

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Hasan C. ÜMİT

HEPATOSELLÜLER KANSERLİ OLGULARIN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Çiğdem MENGÜŞ

(EDİRNE-2016)



TEŞEKKÜR

İç hastalıkları uzmanlık eğitimim ve tez yazım sürecinde her zaman varlığını anlayışı ve desteğiyle hissettiren çok sevdiğim değerli hocam Prof. Dr. Hasan C. Ümit'e, Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Sibel Güldiken'e, hastaların tanı ve tedavisinde destek olan Radyoloji bilim dalı hocalarıma, bilgi ve tecrübeleriyle eğitimime destek olan ve kocaman dahiliye ailesinin bir parçası olan tüm değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma teşekkür ederim. Ayrıca beni yetiştiren canım aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HEPATOSELLÜLER KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ.....	3
HEPATOSELLÜLER KANSER RİSK FAKTÖRLERİ.....	5
HEPATOSELLÜLER KANSERDE TANI.....	10
EVRELEME SİSTEMİ.....	15
HEPATOSELLÜLER KANSERDE TEDAVİ.....	17
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	19
BULGULAR.....	21
TARTIŞMA	35
SONUÇLAR.....	44
ÖZET.....	45
SUMMARY.....	47
KAYNAKLAR.....	49
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa-feto protein
BCLC	: Barcelona Clinic Liver Cancer
BT	: Bilgisayarlı görüntüleme
CTP	: Child Turcotte Pugh
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
HBeAg	: Hepatit B e antijen
HBsAg	: Hepatit B yüzey antijeni
HBV	: Hepatit B virüs
HCV	: Hepatit C virüs
HDV	: Hepatit D virüs
HGDN	: High grade displastik nodül
HSK	: Hepatosellüler kanser
HT	: Hipertansiyon
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
PVT	: Portal ven trombozu
RFA	: Radyofrekans ablasyon
TAKE	: Transarteriyel kemoembolizasyon
USG	: Ultrasonografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) karaciğerin primer tümörleri arasında en sık gözlenenini olup, yılda 782500 yeni olgu ve 745500 ölüm görülmektedir. İnsidansı yaşa, cinsiyete ve coğrafik bölgeye göre değişkenlik göstermekle beraber ortalama 6/100.000'dir. Erkeklerde 2.1-5.7 kat daha sık izlenmektedir (1). En sık tanı alan kanserler arasında erkeklerde dünya genelinde beşinci, az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı; kadınlarda ise dünya genelinde dokuzuncu, az gelişmiş ülkelerde altıncı sıradadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde dünya genelinde ve az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı sırada; kadınlarda ise dünya genelinde altıncı, az gelişmiş ülkelerde beşinci, gelişmiş ülkelerde ise yedinci sırada yer almaktadır (2).

Etiyolojisinde hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu, hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonu, diğer tüm kronik karaciğer hastalığı nedenleri yer almaktadır. Etiyolojik nedenlerin görülme sıklığı bölgesel olarak değişkenlik göstermektedir (3). HBV siroza neden olsun olmasın HSK'ye neden olabilmektedir (4). HBV, Türkiyede alkolik siroz ile beraber HSK'nin en sık nedenleri arasında yer almaktadır (5).

Hastalığın erken tanısı için sürveyans programlarına göre kronik karaciğer hastalarında belli periyotlarda tarama önemlidir. Tipik görüntüleme bulguları varsa biyopsi olmadan da radyolojik olarak HSK tanısı koyulabilir (6-13). Pek çok evreleme sistemi arasında Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi tedaviyi yönlendirmek için en önemlisidir (14).

En ideal tedavi cerrahi olarak rezeksiyon ya da karaciğer transplantasyonu olmakla beraber, birçok hasta ileri evrede tanı aldığından ya da mevcut siroz evresi nedeniyle cerrahi prosedür uygulanamadığından lokalize tümörü olan hastalarda cerrahi dışı etanol enjeksiyonu,

radyofrekans ablasyon (RFA), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) gibi yöