-4.61)	1.23 (0.63-7.56)	0.93 (0.38-5.06)	4.02 (1.01-10.76)
HBV		0.091	0.520	0.887	0.617	0.001
HCV	0.091		0.868	0.455	0.397	0.007
HBV+HDV	0.520	0.868		0.684	0.549	0.020
Kriptojenik	0.887	0.455	0.684		0.661	0.013
NASH	0.617	0.397	0.549	0.661		0.021
Alkol	0.001	0.007	0.020	0.013	0.021	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Tüm hastalar için medyan protrombin zamanı (PT) ve medyan INR sırasıyla 14 (10-31) sn ve 1.2 (0.86-2.80) olarak saptandı; gruplar arasında anlamlı fark mevcuttu ($p=0.033$ ve $p=0.009$). Bu fark her iki parametre için de alkol grubundaki değerlerin (PT: 17 (13-31) sn ve 1.53 (1.20-2.80)) HBV, HCV, kriptojenik ve NASH gruplarından anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmakta idi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda saptanan p değerleri tablo-18 ve tablo-19'da verilmiştir .

Tablo-18: PT için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
PT (sn)	14 (10-29)	14 (11-20)	15 (11-20)	13.5 (11-20)	12 (11-21)	17 (13-31)
HBV		0.777	0.198	0.821	0.197	0.002
HCV	0.777		0.227	0.971	0.353	0.006
HBV+HDV	0.198	0.227		0.485	0.175	0.117
Kriptojenik	0.821	0.971	0.485		0.563	0.040
NASH	0.197	0.353	0.175	0.563		0.020
Alkol	0.002	0.006	0.117	0.040	0.020	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Tablo-19: INR için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
INR	1.20 (0.92-2.53)	1.20 (0.91-1.74)	1.36 (1.00-1.88)	1.20 (0.90-1.66)	1.10 (0.86-1.96)	1.53 (1.20-2.80)
HBV		0.263	0.096	0.896	0.374	0.001
HCV	0.263		0.081	0.812	0.791	0.002
HBV+HDV	0.096	0.081		0.246	0.234	0.130
Kriptojenik	0.896	0.812	0.246		0.839	0.029
NASH	0.374	0.791	0.234	0.839		0.012
Alkol	0.001	0.002	0.130	0.029	0.012	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Serum AFP düzeyi hastalarımızın 94'ünde (%45.4) <20 ng/ml, 65'inde (%31.4) 20-400 ng/ml arasında tespit edilmişti. Olguların 48'inde (%23.2) AFP düzeyi 400 ng/ml'nin üzerinde idi. Tüm hastalarda medyan AFP düzeyi 27.06 (1-555192) ng/ml idi, gruplar arası fark saptanmadı ($p=0.418$) (Tablo-20).

Tablo-20: Alfa-fetoprotein düzeyleri

AFP düzeyi (ng/ml)	n (%)
<20	94 (%45.4)
20-400	65 (%31.4)
>400	48 (%23.2)
Toplam	207 (%100)

Hastaların 120'si (%58) Child A, 67'si (%32.3) Child B, 20'si (%9.7) ise Child C evresinde iken HSK tanısı almış idi. Gruplar arasında Child evresi açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0.024$). Alkol grubundaki hastalarda Child A hasta oranı (%12.5), HBV (%62.8) ve HCV (%58.5) grubundaki hastalara göre anlamlı olarak daha azdı ($p=0.005$ ve $p=0.016$), (Tablo-21), (Tablo-22).

Tablo-21: Altta yatan karaciğer hastalığının durumu

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
Child A n (%)	81 (%62.8)	24 (%58.5)	3 (%30)	5 (%50)	6 (%66.7)	1 (%12.5)	120 (%58)	0.024
Child B n (%)	37 (%28.7)	14 (%34.2)	6 (%60)	5 (%50)	1 (11.1)	4 (%50)	67 (%32.3)	
Child C n (%)	11 (%8.5)	3 (%7.3)	1 (%10)	0 (%0)	2 (%22.2)	3 (%37.5)	20 (%9.7)	
MELD	10 (6-25)	11 (7-31)	11.5 (6-19)	9 (6-19)	10 (7-25)	17 (9-27)	10 (6-31)	0.041

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit, **MELD:** Model for End-stage Liver Disease

Tablo-22: Child evresi için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda *p* değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Child evresi A/B/C (%)	62.8/28.7/8.5	58.5/34.2/7.3	30/60/10	50/50/0	66.7/11.1/22.2	12.5/50/37.5
HBV		0.796	0.099	0.287	0.267	0.005
HCV	0.796		0.262	0.502	0.220	0.016
HBV+HDV	0.099	0.262		0.451	0.088	0.332
Kriptojenik	0.287	0.502	0.451		0.095	0.060
NASH	0.267	0.220	0.088	0.095		0.063
Alkol	0.005	0.016	0.332	0.060	0.063	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Hastaların medyan MELD skoru 10 (6-31) olarak saptandı. Gruplar arasında MELD skorları açısından anlamlı fark mevcuttu ($p=0.041$). Bu fark alkol grubundaki MELD skorunun (17 (9-27)) tüm diğer gruplardan anlamlı olarak daha yüksek olmasından kaynaklanmakta idi. Gruplar arası ikili karşılaştırmalarda saptanan *p* değerleri tablo-23'de verilmiştir.

Tablo-23: MELD skoru için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda *p* değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
MELD	10 (6-25)	11 (7-31)	11.5 (6-19)	9 (6-19)	10 (7-25)	17 (9-27)
HBV		0.609	0.471	0.580	0.852	0.001
HCV	0.609		0.634	0.497	0.703	0.003
HBV+HDV	0.471	0.634		0.391	0.566	0.032
Kriptojenik	0.580	0.497	0.391		0.805	0.005
NASH	0.852	0.703	0.566	0.805		0.021
Alkol	0.001	0.003	0.032	0.005	0.021	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit, **MELD:** Model for End-stage Liver Disease

Tümör özellikleri tablo-24'de özetlenmiştir.

Tablo-24: Tümör özellikleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
Tümör Sayısı: 1	65 (%50.4)	23 (%56.1)	9 (%90)	8 (%80)	7 (%77.8)	4 (%50)	116 (%56)	0.415
Tümör Sayısı: 2-3	40 (%31)	12 (%29.3)	1 (%10)	2 (%20)	1 (%11.1)	3 (%37.5)	59 (%28.5)	
Tümör Sayısı: > 3	24 (%18.6)	6 (%14.6)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%11.1)	1 (%12.5)	32 (%15.5)	
Tümör büyüklüğü> %50	74 (%57.5)	18 (%43.9)	2 (%20)	7 (%70)	6 (%66.7)	1 (%12.5)	108 (%52.2)	0.017
Milan kriterlerini aşan	88 (%68.2)	25 (%61)	5 (%50)	9 (%90)	7 (%77.8)	1 (%12.5)	135 (%65.2)	0.011
Portal ven trombozu	36 (%27.9)	7 (%17.1)	3 (%30)	6 (%60)	4 (%44.4)	0 (%0)	56 (%27.1)	0.030
Ekstrahepatik metastaz	7 (%5.4)	2 (%4.9)	0 (%0)	1 (%10)	3 (%33.3)	0 (%0)	13 (%6.3)	0.024

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Tümör sayısının gruplara dağılımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p=0.415$). Hastaların 116'sında (%56) tek tümör, 59'unda (%28.5) 2 ya da 3 tümör, 32'sinde (%15.5) ise 4 ya da daha fazla sayıda tümör mevcuttu.

Tümör büyüklüğü>%50 (tümörün en büyük çapının karaciğerin en büyük kesit uzunluğuna oranı>%50) olan hastaların gruplara dağılımı farklı olup ($p=0.017$) bu hastalar tüm hastaların %52.2'sini (207 hastanın 108'i) oluşturmakta idi. Bu oran alkol grubunda % 12.5 olup kriptojenik (%70), NASH (%66.7) ve HBV (%57.5) gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşüktü. "HBV+HDV" grubundaki %20'lik oran da HBV (%57.5) grubuna göre düşük bulundu (Tablo-25).

Tablo-25: Tümör büyüklüğü açısından gruplar arası karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
tm>%50	74 (%57.5)	18 (%43.9)	2 (%20)	7 (%70)	6 (%66.7)	1 (%12.5)
HBV		0.152	0.043	0.521	0.734	0.023
HCV	0.152		0.280	0.173	0.281	0.128
HBV+HDV	0.043	0.280		0.070	0.070	1.000
Kriptojenik	0.521	0.173	0.070		1.000	0.025
NASH	0.734	0.281	0.070	1.000		0.050
Alkol	0.023	0.128	1.000	0.025	0.050	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Milan kriterlerini aşan tümöre sahip hastaların oranı tüm hastalarda %65.2 olup gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.011$). Bu oran alkol grubunda % 12.5 olup kriptojenik (%90), NASH (%77.8), HBV (%68.2) ve HCV (%61) gruplarına kıyasla anlamlı olarak düşüktü (p değerleri tablo-26'da verilmiştir).

Tablo-26: Milan kriterleri açısından gruplar arası karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Milan kriterlerini aşan hasta	88 %68.2	25 (%61)	5 (%50)	9 (%90)	7 (%77.8)	1 (%12.5)
HBV		0.449	0.299	0.282	0.720	0.003
HCV	0.449		0.722	0.135	0.259	0.019
HBV+HDV	0.299	0.722		0.141	0.350	0.152
Kriptojenik	0.282	0.135	0.141		0.582	0.003
NASH	0.720	0.259	0.350	0.582		0.015
Alkol	0.003	0.019	0.152	0.003	0.015	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit

Portal ven trombozu olan hastaların oranı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermekte idi ($p=0.030$). Tüm hastaların %27.1'inde (207 hastanın 56'sı) portal ven trombozu mevcuttu. Bu oran kriptojenik grupta %60 olup HCV (%17.1) ve alkol grubuna (%0) göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0.011$ ve $p=0.013$) (Tablo-27).

Tablo-27: Portal ven trombozu açısından gruplar arası karşılaştırmalarda p değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
PVT'li hasta oranı	36 (%27.9)	7 (%17.1)	3 (%30)	6 (%60)	4 (%44.4)	0 (%0)
HBV		0.217	1.000	0.066	0.283	0.110
HCV	0.217		0.389	0.011	0.093	0.581
HBV+HDV	1.000	0.389		0.370	0.650	0.216
Kriptojenik	0.066	0.011	0.370		0.656	0.013
NASH	0.283	0.093	0.650	0.656		0.082
Alkol	0.110	0.581	0.216	0.013	0.082	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit **PVT:** Portal ven trombozu

Hastaların %6.3'ünde (207 hastanın 13'ünde) ekstrahepatik metastaz mevcuttu ve gruplar arasında ekstrahepatik metastaz açısından anlamlı fark saptandı ($p=0.024$). Ekstrahepatik metastazı olan hastaların oranı NASH

grubunda (%33.3), HBV (%5.4) ve HCV (%4.9) gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Ekstrahepatik metastaz için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda *p* değerleri tablo-28’de verilmiştir.

Tablo-28: Ekstrahepatik metastaz için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda *p* değerleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)
Ekstrahepatik metastaz	7 (%5.4)	2 (%4.9)	0 (%0)	1 (%10)	3 (%33.3)	0 (%0)
HBV		1.000	1.000	0.459	0.019	1.000
HCV	1.000		1.000	0.488	0.035	1.000
HBV+HDV	1.000	1.000		1.000	0.087	
Kriptojenik	0.459	0.488	1.000		0.303	1.000
NASH	0.019	0.035	0.087	0.303		0.206
Alkol	1.000	1.000		1.000	0.206	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit.

TNM evrelemesi, Okuda klasifikasyonu ve CLIP skorlaması açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Hastaların HSK evreleri ile ilgili veriler tablo-29’da özetlenmiştir.

Tablo-29: Hastaların HSK evrelerine göre gruplara dağılımı

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
TNM I	47 (%36.4)	17 (%41.5)	6 (%60)	3 (%30)	4 (%44.4)	4 (%50)	81 (%39.1)	0.622
TNM II	10 (%7.8)	7 (%17.1)	1 (%10)	1 (%10)	0 (%0)	2 (%25)	21 (%10.2)	
TNM III	54 (%42)	13 (%31.8)	2 (%20)	3 (%30)	2 (%22.2)	2 (%25)	76 (%36.7)	
TNM IV	18 (%13.9)	4 (%9.8)	1 (%10)	3 (%30)	3 (%33.3)	0 (%0)	29 (%14)	
Okuda I	30 (%23.3)	17 (%41.5)	3 (%30)	2 (%20)	3 (%33.3)	1 (%12.5)	56 (%27.1)	0.318
Okuda II	81 (%62.8)	18 (%43.9)	6 (%60)	6 (%60)	3 (%33.3)	5 (%62.5)	119 (%57.5)	
Okuda III	18 (%14)	6 (%14.6)	1 (%10)	2 (%20)	3 (%33.3)	2 (%25)	32 (%15.5)	
CLIP Skoru 0	22 (%17.1)	8 (%19.5)	2 (%20)	2 (%20)	3 (%33.3)	0 (%0)	37 (%17.9)	0.455
CLIP Skoru 1	27 (%20.9)	12 (%29.3)	3 (%30)	0 (%0)	0 (%0)	3 (%37.5)	45 (%21.7)	
CLIP Skoru 2	28 (%21.7)	9 (%22)	2 (%20)	1 (%10)	2 (22.2)	2 (%25)	44 (%21.3)	
CLIP Skoru 3	23 (%17.8)	5 (%12.2)	1 (%10)	2 (%20)	0 (%0)	3 (%37.5)	34 (%16.4)	
CLIP Skoru 4	17 (%13.2)	5 (%12.2)	2 (%20)	3 (%30)	1 (%11.1)	0 (%0)	28 (%13.6)	
CLIP Skoru 5	9 (%7)	2 (%4.9)	0 (%0)	2 (%20)	2 (%22.2)	0 (%0)	15 (%7.2)	
CLIP Skoru 6	3 (%2.3)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%11.1)	0 (%0)	4 (%1.9)	

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit, **TNM:** Tumor-Node-Metastasis, **CLIP:** The Cancer of the Liver Italian Program.

207 hastanın 32'sine (%15.5) rezeksiyon, 42'sine (%20.3) RFA, 70'ine (%33.8) TAKE yapıldığı görülmüştür. 82 hastaya (%39.6) sadece destek tedavi uygulanmıştır (*Toplam 19 hasta birden fazla yöntemle tedavi edilmiştir: 10 hastaya "RFA+TAKE", 6 hastaya "Rezeksiyon+RFA", 3 hastaya da "Rezeksiyon+ TAKE" yapılmıştır*). Karaciğer nakli yapılmış olmak çalışmadan dışlanma kriteri olduğu için tedavi modaliteleri arasında yer almamaktadır. Tedavi modaliteleri ile ilgili veriler tablo-30'da sunulmuştur.

Tablo-30: Tedavi modaliteleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
Rezeksiyon	20 (15.5)	4 (%9.8)	3 (%30)	1 (%10)	2 (%22.2)	2 (%25)	32 (%15.5)	0.455
RFA	29 (%22.5)	8 (%19.5)	1 (%10)	1 (%10)	0 (%0)	3 (%37.5)	42 (%20.3)	0.435
TAKE	46 (%35.7)	15 (%36.6)	4 (%40)	1 (%10)	2 (%22.2)	2 (%25)	70 (%33.8)	0.611
Destek tedavi	46 (%35.7)	19 (%46.3)	2 (%20)	7 (%70)	5 (%55.6)	3 (%37.5)	82 (%39.6)	0.460

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit, **RFA:** Radyofrekans Ablasyon, **TAKE:** Transarteryel Kemoembolizasyon

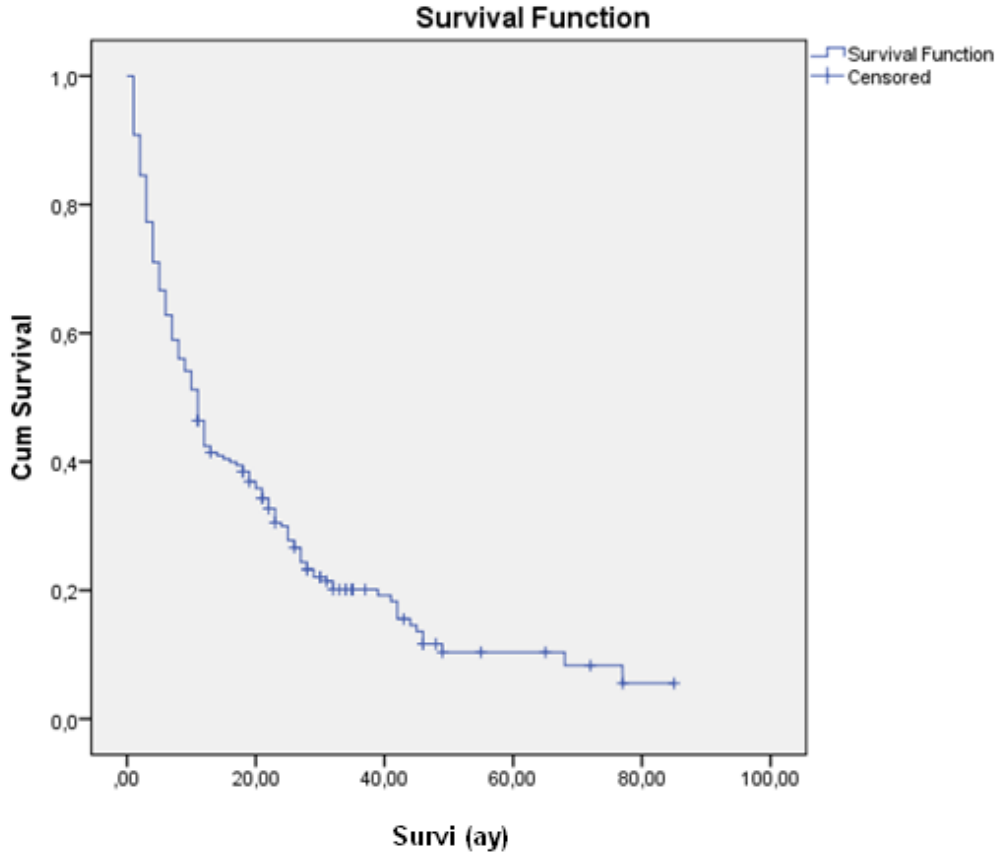
Analizin yapıldığı tarihte 207 hastanın 172'si (%83.09) ölmüştü. Genel sağkalım her iki cinsiyette 11 (1-85) ay, kadınlarda 13.5 (1-77) ay, erkeklerde ise 10 (1-85) ay olarak saptandı. Sağkalım açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p=0.089$). Cinsiyete göre genel sağkalım süreleri tablo-31'de sunulmuştur.

Tablo-31: Cinsiyete göre genel sağkalım süreleri

	KADIN	ERKEK	TOPLAM	p değeri
n (%)	38 (18.3)	169 (81.7)	207 (100)	0.024
Sağkalım (ay)	13.5 (1 - 77)	10 (1-85)	11 (1 - 85)	0.089

Hastaların sağkalım analizi Kaplan-Meier testi ile yapıldı. Tüm hastalarda 1 yıllık survi %42, 2 yıllık survi %30, 3 yıllık survi %20, 4 yıllık survi %11 ve 5 yıllık survi %10 olarak saptandı. Tüm hastalara ait genel sağkalım eğrisi şekil-9'da görülmektedir.

Etyolojik gruplara göre surviye bakıldığında en uzun survi "HBV+HDV koenfeksiyon" grubunda (20 (2-35) ay), en kısa survi ise kriptojenik (5.5 (1-28) ay) ve alkol (5.5 (1-30) ay) gruplarındaki hastalarda gözlemlendi, ancak bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.472$). Etyolojik gruplara göre sağkalım süreleri tablo-32'de, sağkalım eğrileri şekil-10'da görülmektedir.

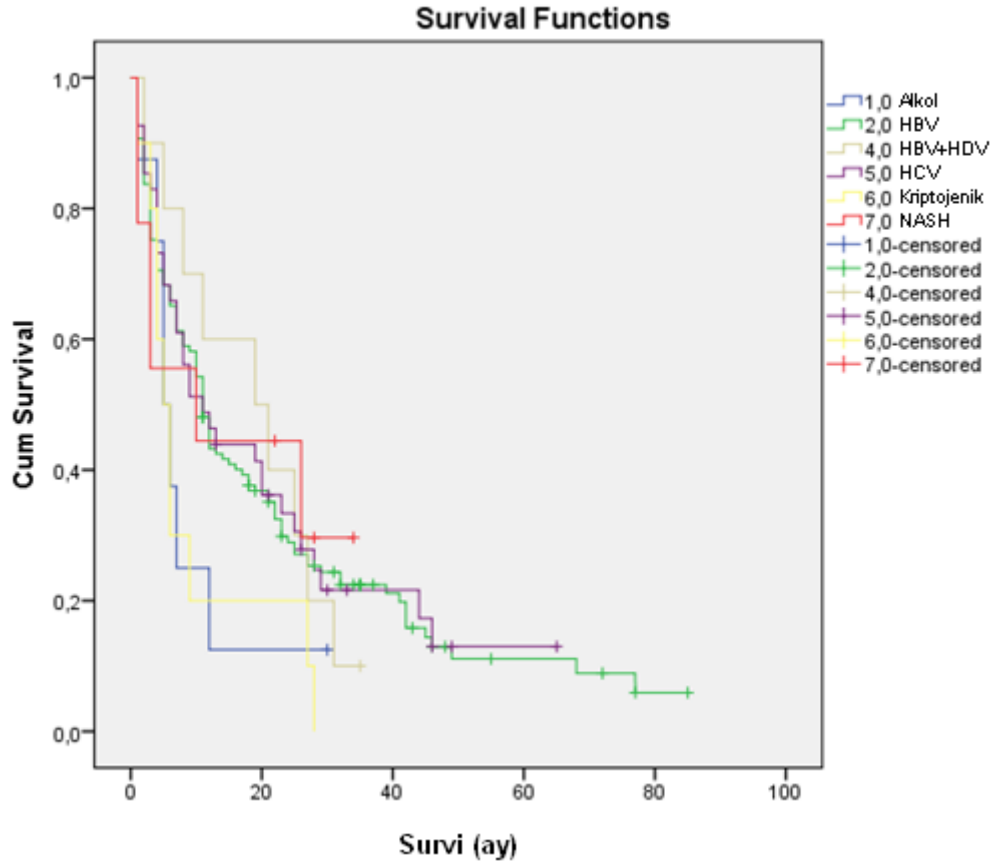


Şekil-9: Tüm hastaların genel sağkalım eğrisi

Tablo-32: Etyolojik gruplara göre sağkalım süreleri

	HBV (n=129)	HCV (n=41)	HBV+HDV (n=10)	Kriptojenik (n=10)	NASH (n=9)	Alkol (n=8)	Tüm hastalar (n=207)	p değeri
Survi (ay)	11 (1 - 85)	11 (1 - 65)	20 (2 - 35)	5.5 (1 - 28)	10 (1 - 34)	5.5 (1 - 30)	11 (1 - 85)	0.472

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit



Şekil-10: Siroz etyolojisine göre hastaların sağkalım eğrileri ($p=0.472$). **HBV:** Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NASH:** Nonalkolik steatohepatit.

Tanı anındaki yaş ve kreatinin düzeyi ile survi arasında korelasyon saptanmadı (sırasıyla $p=0.255$ ve $p=0.429$). Albumin düzeyi ile survi arasında pozitif yönde bir korelasyon mevcuttu ($p=0.000$, $r=0.352$). T.bilirubin, PT, INR, AFP ve *MELD* skoru ile survi arasında ise negatif yönde korelasyon saptandı. Korelasyon analizine ait veriler tablo-33'de özetlenmiştir.

Tablo-33: Nonparametrik değişkenler ile survi arasında korelasyon analizi

Nonparametrik Değişkenler	p değeri	r değeri	Korelasyon	Korelasyon Yönü
Tanı anındaki yaş	0.255	0.080	YOK	
Kreatinin	0.429	0.055	YOK	
Total Bilirubin	<0.001	- 0.433	VAR	NEGATİF
Albumin	<0.001	0.352	VAR	POZİTİF
PT	0.009	- 0.182	VAR	NEGATİF
INR	0.009	- 0.181	VAR	NEGATİF
AFP	<0.001	- 0.253	VAR	NEGATİF
MELD	<0.001	- 0.312	VAR	NEGATİF

PT: Protrombin zamanı, **INR:** International normalized ratio, **AFP:** Alfa-fetoprotein, **MELD:** Model for End-stage Liver Disease.

Tablo-34: Çeşitli potansiyel prognostik belirteçlere sahip olan ve olmayan hastalarda medyan survi

	Yok/Hayır			Var/Evet			p değeri
	n	%	Survı (ay)	n	%	Survı (ay)	
Yandaş Hastalık	102	49.3	10.5 (1-77)	105	50.7	11 (1-85)	0.536
AFP > 400	159	76.8	12 (1-85)	48	23.2	4 (1-77)	<0.001
Tümör büyüklüğü>%50	99	47.8	23 (1-85)	108	52.2	5 (1-55)	<0.001
Milan kriterlerini aşmış tümör	72	34.8	23.5 (1-85)	135	65.2	6 (1-72)	<0.001
Portal ven trombozu	151	72.9	13 (1-85)	56	27.1	3 (1-72)	<0.001

AFP: Alfa-fetoprotein

En az bir yandaş hastalığı (DM, HT, KAH, KY, KBH, KOAH) olan hastalarda medyan survi 11 (1-85) ay, yandaş hastalığı olmayanlarda medyan survi 10.5 (1-77) ay olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.536$) (Tablo-34).

AFP düzeyi >400 ng/ml olan hastalarda medyan survi, AFP<400 ng/ml olan HSKlı hastalara göre anlamlı olarak daha kısa bulundu (sırasıyla 4(1-77) ve 12(1-85) ay) ($p<0.001$) (Tablo-34).

Tümör büyüklüğü>%50 (tümörün en büyük çapının karaciğerin en büyük kesit uzunluğuna oranı>%50) olan hastalarda survi 5 (1-55) ay, olmayanlarda 23 (1-55) ay idi ($p<0.001$). Milan kriterlerini aşmış tümörü olan hastalarda survi, Milan kriterleri içinde tümöre sahip hastalara göre anlamlı derecede kısa idi (medyan surviler sırasıyla 6 (1-72) ay ve 23.5 (1-85) ay; $p<0.001$). HSK tanısı esnasında portal ven trombozu bulunan hastalarda survi 3 (1-72) ay iken, portal ven trombozu olmayanlarda survi 13 (1-85) ay olarak belirlendi ($p<0.001$) (Tablo-34).

Zemindeki sirozun ciddiyeti arttıkça survi kısalmakta idi ($p<0.001$). Medyan survi, HSK tanısı esnasında Child A sirozu olan hastalarda 13 ay, Child B sirozu olanlarda 6 ay, Child C sirozu olanlarda ise 2 ay olarak saptandı (Tablo-35).

Tablo-35: Child evresi ile survi arasındaki ilişki

CHILD	A	B	C	Tüm hastalar	P değeri
<i>n</i>	120	67	20	207	<0.001
%	58	32.3	9.7	100	
survi (ay)	13 (1-85)	6 (1-77)	2 (1-44)	11 (1-85)	

Tümör sayısı ile survi arasında anlamlı bir ilişki mevcuttu ($p<0.001$). Tek tümörü olan hastalarda medyan survi 12 ay, 2-3 tümörü olanlarda 11 ay, 4 ya da daha fazla sayıda tümörü olan hastalarda ise 3 ay olarak saptandı; tümör sayısı arttıkça survi kısalmakta idi (Tablo-36).

Tablo-36: Tümör sayısı ile survi arasındaki ilişki

Tümör sayısı	Tek tümör	2-3 tümör	4 veya daha fazla tümör	Tüm hastalar	P değeri
<i>n</i>	116	59	32	207	<0.001
%	56	28.5	15.5	100	
survi (ay)	12 (1-85)	11 (1-48)	3 (1-22)	11 (1-85)	

TNM, Okuda ve CLIP sistemlerinin her üçü için de tümör evresi survi ile ilişkili bulundu. Her üç evreleme sisteminde tümör evresi arttıkça survi kısalmakta idi. "HSK evresi-survi ilişkisi" ile ilgili istatistikler tablo-37'de özetlenmiştir.

Tablo-37 : Hepatosellüler karsinom evresi ile survi ilişkisi

HSK evresi		<i>n</i>	%	survi (ay)	<i>p</i> değeri
TNM Evresi	I	81	39.1	23 (1-85)	<0.001
	II	21	10.2	20 (1-46)	
	III	76	36.7	6 (1-72)	
	IV	29	14.0	4 (1-27)	
Okuda Evresi	I	56	27.1	24 (4-85)	<0.001
	II	119	57.5	10 (1-77)	
	III	32	15.4	2 (1-42)	
CLIP Skoru	0	37	17.9	26 (5-85)	<0.001
	1	45	21.7	22 (1-77)	
	2	44	21.3	10 (1-55)	
	3	34	16.4	5.5 (1-46)	
	4	28	13.5	3 (1-44)	
	5	15	7.3	2 (1-4)	
	6	4	1.9	1 (1-42)	

TNM: Tumor-Node-Metastasis, **CLIP:** The Cancer of the Liver Italian Program

Hastalar uygulanan tedavi yöntemine göre gruplandırıldığında survi açısından gruplar arasında anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0.001$). Tüm hastalarda medyan survi 11(1-85) ay iken, “RFA+TAKE” grubunda survi 42(11-46) ay, “sadece rezeksiyon” uygulanmış hasta grubunda 26 (1-77) ay, “sadece RFA” uygulanan grupta 19.5 (3-77) ay, “rezeksiyon+RFA” grubunda 13 (5-85) ay, “sadece TAKE” uygulanmış olan grupta 11 (2-45) ay, “rezeksiyon+TAKE” grubunda 8 (8-65) ay olarak belirlendi. Sadece destek tedavisi alan hastalarda survi 4 (1-49) ay idi. Tedavi modalitelerine göre survi tablo-38’de özetlenmiştir.

Tablo-38: Tedavi modalitelerine göre survi

Tedavi	<i>n</i>	%	Survi (ay)	<i>p</i> değeri
Sadece Rezeksiyon	23	11.1	26 (1-77)	<0.001
Sadece RFA	26	12.6	19.5 (3-77)	
Sadece TAKE	57	27.5	11 (2-45)	
RFA + TAKE	10	4.8	42 (11-46)	
Rezeksiyon + RFA	6	2.9	13 (5-85)	
Rezeksiyon + TAKE	3	1.4	8 (8-65)	
Destek Tedavi	82	39.6	4 (1-49)	
Tüm Hastalar	207	100	11 (1-85)	

RFA: Radyofrekans Ablasyon, **TAKE:** Transarteriyel Kemoembolizasyon

Gruplar arası ikili karşılaştırmalar yapıldığında “sadece destek tedavisi” almış olan gruptaki hastaların survisi [4 (1-49) ay] beklendiği gibi tüm diğer gruplara göre daha kısa idi. Bu fark “rezeksiyon+TAKE” grubu dışındaki tüm gruplarda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

“RFA+TAKE” grubunun survisi [42(11-46) ay], “sadece RFA” [19.5 (3-77) ay] ve “sadece TAKE” [11 (2-45) ay] yapılan hasta gruplarına göre anlamlı olarak uzun idi.

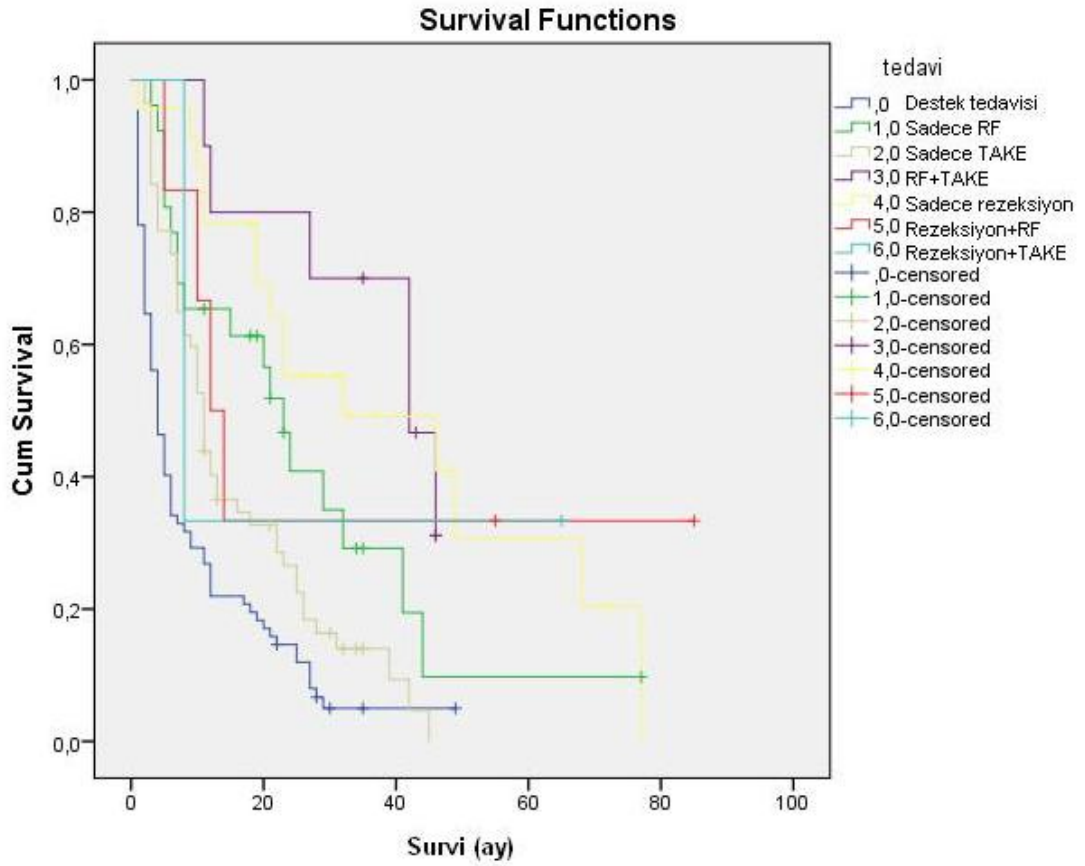
“Sadece rezeksiyon” ile tedavi edilen hastalarda survi [26 (1-77) ay], “sadece RFA” uygulananlardan [19.5 (3-77) ay] ($p=0.053$) ve “sadece TAKE” yapılan gruptan [11 (2-45)] uzundu.

Tedavi modalitelerine göre sağkalım eğrisi şekil-11’de, tedavi modalitelerine göre survi için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri ise tablo-39’da görülmektedir.

Tablo-39: Tedavi modalitelerine göre survi için gruplar arası ikili karşılaştırmalarda p değerleri

	Sadece Rezeksiyon	Sadece RFA	Sadece TAKE	RFA + TAKE	Rezeksiyon + RFA	Rezeksiyon + TAKE	Destek Tedavi
Survı (ay)	26 (1-77)	19.5 (3-77)	11 (2-45)	42 (11-46)	13 (5-85)	8 (8-65)	4 (1-49)
Sadece Rezeksiyon		0.053	<0.001	0.317	0.501	0.315	<0.001
Sadece RFA	0.053		0.119	0.006	0.790	0.830	<0.001
Sadece TAKE	<0.001	0.119		<0.001	0.214	0.646	<0.001
RFA + TAKE	0.317	0.006	<0.001		0.479	0.394	<0.001
Rezeksiyon + RFA	0.501	0.790	0.214	0.479		0.604	0.013
Rezeksiyon + TAKE	0.315	0.830	0.646	0.394	0.604		0.093
Destek Tedavi	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.013	0.093	

RFA: Radyofrekans Ablasyon, **TAKE:** Transarteryel Kemoembolizasyon



Şekil-11: Tedavi modalitelerine göre hastaların sağkalım eğrisi ($p<0.001$)

Rezeksiyon, RFA ve TAKE tedavilerinden herhangi birinin uygulanmış olduğu hastalarla, bu tedavinin uygulanmadığı hastalar arasında sağkalım açısından anlamlı fark mevcuttu. Rezeksiyon yapılmış hastalarda medyan survi 23 ay iken yapılmayanlarda 9 ay ($p<0.001$), RFA yapılmış hastalarda medyan survi 21 ay iken yapılmayanlarda 9 ay ($p<0.001$) ve TAKE yapılmış hastalarda medyan survi 11 ay iken yapılmayanlarda 9 ay ($p=0.023$) idi (Tablo-40).

Tablo-40: Rezeksiyon, RFA ve TAKE yapılmış ve yapılmamış olan hastalarda medyan survi

	Hayır			Evet			p değeri
	n	%	Survi (ay)	n	%	Survi (ay)	
Rezeksiyon yapılmış	175	84.5	9 (1-77)	32	15.5	23 (1-85)	<0.001
RFA yapılmış	165	79.7	9 (1-77)	42	20.3	21 (3-85)	<0.001
TAKE yapılmış	137	66.2	9 (1-85)	70	33.8	11 (2-65)	0.023

RFA: Radyofrekans Ablasyon, TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon

Tek değişkenli analizlerle yapılan değerlendirmelerde (Tablo-41) survi üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilen 17 parametre (t.bilirubin düzeyi, albumin düzeyi, PT, INR, AFP düzeyi, Child evresi, MELD skoru, tümör sayısı, tümör büyüklüğü, Milan kriterlerini aşmış olmak, portal ven trombozu, TNM evresi, Okuda sınıflaması, CLIP skoru, rezeksiyon yapılmış olmak, RFA yapılmış olmak ve TAKE yapılmış olmak) multivaryans cox regresyon analizine dahil edildi.

Tablo-41: Survivile ilişkisi incelenen parametreler - özet

Parametre	p değeri	Survivile üzerine etkisi
Cinsiyet	0.089	YOK
Tanı anındaki yaş	0.255	YOK
Siroz etyolojisi	0.472	YOK
Yandaş hastalık varlığı	0.536	YOK
Kreatinin	0.429	YOK
Total Bilirubin	<0.001	VAR
Albumin	<0.001	VAR
PT	0.009	VAR
INR	0.009	VAR
AFP	<0.001	VAR
AFP > 400	<0.001	VAR
CHILD evresi	<0.001	VAR
MELD skoru	<0.001	VAR
Tümör sayısı	<0.001	VAR
Tümör büyüklüğü	<0.001	VAR
Milan kriterleri	<0.001	VAR
Portal ven trombozu	<0.001	VAR
TNM evresi	<0.001	VAR
OKUDA sınıfı	<0.001	VAR
CLIP skoru	<0.001	VAR
Rezeksiyon yapılmış olmak	<0.001	VAR
RFA yapılmış olmak	<0.001	VAR
TAKE yapılmış olmak	0.023	VAR

PT: Protrombin zamanı, INR: International normalized ratio, AFP: Alfa-fetoprotein, TNM: Tumor-Node-Metastasis, CLIP: The Cancer of the Liver Italian Program. RFA: Radyofrekans Ablasyon, TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon.

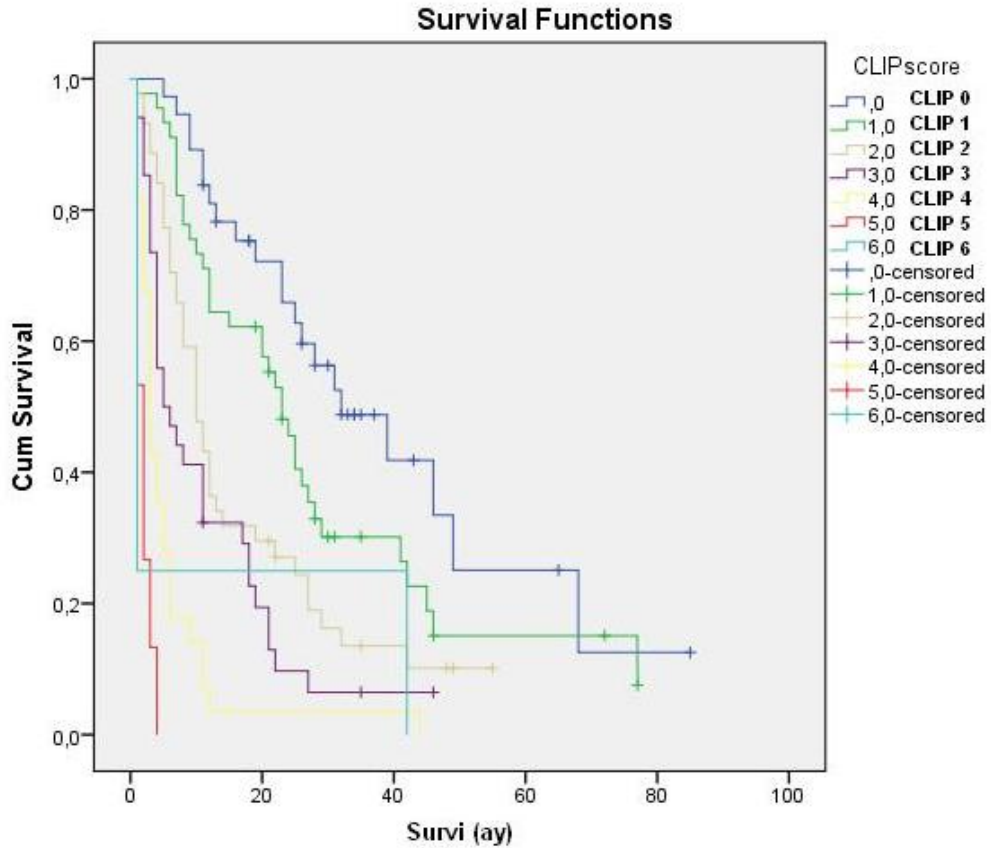
Cox regresyon analizi sonucunda t.bilirubin düzeyi ($p=0.017$), CLIP skoru ($p=0.017$), RFA yapılmış olmak ($p=0.031$) ve rezeksiyon yapılmış olmak ($p=0.056$) survi ile ilişkili bağımsız parametreler olarak tespit edildi (Tablo-42).

Tablo-42: Surviyi belirleyen bağımsız parametreler

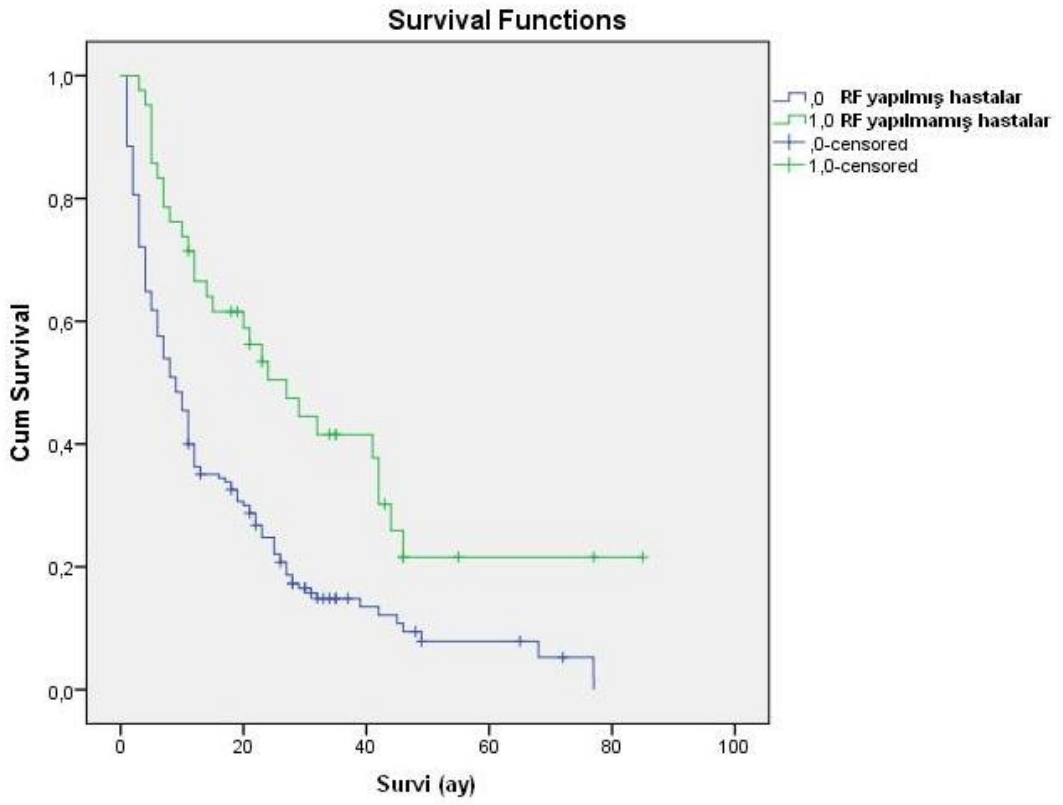
Parametreler	p değeri
• Total Bilirubin	0.017
• CLIP Skoru	0.017
• RFA yapılmış olmak	0.031
• Rezeksiyon yapılmış olmak	0.056

CLIP: The Cancer of the Liver Italian Program, RFA: Radyofrekans Ablasyon.

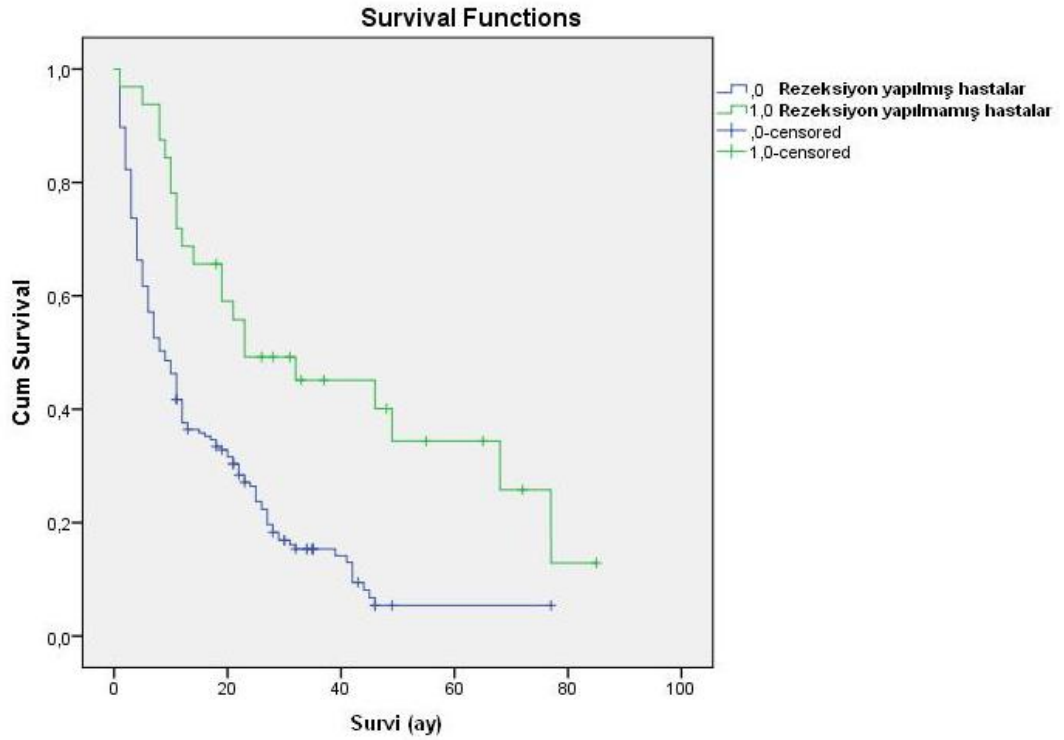
CLIP skoruna, RFA ve rezeksiyon uygulanma durumlarına göre hastaların sağkalım eğrileri şekil-12, şekil-13 ve şekil-14'de sunulmuştur.



Şekil-12: CLIP (The Cancer of the Liver Italian Program) skoruna göre sağkalım eğrileri ($p=0.017$)



Şekil-13: RFA (Radyofrekans Ablasyon) uygulanma durumuna göre sağkalım eğrileri ($p=0.031$)



Şekil-14: Rezeksiyon uygulanma durumuna göre sağkalım eğrileri ($p=0.056$)

TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada HSK tanılı hastaların baskın olarak yaşlı ve erkek bireylerden oluştuğu görüldü (erkek hasta oranı: %81.6 ve tanı anındaki yaş ortalaması 62.1±9.7). Bu bulgular ülkemizde ve ülkemiz dışında (Amerika, Almanya, Avusturya, İtalya, Lübnan, Japonya, Çin, Mısır) yapılmış daha önceki çok sayıda çalışmanın sonuçlarıyla uyumlu idi (220-240).

HSK'nın yaşlı kişilerde görülmesinin nedeni muhtemelen hastalık oluşumu için alta yatan etyolojik faktöre uzun süreli bir maruziyetin gerekmesidir. Çalışmamızda HSK erkeklerde kadınlara göre 4.4 kat daha sık olup HSK'nın erkeklerde sık görülmesinin nedeni şimdiye kadar tam olarak anlaşılammıştır. Nagasue ve ark. (241) östrojen ve androjenlerin hepatokarsinogenezi modüle ettiğini iddia etmişlerdir.

Dünyada HSK'nın etyolojik nedenleri içinde büyük coğrafi farklılıklar mevcuttur. Asya ülkeleri arasında bile viral etiyolojinin oranı farklıdır. Japonya'da HCV major rol oynarken, diğer Asya ülkelerinde HBV ön plandadır. HBV gelişmekte olan ülkelerde ana etyolojik ajan iken; oysaki gelişmiş ülkelerde HCV ve alkol ana etyolojik ajanlardır.

Çalışmamızda HSK etyolojisi sıklık sırasına göre HBV (%62.3), HCV (%19.8) ve HBV+HDV koenfeksiyonu (%4.8) olmak üzere büyük oranda (toplam % 86.9) viral nedenlerden oluşmakta idi. Türkiye'de yapılan çeşitli araştırmalarda farklı oranlarda olmakla birlikte en sık HSK etyolojisi olarak viral nedenler saptanmıştır. Can ve arkadaşlarının 963 hastalık çalışmasında (220) HSKlı hastalarda HBV, HCV ve Delta virus insidansları sırasıyla %57.6, %16.5 ve %4.1 olarak saptanmıştır. Yalçın ve arkadaşlarının (221) ülkemizin doğu ve güneydoğusundan hastalarla yaptığı çalışmada ise HSK'nın en sık üç sebebi olarak yine viral etkenler bulunmuştur: HBV (%45), HBV+HDV koenfeksiyonu (%29) ve HCV (%15). Doğan ve ark.'nın (222) çalışmasında HSKlı hastaların %60.2'si HBV ile, %15.3'ü HCV ile , %2'si ise HDV ile enfekte idi. Yaprak ve ark.'nın çalışmasında (223) etyolojik faktörler sırasıyla HBV (%53.3), HCV (%16.3), alkol (%12) kriptojenik (%9.8) ve HDV (%8.7)

olarak belirlendi. Alacacioğlu ve ark.'nın çalışmasında (224) HBV insidansı %44.4, HCV insidansı %21.3 olarak verilmiştir. Sakar ve ark.'nın çalışmasında (225) hastaların tümü sirotik olup etyolojik risk faktörleri %76 hastada viral nedenler (HBV veya HCV) idi. 2013'de Kore'de yapılan 512 hastanın dahil olduğu bir çalışmada (242) en sık etyolojik faktörler yine viral etkenler olarak saptanmıştır (HBV %62.7, HCV %13.5).

Çalışmamızda viral etkenler dışındaki nedenler kriptojenik (%4.8), NASH (%4.4) ve aşırı alkol kullanımı (%3.9) idi. Global obezite epidemisi nedeniyle sıklığı gittikçe artan NASH, NAYK ilişkili ilk HSK olgusunun Powell ve arkadaşları tarafından 1990'da bildirilmesinin ardından önemli bir HSK sebebi olarak değerlendirilmektedir (72,243). Bu bağlamda NASH'in önemi artıran bir başka husus da NAYK olan hastalarda siroz gelişmeden de HSK gelişebileceğinin gösterilmiş olmasıdır (244,245). NAYK, ABD'de tüm HSK olgularının yaklaşık %13'ünden (66), Japonya'da ise %2'sinden (246) sorumludur. Ancak NAYK seyri sırasında siroz geliştiğinde, steatoz ve inflamasyon gibi NASH için tipik patolojik özellikler kaybolur; sonuçta karaciğer dokusunun patolojik incelemesiyle dahi etyolojiyi belirlemek zorlaşır. Bu nedenle kriptojenik siroz olarak tanımlanan olguların çoğunluğunun NASH'a bağlı olduğu düşünülmektedir (247). Çalışmamızda da kriptojenik siroz tanısı ile takip edilen hastalardan metabolik sendrom tanı kriterlerini sağlayan ve/veya diyabetes mellitusu (DM) bulunanlar NASH'e sekonder siroz olarak değerlendirildi. NASH grubunun ayrı olarak bulunmadığı çalışmalarda (223,224,227,232,242) kriptojenik grup HSK olgularının %4.1-%14.5'ini oluşturmaktadır. Sakar ve ark.'nın çalışmasında (225) hastaların %14'ünde herhangi bir siroz nedeni bulunamazken bu hastaların %5.4'ünde NASH öyküsü olduğu belirtilmiştir.

Alkol ilişkili HSK, batılı toplumlarda daha sık görülür (231,232,234). Türkiye'den yapılan yayınlarda HSK nedeni olarak alkol kullanımı %5-%15.9 arasında değişmektedir (220-225,227). Bunlardan Sakar ve ark.'nın çalışmasında (225) alkol ilişki HSK oranı %10 olup bu çalışmada alkol kötüye kullanımı olan hastaların tümü -bizim çalışmamızda olduğu gibi- erkekti.

Ülkemizin sosyo-kültürel yapısı dolayısıyla alkole bağlı HSK gelişimi batı toplumlarına göre belirgin olarak daha azdır.

Çalışmamızda HSK'nın "HBV+HDV koenfeksiyon" grubunda (54.8 ± 8.5), NASH grubu (69.1 ± 11.0) ve HCV grubuna (64.6 ± 8.1) göre daha genç yaşlarda teşhis edildiği görüldü. HCV grubunun yaş ortalaması HBV grubuna (61.5 ± 9.4) göre yaklaşık 3 yıl daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistik olarak anlamlı değildi. Yine NASH ilişkili HSK grubunda tanı anındaki ortalama yaş hem HBV hem de HCV ilişkili HSK gruplarına göre daha yüksek idi ancak bu fark anlamlı değildi.

Giannini ve ark'nın (248) HCV'ye bağlı siroz zemininde gelişen HSK'sı olan 81 hasta ile gerçekleştirdiği çalışmada hastaların ortanca yaşı –bizim çalışmamızla uyumlu olarak- 69 idi. Pakistan'dan Abbas ve ark'nın (249) nonrezektabl HSK'sı olan hastaları dahil ettiği çalışmada ise HCV ilişkili HSK'sı olan grupta ortalama yaş 52.7 olup, tüm hastalardan ve karşılaştırma grubundan farksızdı. Lee ve ark'nın (242) çalışmasında HBV, HCV, alkol ilişkili HSK gruplarında ortalama yaş sırasıyla 57.1, 68.1 ± 9.0 ve 65.5 iken kriptojenik grupta 68.3 idi. Bu çalışmada NASH'a bağlı HSK özelliklerine sahip oldukları vurgulanan kriptojenik gruptaki hastalar, HBV ilişkili HSK grubuna göre –istatistiksel olarak anlamlı ölçüde- daha ileri yaşlarda HSK tanısı almakta idiler. EUROHEP kohort çalışmasında HBV+HDV koenfeksiyonun HSK gelişim riskini tek başına HBV enfeksiyonuna göre 3 kat arttırdığı saptanmıştır (26), bu gözlem HDV ile koenfekte kişilerde daha genç yaşta HSK gelişimini açıklayabilir. Bizim çalışmamızda istatistik olarak belirgin olmamakla birlikte Özer (226), Uzunalımoğlu (227), Stroffolini (250), Di Bisceglie (251) ve Shiratori'nin (252) çalışmalarında HBV ilişkili HSK'sı olan hastaların HCV ilişkili HSK'sı olan hastalara göre daha genç yaşta tanı aldıkları bildirilmiştir.

Çalışmamızda kadın hasta oranının en yüksek olduğu etyolojik gruplar "HBV+HDV koenfeksiyonu" grubu (hastaların %40'ı kadın) ile HCV grubu (hastaların %31.7'si kadın) idi. Bu gruplardaki erkek hasta oranları (sırasıyla %60 ve %68.3) HBV grubundaki erkek hasta oranından (%86.8) anlamlı olarak düşük bulundu. HCV ilişkili HSK ve HBV ilişkili HSK grupları

arasındaki bu cinsiyet dağılım farkı daha önceki çalışmalarda da benzer şekilde saptanmıştır (220,226-228,249).

Çalışmamızda tüm hastalarda medyan AFP düzeyi 27.06 ng/ml olup değişik etyolojik gruplar arasında fark saptanmadı. AFP, HSK tanısında kullanılan serolojik belirteçlerden biri olmakla birlikte sensitivitesi düşüktür. Çalışmamızdaki HSK'lı hastaların yaklaşık yarısında (%45.4'ünde) AFP düzeyi <20 ng/ml olarak saptandı. Bu bulgu daha önceki çalışmaların sonuçları ile uyumlu idi (220,222,224,228,249,152). Olgularımızın sadece %23.2'sinde AFP düzeyi tanısal düzey olarak kabul edilen 400 ng/ml'nin üzerinde idi.

Çalışmamızda medyan total bilirubin düzeyleri ile PT ve INR değerleri alkol ilişkili HSK grubunda belirgin olarak yüksek olup bu durum hastaların aktif olarak alkol tüketmelerine bağlı hepatit tablosundan kaynaklanmış olabilir. Bu değerlerin yüksekliğine bağlı olarak alkol ilişkili HSK grubundaki hastalarımızın MELD ve Child skorları da diğer gruplara göre yüksek olarak hesaplandı. Lee ve arkadaşlarının çalışmasında da alkol ilişkili HSKsı olan hastaların ortalama MELD skoru kriptojenik gruptaki HSKlı hastalara göre daha yüksek bulunmuştu (242).

Çalışmamızda Child A sirozu olan hasta oranı (%58), ilerlemiş (Child B ve C) olan hasta oranından fazla idi. Bu bulgu Can (220), Doğan (222) ve Özer'in (226) çalışmalarındaki bulgularla uyumlu idi fakat Yalçın (221) ve Alacacioğlu'nun (224) çalışmalarındaki sonuçlardan farklı idi (sırasıyla %10 ve %29.8).

Tümör büyüklüğü>%50 olan hastalar ve Milan kriterlerini aşan tümöre sahip hastalarımızın oranı alkol grubunda diğer gruplara göre belirgin olarak düşüktü. Bu durum alkolün viral etkenler kadar agresif bir karsinojenik etkisi olmamasının sonucu olabilir. Keza, 5 yıllık kümülatif HSK gelişme riski, HCV, hemokromatoz, HBV ve alkole sekonder sirozu olan hastalarda sırasıyla %30, %21, %15 ve %8 olarak bildirilmiştir (53).

Hastalarımızın %6.3'ünde ekstrahepatik metastaz mevcuttu ve ekstrahepatik metastazı olan hastaların oranı NASH grubunda (%33.3), HBV (%5.4) ve HCV (%4.9) gruplarına göre anlamlı olarak yüksekti. Ülkemizde

yapılan iki çalışmada, bir Kore ve bir Amerikan çalışmasında bizim elde ettiğimiz oranlara benzer ekstrahepatik metastaz oranları (%3.8-%8.9) bildirilmiştir (152,229,253,254), bununla birlikte Stuart ve ark. (234) HSK'lı hastaların %26'sında, Alanlı (238) ve ark. %20.2'sinde, Yalçın ve ark. (221) ise %19'unda ekstrahepatik metastaz varlığı bildirmiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Lee ve ark.'nın (242) çalışmasında kriptojenik gruptaki hastalarda *(bu hastalar büyük ölçüde NASH'a bağlı HSK özelliklerine sahiptir)* ekstrahepatik metastaz oranı %2.9 olarak saptanmıştı ve HBV ve HCV ilişkili sirozdaki ekstrahepatik metastaz oranlarından (sırasıyla %5.9 ve %7.2) düşüktü ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Çalışmamızda medyan genel sağkalım süresi 11 ay idi. Bu sonuç ülkemizde daha önce yapılan ve medyan sağkalımı 14, 16 ve 16.9 ay olarak bildiren çalışmalardan (224,225,229) düşük olmakla birlikte Rosellini (12 ay), Marrero (bizim çalışmamızda olduğu gibi transplant olan hastalar dışarda bırakılarak analiz yapıldığında survi: 11.3 ay), Greten (11 ay), Lee (10.8 ay) ve Stuart'ın (10 ay) sonuçları ile benzerdi (231,234,235,152,254). Ayrıca genel sağkalımın daha düşük bulunduğu çalışmalar da mevcuttu (Schöniger-Hekele ve ark: (siroz zemininde gelişen HSKsı olan hastalarda) 6.8 ay, Alanlı ve ark: 5.5 ay)) (232,238). Alanlı'nın çalışmasındaki oldukça kısa sağkalım süresinin nedeninin hastaların dörtte üçünün, ya sadece kemoterapi alması ya da tedaviyi tolere edemeyip tedavisiz izleme alınması olduğu düşünülmüştür. Survideki bu farklılıklar çalışmaya alınan hasta popülasyonlarının risk faktörlerinden, etnik özelliklerinden, uygulanabilen tedavi yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabileceği gibi tıbbi pratiklerdeki farklılardan da kaynaklanabilir, örneğin HSK için sürveyans yapılan bir bölgede hastalar daha erken dönemde teşhis edileceğinden sağkalım süresi de daha uzun olarak hesap edilecektir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerle yapılan değerlendirmelerde "cinsiyet, tanı anındaki yaş, siroz etyolojisi, yandaş hastalık varlığı" ile survi arasında ilişki saptanmadı.

Etyolojik gruplara göre surviye bakıldığında en uzun survi “HBV+HDV koenfeksiyon” grubunda (20 ay), en kısa survi ise kriptojenik (5.5 ay) ve alkol (5.5 ay) gruplarındaki hastalarda gözlemlendi, ancak bu fark istatistik olarak anlamlı bulunmadı.

Ülkemizde yapılan çalışmalarda Alacacioğlu (224) viral ve nonviral etyolojili HSK arasında fark bildirmezken, Alanlı (238) ise alkol kullanımı, hepatit B ve C mevcudiyeti ile sağkalım arasında ilişki saptamamıştır. Lee (242) kriptojenik HSK ile HBV, HCV, alkol ilişkili HSK arasında, Stuart (234) viral etyoloji ile nonviral etyoloji arasında, Marrero (152) HCV ile nonHCV etyoloji arasında, Schöniger-Hekele (232) HBV, HCV, alkol, hemokromatoz ilişkili HSKlar arasında, Akahoshi (237) ise viral etyoloji ile nonviral etyoloji arasında survi açısından fark saptamamıştır.

Reichman ve ark. (230) survinin viral etyolojili HSK’da nonviral etyolojili HSKya göre, Abbas ve ark. (249) ise nonHCV etyolojili HSKda survinin HCV ilişkili HSK’ya göre daha uzun olduğunu saptamışlarsa da her iki çalışmada da multivaryans analizi sonucunda etyolojinin prognozu belirleyen bağımsız bir değişken olmadığı sonucuna varılmıştır. Ülkemizden Sakar ve ark. (225) da benzer şekilde HBsAg pozitifliğinin kısa sürvi ile ilişkili olduğunu ortaya koymuşlar ancak bu parametre multivaryans analizinde bağımsız değişkenler arasında yer almamıştır.

Xiao ve ark.’nın (255) Çin’de TAKE ile tedavi edilen 2493 HSKlı hasta ile yaptığı çalışmada ise 60 yaş altı hastalarda (medyan yaş: 47) HBV enfeksiyonu varlığı bağımsız bir iyi prognostik faktör olarak belirlenmiştir. Aksine 60 yaş üstü hastalarda ise (medyan yaş: 66) HBV enfeksiyonu kötü prognozla ilişki bulunmasına rağmen multivaryans analizinde bağımsız bir prognostik faktör olarak değerlendirilmemiştir.

Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde survi üzerinde anlamlı etkisi olduğu tespit edilen parametreler “t.bilirubin düzeyi, albumin düzeyi, PT, INR, AFP düzeyi, Child evresi, MELD skoru, tümör sayısı, tümör büyüklüğü, Milan kriterlerini aşmış olmak, portal ven trombozu, TNM evresi, Okuda sınıflaması, CLIP skoru, rezeksiyon yapılmış olmak, RFA yapılmış olmak ve TAKE yapılmış olmak” idi. Multivaryans cox regresyon analizi sonucunda bunlardan

“total bilirubin düzeyi, CLIP skoru, RFA yapılmış olmak ve rezeksiyon yapılmış olmak” survi ile ilişkili bağımsız değişkenler olarak tespit edildi.

Çalışmamızda total bilirubin düzeyi ile survi arasında negatif bir korelasyon bulunduğu (Tablo-33) ve CLIP skoru arttıkça survinin kısaldığı (CLIP skoru 0, 1, 2, 3, 4, 5 ve 6 olan hastalarda sırasıyla medyan survi 26, 22, 10, 5.5, 3, 2 ve 1 ay idi) (Tablo-37) saptandı. Tedavi olarak RFA yapılan hastalarda survi yapılmayanlara kıyasla uzundu (sırasıyla 21 ay ve 9 ay) ve rezeksiyon yapılmış hastalarda da yapılmayanlara göre daha uzun bir survi mevcuttu (sırasıyla 23 ay ve 9 ay).

Tandon ve Garcia-Tsao tarafından yapılan ve “HSK’da prognostik belirteçler” ile ilgili 2008 Mart ayından önce yayınlanmış 72 çalışmanın incelendiği sistematik derlemeye göre bu çalışmalarda toplam 79 değişken değerlendirilmiştir ve HSK prognozunu belirleyen bağımsız değişkenler olarak en sık saptanan 6 değişken *portal ven trombozu, tümör boyutu, AFP, Child sınıflaması* ve bizim çalışmamızda olduğu gibi *bilirubin düzeyi* ile *CLIP skorudur* (Bu değişkenler 15 veya daha çok çalışmada incelenmiş ve incelenmiş oldukları çalışmaların yarısından fazlasında anlamlı bulunmuşlardır). *Tedavisiz takip ve performans durumu* da önemli prognostik belirteçler olup dahil edildikleri 15 ve 8 çalışmanın üçte ikisinden fazlasında anlamlı bulunmuşlardır. Tedavi modaliteleri 7 çalışmanın 5’inde prognoz ile ilişkili bulunurken cerrahi, 2 çalışmada değerlendirilmiş ve her ikisinde prognozla anlamlı ilişkisi saptanmıştır. HBV 10 çalışmanın sadece 2’sinde HCV ise 6 çalışmanın sadece 1’inde prognozun bağımsız bir belirleyicisi olarak tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi hastaların tümünün sirotik olduğu 22 çalışma göz önüne alındığında en sık bağımsız prognostik belirteçler sırasıyla CLIP skoru, tümör boyutu, Child sınıflaması, tümör sayısı, AFP ve portal ven trombozu idi.

2008 yılında Türkiye’den yapılan iki yayında Alacacioğlu ve ark. (224) *kadın cinsiyet, TNM evre I tümör ve düşük AFP’yi* HSKlı hastalarda iyi prognozla ilişkili bulunurken Sakar ve ark. (225) *performans durumu (ECOG)* ve *anormal AFP düzeylerini* bağımsız prognostik belirteçler olarak bildirdiler.

Lee ve ark.'nın (254) 2012 yılındaki çalışmasında HSK için bağımsız prognostik belirteçler *tanı esnasında semptomatik olmak, Child sınıflaması, AFP, tümör boyutu ve TNM evresi*; Alanlı ve ark.'nın (238) 2013 yılı çalışmasında ise *ECOG performans durumu, Child-Pugh skoru, portal ven trombozu, AFP düzeyi, siroz varlığı, albumin ve AST düzeyleri* ile bizim çalışmamıza benzer olarak *bilirubin düzeyi* ve *tedavi seçimi* idi.

Xiao ve arkadaşlarının (255) 2014'de, Çin'de, TAKE ile tedavi edilen 2493 kişilik büyük bir HSKlı hasta grubu ile yaptığı araştırmada hem 60 yaş altı hem de 60 yaş üstü hastalarda HSK için bağımsız prognostik faktörler *AFP, TNM Evresi, Child Sınıfı, portal ven tümör trombüsü ve tümör sayısı* olarak belirlendi. Genç hastalarda yukarıdakilere ilaveten **HBV enfeksiyonu** prognozu olumlu etkileyen bağımsız bir prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Ashraf Omar Abdelaziz ve ark.'nın (240) 2014 yılı Mısır kaynaklı çalışmasında tümü sirotik olan HSKlı hastalarda *bilirubin düzeyleri, tedavi tipi ve tümörün yeri (her iki lobda birden olması kötü prognozla ilişkili)* sağkalımı belirleyen bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu.

Çalışmamızın zayıf yönleri tek merkezli bir çalışma olması, retrospektif bir çalışma olması nedeniyle hastaların performans durumunun değerlendirilememiş olması ve hastanemiz HSKlı hastaların tedavisi için tersiyer bir merkez olması nedeniyle sevk biası bulunması ihtimalidir. Çalışmamız tek bir merkezde yürütülmüş olması nedeniyle sonuçlarına göre genelleme yapılması uygun olmayacaktır. Önemli bir prognostik faktör olan performans durumunun değerlendirilememesi nedeniyle HSK için önemli bir evreleme sistemi olan BCLC evrelemesi yapılamamıştır. Hastanemiz üçüncü basamak bir hastane olduğu için dış merkezlerden sevk ile gelen hasta sayısı yüksektir. Hastanemizde karaciğer transplantı da yapıldığı için çalışmaya dahil edilen hastalar arasında normal popülasyona göre ilerlemiş evre hastalığı olanların oranı yüksek olabilir. Diğer yandan bölgemizdeki ikinci basamak sağlık merkezlerinde takip edilen ve destek tedavi dışında tedavi seçeneği olmayan terminal dönem hastaların hastanemize sevk edilmemiş olma ihtimali de çalışmadaki hasta grubunun genel hasta popülasyonunu yansıtmamasına sebep olabilir.

Çalışmamızda HSK'nın en önemli risk faktörlerinin viral hepatit nedenleri olan HBV ve HCV olduğunu ve 60 yaş üstü erkek hastaların risk altında olduğunu tespit ettik. Medyan survi 11 ay olup siroz etyolojinin survi üzerine anlamlı bir etkisi yoktu. Hastalarımızda surviyle ilişkili bağımsız değişkenler total bilirubin düzeyi, CLIP skoru ve tedavi seçimi idi.

Sonuç olarak hepatosellüler karsinomlu hastaların prognozları kötü olup tanı geciktiğinde tedavi şansı azdır. Bu nedenle HSK gelişimi açısından risk faktörlerinin bilinmesi ve korunma önlemleri önem kazanmaktadır. Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de HSK etiyolojisinde viral hepatitler önemli rol oynamaktadır. Viral hepatit yayılımının önlenmesi için halkın bilinçlendirilmesi ve aşı programlarına uyumun artırılması, viral hepatit taşıyıcılarında ise olası HSK gelişimi ve erken teşhis açısından hastaların yakın takip edilmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of Oncology* 2007;18(3):581-92.
2. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
3. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2012;142(6):1264-73.
4. Dolar ME. *Klinik Karaciğer Hastalıkları*. Bursa: Nobel & Güneş; 2002.
5. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51.
6. Donato F, Tagger A, Gelatti U, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155(4):323-31.
7. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28(3):751-55.
8. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200-7.
9. http://globocan.iarc.fr/Pages/burden_sel.aspx Erişim tarihi: 15 Ocak 2015
10. Parkin DM (ed). *Cancer Incidence in five continents: IARC scientific publications volume VIII (No. 155)*. Lyon: IARC Press; 2002.
11. Bartlett DL, Di Bisceglie AM, Dawson LA. Cancer of the Liver. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA (eds). *Cancer*. 9 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p.997-1018.
12. Chang MH. Hepatitis B vaccination: disease and cancer prevention-a Taiwanese experience. *Clin Liver Dis* 2010;14(3):521-30.
13. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):271-85.
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *AASLD Practice Guidelines*; 2010.
15. Malek NP, Schmidt S, Huber P, Manns MP, Greten TF. The Diagnosis and Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014; 111(7), 101-6.
16. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lainer AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1051-4.
17. Fattovich G, Bortolotti F, Donato F. Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors. *J Hepatol* 2008;48(2):335-52.
18. Yang JD, Kim W, Coelho R, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2011;9(1), 64-70.

19. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007;132(7):2557-76.
20. De Mitri MS, Poussin K, Baccarini P, et al. HCV-associated liver cancer without cirrhosis. *Lancet* 1995;345(8947):413-5.
21. Haydon GH, Jarvis LM, Simmonds P, Hayes PC. Association between chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1995;345(8954):928-9.
22. Tong MJ, Lai LP, Murakami-Mori K. Development of hepatocellular carcinoma after clearance of hepatitis C virus with interferon therapy. *West J Med* 1997;167(2):103-5.
23. Yu MW, You SL, Chang AS, Lu SN, Liaw YF, Chen CJ. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991;51(20):5621-5.
24. Huang YT, Yang HI, Jen CL, et al. Suppression of hepatitis B virus replication by hepatitis C virus: combined effects on risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (Suppl 1):230A.
25. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74(9):2442-48.
26. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. *Gut* 2000;46(3):420-6.
27. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16(29):3603-15.
28. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38(5):613-9.
29. Munaka M, Kohshi K, Kawamoto T, et al. Genetic polymorphisms of tobacco- and alcohol-related metabolizing enzymes and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(6):355-60.
30. Covolo L, Gelatti U, Talamini R, et al. Alcohol dehydrogenase 3, glutathione S-transferase M1 and T1 polymorphisms, alcohol consumption and hepatocellular carcinoma (Italy). *Cancer Causes Control* 2005;16(7):831-8.
31. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P. Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection. *Cancer Lett* 2009;286(1):9-14.
32. Anand R. Aflatoxins. In: IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans, vol. 82. In: Some Traditional Herbal Medicines Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. McGraw-Hill, New York; 2002. p.171-300.
33. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19(1):3-23.

34. 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.
35. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991;350(6317):427-8.
36. Mizrak D, Engin B, Onder FO, et al. Aflatoxin exposure in viral hepatitis patients in Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2009;20(3):192-7.
37. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(1):3-10.
38. Mori T, Fukutomi K, Kato Y, et al. 1998 results of the first series of follow-up studies on Japanese thorotrast patients and their relationships to an autopsy series. *Radiat Res* 1999;152(6 Suppl):72-80.
39. Wong RH, Chen PC, Du CL, Wang JD, Cheng TJ. An increased standardized mortality ratio for liver cancer among polyvinyl chloride workers in Taiwan. *Occup Environ Med* 2002;59(6):405-9.
40. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10(6):674-82.
41. Ueno Y, Nagata S, Tsutsumi T, et al. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis* 1996;17(6):1317-21.
42. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE, et al. Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer*. 2001;84(5):709-13.
43. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Habitual betel quid chewing as a risk factor for cirrhosis: a case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2003;82(5):365-72.
44. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Habitual betel quid chewing and risk for hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Medicine (Baltimore)*. 2004;83(3):176-187.
45. Mizoue T, Tokui N, Nishisaka K, et al. Prospective study on the relation of cigarette smoking with cancer of the liver and stomach in an endemic region. *Int J Epidemiol* 2000;29(2):232-7.
46. Yun YH, Jung KW, Bae JM, et al. Cigarette smoking and cancer incidence risk in adult men: National Health Insurance Corporation Study. *Cancer Detect Prev* 2005;29(1):15-24.
47. Zhu K, Moriarty C, Caplan LS, Levine RS. Cigarette smoking and primary liver cancer: a population based case-control study in US men. *Cancer Causes Control* 2007;18(3):315-21.
48. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(24):1851-6.
49. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991;43(6):643-52.

50. 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.
51. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2007;47(4):506-13.
52. Chou YH, Chiou HJ, Tiu CM, et al. Duplex Doppler ultrasound of hepatic Schistosomiasis japonica: a study of 47 patients. *Am J Trop Med Hyg* 2003;68(1):18-23.
53. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):35-50.
54. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ; AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001;285(13):1736-45.
55. Thio CL. Hepatitis B in the human immunodeficiency virus-infected patient: epidemiology, natural history, and treatment. *Semin Liver Dis* 2003;23(2):125-36.
56. McGlynn KA, Hunter K, LeVoyer T, et al. Susceptibility to aflatoxin B1-related primary hepatocellular carcinoma in mice and humans. *Cancer Res* 2003;63(15):4594-601.
57. Takeshita T, Yang X, Inoue Y, Sato S, Morimoto K. Relationship between alcohol drinking, ADH2 and ALDH2 genotypes, and risk for hepatocellular carcinoma in Japanese. *Cancer Lett* 2000;149(1-2):69-76.
58. Yang Q, McDonnell SM, Khoury MJ, Cono J, Parrish RG. Hemochromatosis-associated mortality in the United States from 1979 to 1992: an analysis of Multiple-Cause Mortality Data. *Ann Intern Med* 1998;129(11):946-53.
59. Linet MS, Gridley G, Nyrén O, et al. Primary liver cancer, other malignancies, and mortality risks following porphyria: a cohort study in Denmark and Sweden. *Am J Epidemiol* 1999;149(11):1010-5.
60. Perlmutter DH. Alpha-1-antitrypsin deficiency. *Semin Liver Dis* 1998;18(3):217-25.
61. 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.
62. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003;37(4):917-23.
63. Younossi ZM. Review article: current management of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28(1):2-12.
64. 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.
65. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobar M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009;44 Suppl 19:89-95.

66. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002;36(6):1349-54.
67. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, et al. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate / insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:10351-5.
68. Salvucci M, Lemoine A, Azoulay D, et al. Frequent microsatellit instability in posthepatitis B viral cirrhosis. *Oncogene* 1996;13:2681-5.
69. Macdonald Graeme A. Pathogenesis of Hepatocellular carcinoma. *Clinics in liver disease* 2001;5(1):69-85.
70. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010;140(2):197-208.
71. Stickel F, Hellerbrand C. Non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for hepatocellular carcinoma: mechanisms and implications. *Gut* 2010;59(10):1303-7.
72. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology* 2010;51(5):1820-32.
73. Marra F, Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology* 2009;50(3):957-69.
74. Kaser S, Moschen A, Cayon A, et al. Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut* 2005;54(1):117-21.
75. Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006;116(7):1784-92.
76. Thakur V, Pritchard MT, McMullen MR, Nagy LE. Adiponectin normalizes LPS-stimulated TNF-alpha production by rat Kupffer cells after chronic ethanol feeding. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006;290(5):998-1007.
77. Angulo P, Alba LM, Petrovic LM, Adams LA, Lindor KD, Jensen MD. Leptin, insulin resistance, and liver fibrosis in human nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;41(6):943-9.
78. Shen J, Sakaida I, Uchida K, Terai S, Okita K. Leptin enhances TNF-alpha production via p38 and JNK MAPK in LPS-stimulated Kupffer cells. *Life Sci* 2005;77(13):1502-15.
79. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: An merging menace. *J Hepatol* 2012;56(6):1384-91.
80. Joshi-Barve S, Barve SS, Amancherla K, et al. Palmitic acid induces production of proinflammatory cytokine interleukin-8 from hepatocytes. *Hepatology* 2007;46(3):823-30.
81. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology* 1995;22(3): 983-93.

82. Kojiro M. Diagnostic discrepancy of early hepatocellular carcinoma between Japan and West. *Hepatology Res* 2007;37 Suppl 2:121-4.
83. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49(2):658-64.
84. Roncalli M, Park YN, Di Tomasso L. Histopathological classification of hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis* 2010;42 Suppl 3:228-34.
85. Theise ND, Curado MP, Franceschi S, Hytiroglou P, Kudo M. Hepatocellular carcinoma. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. 4 th ed. IARC Press: Lyon 2010. p.205-16.
86. Kojiro M, Nakashima O. Histopathologic evaluation of hepatocellular carcinoma with a special reference to small early stage tumor. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):287-96.
87. Egel H. Uber das primare Carcinom der Leber. *Beitr Pathol Anat Allg Pathol* 1901;30:506-604.
88. Liver Cancer Study Group of Japan. *General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer*. 2 nd ed. Tokyo: Kanehara; 2003.
89. Okur A, Eser EP, Yilmaz G, et al. Successful Multimodal Treatment for Aggressive Metastatic and Recurrent Fibrolamellar Hepatocellular Carcinoma in a Child. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]
90. Enzan H, Himeno H, Iwamura S, et al. Alpha-smooth muscle actin-positive perisinusoidal cells in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994;19(4):895-903.
91. Shirabe K, Matsumata T, Maeda T, Sadanaga N, Sugimachi S. A long-term survival patient with hepatocellular carcinoma including lymphocyte infiltration: a clinicopathological study. *Hepatogastroenterology* 1995;42(6):996-1001.
92. Nishi H, Taguchi K, Asayama Y, Sugimachi K, Nawata H, Tsuneyoshi M. Sarcomatous hepatocellular carcinoma: a special reference to ordinary hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18(4):415-23.
93. Kojiro M, Sugihara S, Kakizoe S, Nakashima O, Kiyomatsu K. Hepatocellular carcinoma with sarcomatous change: a special reference to the relationship with anticancer therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;23 Suppl:4-8.
94. Salomao M, Yu WM, Brown RS Jr, Emond JC, Lefkowitz JH. Steatohepatic hepatocellular carcinoma (SH-HCC): a distinctive histological variant of HCC in hepatitis C virus-related cirrhosis with associated NAFLD/NASH. *Am J Surg Pathol* 2010;34(11):1630-6.
95. Yang SH, Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathological study on clear cell hepatocellular carcinoma. *Pathol Int* 1996;46(7): 503-9.

96. Buchanan TF, Huvos AG. Clear cell carcinoma of the liver. A clinicopathologic study of 13 patients. *Am J Clin Pathol* 1974;61(4):529-39.
97. Otegbayo, JA, Atalabi, OM, Yakubu, A. Clinicoradiologic and sonographic patterns of metastasis in hepatocellular carcinoma. *J Natl Med Assoc* 2006;98:1620-22.
98. Yuki K, Hirohashi S, Sakamoto M, et al. Growth and spread of hepatocellular carcinoma. A review of 240 consecutive autopsy cases. *Cancer* 1990; 66:2174.
99. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. *Br Med J* 1971;4(5784):408-11.
100. Bruix J, Sherman M; Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42 (5):1208-36.
101. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62-7.
102. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs AK. Seeding following percutaneous diagnostic and therapeutic approaches for hepatocellular carcinoma. What is the risk and the outcome? Seeding risk for percutaneous approach of HCC. *Cancer Treat Rev* 2007;33(5):437-47.
103. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al; EASL Panel of Experts on HCC. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-30.
104. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
105. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4): 908-43.
106. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(3):361-8.
107. Crippin JS. Biopsy of suspicious liver nodules: does it change management? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4(3):296-8.
108. John TG, Garden OJ. Needle track seeding of primary and secondary liver carcinoma after percutaneous liver biopsy. *HPB Surg* 1993; 6(3):199-203.
109. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35(2):254-8.
110. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, Lee HS, Wang TH, Chen DS. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular

- carcinoma--a study based on 420 patients. *J Hepatol* 1996;25(3):334-8.
111. Kim SH, Lim HK, Lee WJ, Cho JM, Jang HJ. Needle-tract implantation in hepatocellular carcinoma: frequency and CT findings after biopsy with a 19.5-gauge automated biopsy gun. *Abdom Imaging* 2000;25(3):246-50.
 112. Ohlsson B, Nilsson J, Stenram U, Akerman M, Tranberg KG. Percutaneous fine-needle aspiration cytology in the diagnosis and management of liver tumours. *Br J Surg* 2002;89(6): 757-62.
 113. Ng KK, Poon RT, Lo CM, et al. Impact of preoperative fine-needle aspiration cytologic examination on clinical outcome in patients with hepatocellular carcinoma in a tertiary referral center. *Arch Surg* 2004;139(2):193-200.
 114. Liu YW, Chen CL, Chen YS, Wang CC, Wang SH, Lin CC. Needle tract implantation of hepatocellular carcinoma after fine needle biopsy. *Dig Dis Sci* 2007;52(1):228-31.
 115. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010;30(1): 17-25.
 116. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47(1):97-104.
 117. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):64-74.
 118. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver diseases: a review. *Ann Clin Lab Sci* 1990;20(2):98-105.
 119. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86(6):1404-9.
 120. Sherman M, Peltekian KM, Lee C. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. *Hepatology* 1995;22(2):432-8.
 121. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL Jr. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology* 2008;134(5):1342-51.
 122. Singhal A, Jayaraman M, Dhanasekaran DN, Kohli V. Molecular and serum markers in hepatocellular carcinoma: predictive tools for prognosis and recurrence. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012 ;82(2):116-40.
 123. Leerapun A, Suravarapu SV, Bida JP, et al. The utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma: evaluation in a United States referral population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(3):394-402.
 124. Nakamura S, Nouse K, Sakaguchi K, et al: Sensitivity and specificity of des-gamma-carboxy prothrombin for diagnosis of

- patients with hepatocellular carcinomas varies according to tumor size. *Am J Gastroenterol* 2006;101(9):2038-43.
125. Baek YH, Lee JH, Jang JS, et al. Diagnostic role and correlation with staging systems of PIVKA-II compared with AFP. *Hepatogastroenterology* 2009; 56(91-92):763-7.
 126. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, et al. Significance of alpha-fetoprotein and des-gamma-carboxy prothrombin in patients with hepatocellular carcinoma undergoing hepatectomy. *Ann Surg Oncol* 2009;16(10):2795-804.
 127. Tangkijvanich P, Tosukhowong P, Bunyongyod P, et al. Alpha-L-fucosidase as a serum marker of hepatocellular carcinoma in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1999;30(1):110-4.
 128. Fawzy Montaser M, Amin Sakr M, Omar Khalifa M. Alpha-L-fucosidase as a tumour marker of hepatocellular carcinoma. *Arab J Gastroenterol* 2012;13(1):9-13.
 129. Pillai AA, Fimmel CJ. Emerging serum biomarkers of HCC. *Clin Gastroenterol* 2012;27: 247-62.
 130. Zhou L, Liu J, Luo F. Serum tumor markers for detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12(8):1175-81.
 131. Dong ZZ, Yao DF, Yao M, et al. Clinical impact of plasma TGF-beta1 and circulating TGF-beta1 mRNA in diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7(3):288-95.
 132. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(1): 167-75.
 133. Mao YL, Yang HY, Xu HF, et al. Significance of Golgi glycoprotein 73, a new tumor marker in diagnosis of hepatocellular carcinoma: a primary study. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;88(14):948-51.
 134. Drake RR, Schwegler EE, Malik G, et al. Lectin capture strategies combined with mass spectrometry for the discovery of serum glycoprotein biomarkers. *Mol Cell Proteomics* 2006;5(10):1957-67.
 135. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001; 5:123-144.
 136. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen.* 1999; 6:108-10.
 137. 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: 463-68.
 138. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44(1):217-31.

139. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;51(4):1274-83.
140. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al (Eds), American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th, New York: Springer; 2010. p.175.
141. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(6):1527-36.
142. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, 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.
143. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56(4):918-28.
144. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31(4):840-5.
145. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000;89(11):2266-73.
146. Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50(6):881-5.
147. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program.* *Hepatology* 2001;34(3):529-34.
148. Villa E, Colantoni A, Cammà C, et al. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003;21(3):441-46.
149. Cho YK, Chung JW, Kim JK, et al. Comparison of 7 staging systems for patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *Cancer* 2008;112(2):352-61.
150. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38.
151. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698–711.
152. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005;41(4):707-16.

153. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44(4):723-731.
154. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:597–604.
155. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–17.
156. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: international consensus and controversies. *Hepatol Res* 2007;37 Suppl 2:83-7.
157. Roayaie S, Llovet JM, Obeidat K, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma <2 cm in diameter. *Hepatology* 2013;57(4):1426-35.
158. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37(2):429-42.
159. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DC beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol* 2012;56(6):1330-5.
160. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359 (4):378-90.
161. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev* 2011;37(3):212-20.
162. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: complex and confusing. *Gastroenterology* 2014;146(7):1599-602.
163. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al, American Hepato-Pancreato-Biliary Association, Society of Surgical Oncology, Society for Surgery of the Alimentary Tract. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford)* 2010;12(5):289-99.
164. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis* 2005; 25:133-42.
165. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17:485-89.
166. Schwartz JM, Larson AM, Gold PJ, et al. Hepatocellular carcinoma: A one year experience at a tertiary referral center in the United States (abstract). *Hepatology* 1999; 30:278A.
167. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirol* 2006; 49(1-2):82-90.

168. Omata M, Yoshida H, Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3(10 Suppl 2):141-3.
169. Okuda K. Natural history of hepatocellular carcinoma including fibrolamellar and hepatocholangiocarcinoma variants. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:401-5.
170. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
171. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, 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: 25-34.
172. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. *Hepatology* 2004;40:1361-9.
173. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1788-97.
174. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992; 16:112-7.
175. Poon RT, Fan ST, Wong J. Selection criteria for hepatic resection in patients with large hepatocellular carcinoma larger than 10 cm in diameter. *J Am Coll Surg* 2002;194(5):592-602.
176. Andreou A, Vauthey JN, Cherqui D, et al. International Cooperative Study Group on Hepatocellular Carcinoma. Improved long-term survival after major resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter analysis based on a new definition of major hepatectomy. *J Gastrointest Surg* 2013;17(1):66-77.
177. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Langenbecks Arch Surg* 2012;397(5):681-95.
178. Giulante F, Ardito F, Pinna AD, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma ≤ 3 cm: results of an Italian multicenter study on 588 patients. *J Am Coll Surg* 2012;215(2):244-54.
179. Regimbeau JM, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131(3):311-7.
180. Kang CM, Choi GH, Kim DH, et al. Revisiting the role of nonanatomic resection of small ($<$ or $= 4$ cm) and single hepatocellular carcinoma in patients with well-preserved liver function. *J Surg Res* 2010;160(1):81-9.

181. Ueno S, Sakoda M, Kubo F, et al. Surgical resection versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinomas within the Milan criteria. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2009;16(3):359-66.
182. Akriviadis EA, Llovet JM, Efremidis SC, et al. Hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 1998;85(10):1319-31.
183. Hanazaki K, Kajikawa S, Shimozawa N, et al. Hepatic resection for large hepatocellular carcinoma. *Am J Surg* 2001;181(4):347-53.
184. Shimada M, Takenaka K, Taguchi K, et al. Prognostic factors after repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998;227(1):80-5.
185. Shan YS, Hsieh YH, Lin PW. Telomerase activity in tumor and remnant liver as predictor of recurrence and survival in hepatocellular carcinoma after resection. *World J Surg* 2007;31(5):1121-8.
186. Morimoto O, Nagano H, Sakon M, et al. Diagnosis of intrahepatic metastasis and multicentric carcinogenesis by microsatellite loss of heterozygosity in patients with multiple and recurrent hepatocellular carcinomas. *J Hepatol* 2003;39(2):215-21.
187. Schwartz JD, Schwartz M, Mandeli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: review of the randomised clinical trials. *Lancet Oncol* 2002;3(10):593-603.
188. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32(6):1224-9.
189. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(7):1908-16.
190. Delis SG, Bakoyiannis A, Tassopoulos N, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Surg Oncol* 2010;19(4):200-7.
191. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012;13(1):11-22.
192. Farinati F, Giacomini A, Vanin V, et al. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma in clinical practice: the lesson from a 20-year multicentre experience in Italy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24(2):195-202.
193. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006;12(10):1504-11.
194. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50(1):123-8.
195. Anderson JE, Hemming AW, Chang DC, Talamini MA, Mekeel KL. Are hepatocellular carcinoma patients more likely to receive liver

- resection in regions with longer transplant wait times? *Transplant Proc* 2014; 46(1):199-201.
196. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002; 346:1074-82.
 197. Befeler AS, di Bisceglie AM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2002;122(6):1609-19.
 198. Parikh S, Hyman D. Hepatocellular cancer: a guide for the internist. *Am J Med* 2007;120(3):194-202.
 199. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134(6):1752-63.
 200. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003;52 Suppl 3:1-8.
 201. Guan YS, Sun L, Zhou XP, Li X, Zheng XH. Hepatocellular carcinoma treated with interventional procedures: CT and MRI follow-up. *World J Gastroenterol* 2004;10(24):3543-8.
 202. Gervais DA, Arellano RS. Percutaneous tumor ablation for hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197(4):789-94.
 203. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210(3):655-61.
 204. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214(3):761-8.
 205. Lubner MG, Brace CL, Hinshaw JL, Lee FT Jr. Microwave tumor ablation: mechanism of action, clinical results, and devices. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(8 Suppl):192-203.
 206. Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19(7):1087-92.
 207. Adam R, Hagopian EJ, Linhares M, et al. A comparison of percutaneous cryosurgery and percutaneous radiofrequency for unresectable hepatic malignancies. *Arch Surg* 2002;137(12):1332-9.
 208. Sheen AJ, Siriwardena AK. The end of cryotherapy for the treatment of nonresectable hepatic tumors? *Ann Surg Oncol* 2005;12(3): 202-4.
 209. Kingham TP, Karkar AM, D'Angelica MI, et al. Ablation of perivascular hepatic malignant tumors with irreversible electroporation. *J Am Coll Surg* 2012;215(3):379-87.
 210. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010;52(2):762-73.
 211. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 179-88.

212. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47: 71-81.
213. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist* 2006;11(7):790-800.
214. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245-55.
215. NCCN guidelines Hepatobiliary cancers version 1; 2014. p. MS-21-4.
216. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997; 336: 1855-9.
217. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357:196-7.
218. Valla DC, Chevallier M, Marcellin P, et al. Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999; 29: 1870-75.
219. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatology International* 2010; 4(2),439-74.
220. Can A, Dogan E, Bayoglu IV, et al. Multicenter Epidemiologic Study on Hepatocellular Carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(6):2923-7.
221. Yalcin K, Yakut M, Degertekin H, et al. Clinical and Epidemiological Characteristics of Hepatocellular Carcinoma Cases in East and Southeastern Region of Turkey: A Multicenter Retrospective Study. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2013;33(3):806-13.
222. Dogan E, Yalcin S, Koca, D, Olmez A. Clinicopathological characteristics of hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(6):2985-90.
223. Yaprak O, Akyildiz M, Dayangac M, et al. AFP level and histologic differentiation predict the survival of patients with liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2012;11(3):256-61.
224. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683–8.
225. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, et al. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol* 2004;27:489-93.
226. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol* 2003;14(2):85-90.

227. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46(5):1022-8.
228. Özdemir Başer Ö. EÜTF Gastroenteroloji Bilim Dalına Başvuran Hepatosellüler Karsinoma Tanılı Hastalarda Etiyoloji ve Demografik Özellikler (Uzmanlık Tezi). İzmir: Ege Üniversitesi; 2012.
229. Ekinci Ö. Hepatosellüler Karsinomlu Hastaların Etiyolojik ve Klinik Özellikleri ile Tedaviye Cevapları (Uzmanlık Tezi). İstanbul: İstanbul Üniversitesi; 2012.
230. Reichman TW, Bahramipour P, Barone A, et al. Hepatitis status, child-pugh classification, and serum AFP levels predict survival in patients treated with transarterial embolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2005;9(5):638-45.
231. Greten TF, Papendorf F, Bleck JS, et al. Survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of 389 patients. *Br J Cancer* 2005 May 23;92(10):1862-8.
232. Schöniger-Hekele M, Müller C, Kutilek M et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001;48(1):103-9.
233. Pompili M, Rapaccini GL, Covino M, et al. Prognostic factors for survival in patients with compensated cirrhosis and small hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection therapy. *Cancer* 2001;92(1):126-35.
234. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77(11):2217-22.
235. Rosellini SR, Arienti V, Nanni O, et al. Hepatocellular carcinoma. Prognostic factors and survival analysis in 135 Italian patients. *J Hepatol* 1992;16(1-2):66-72.
236. Yaghi C, Sharara AI, Rassam P, et al. Hepatocellular carcinoma in Lebanon: Etiology and prognostic factors associated with short-term survival. *World J Gastroenterol* 2006;12(22):3575-80.
237. Akahoshi H, Taura N, Ichikawa T, et al. Differences in prognostic factors according to viral status in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2010;23(5):1317-23.
238. Alanlı R, KÖŞ FT, Uncu D, ve ark. Hepatosellüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi. *Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28(4):143-149.
239. Liu C, Duan LG, Lu WS, et al. Prognosis Evaluation in Patients with Hepatocellular Carcinoma after Hepatectomy: Comparison of BCLC, TNM and Hangzhou Criteria Staging Systems. *PLoS One* 2014;9(8): 103228.
240. Abdelaziz AO, Elbaz TM, Shousha HI, et al. Survival and Prognostic Factors for Hepatocellular Carcinoma: an Egyptian Multidisciplinary Clinic Experience *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(9):3915-20.
241. Nagasue N, Ogawa Y, Yukaya H, et al. Serum levels of estrogens and testosterone in cirrhotic men with and without hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1985; 88:768-72.

242. Lee SS, Jeong SH, Byoun YS, et al. Clinical features and outcome of cryptogenic hepatocellular carcinoma compared to those of viral and alcoholic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2013;13:335-43.
243. Powell EE, Cooksley WG, Hanson R, et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. *Hepatology* 1990;11(1):74 – 80.
244. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Semin Liver Dis* 2012;32(1):30-8.
245. Ertle J, Dechene A, Sowa JP, et al. Non-alcoholic fatty liver disease progresses to hepatocellular carcinoma in the absence of apparent cirrhosis. *Int J Canc* 2011;128(10):2436-43.
246. Tokushige K, Hashimoto E, Horie Y, Taniai M, Higuchi S. Hepatocellular carcinoma in Japanese patients with nonalcoholic fatty liver disease, alcoholic liver disease, and chronic liver disease of unknown etiology: report of the nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011;46(10):1230–37.
247. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2004;40(4):578–84.
248. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst four different staging systems. *Journal of internal medicine* 2004;255(3):399-408.
249. Abbas Z, Siddiqui AU, Luck NH, et al. Prognostic factors of survival in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma: hepatitis C versus miscellaneous etiology. *J Pak Med Assoc* 2008;58(11):602-7.
250. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol* 1998;29:944-52.
251. Di Bisceglie AM, Simpson LH, Lotze MT, Hoofnagle JH. Development of hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease due to hepatitis C infection. *J Clin Gastroenterol* 1994;19:222-6.
252. Shiratori Y, Shiina S, Imamura M, et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection in Japan. *Hepatology* 1995;22:1027-33.
253. Kaya Ö. Hepatosellüler Kanserli Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri ve Bunların Klinik Seyir ve Prognoz Üzerine Etkileri (Uzmanlık Tezi). Diyarbakır: Dicle Üniversitesi; 2011.
254. Lee SS, Shin HS, Kim HJ, et al. Analysis of prognostic factors and 5-year survival rate in patients with hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Korean J Hepatol* 2012;18(1):48-55.
255. Xiao J, Li G, Lin S, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients treated by transarterial chemoembolization. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology* 2014;7(3):1114-23.

256. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver International* 2009;29(4):502–10.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve deneyimlerini paylaşan, hiçbir konuda desteğini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Enver DOLAR, Prof. Dr. Macit GÜLTEN, Prof Dr. Selim Giray NAK, Prof Dr. Selim GÜREL'e;

Bu tez çalışmasının oluşturulması konusunda bana destek olan ve tecrübelerini aktaran tez danışmanı hocam Prof. Dr. Murat KIYICI'ya;

Eğitim hayatıma katkıda bulunan İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine;

Kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum, İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda özveriyle çalışan tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum hastanemiz değerli hemşire ve personeline;

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde bana destek olan Uzm. Dr. Serkan YAZICI'ya;

Tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Ayrıca, sevgi ve özverileriyle bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan, uzmanlık eğitimim süresince bütün sıkıntılarıma katlanan, yardım ve destekleriyle her zaman yanımda olan, sevgili anneme ve babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Iğdır'da doğdum. İlköğrenimimi Iğdır Kurtuluş İlkokulu'nda tamamladıktan sonra Kars Anadolu Lisesi'ne girdim. Burada bir yıl okuduktan sonra nakil olarak geldiğim Bursa Yıldırım Ulubatlı Hasan Anadolu Lisesi'nden 1997'de mezun oldum. Aynı yıl başladığım Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimin ilk yılını tamamladım ve Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne yatay geçiş yaparak 2003 yılında buradan mezun oldum.

2004 yılında Tıpta Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı'nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım. Bir süre devam ettikten sonra bu görevimden kendi isteğimle ayrıldım. 2007 yılında Tıpta Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı'nı tekrar kazanarak T.C.S.B. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği'nde asistan doktor olarak çalışmaya başladım ve 2010 yılında İç Hastalıkları Uzmanı olarak buradan mezun oldum.

Düzce Akçakoca Devlet Hastanesi'nde İç Hastalıkları Uzmanı olarak kısa bir süre mecburi hizmet yaptıktan sonra Tıpta Yan Dal Uzmanlık Eğitimi Giriş Sınavı'nda başarılı olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladım ve halen bu görevime devam etmekteyim.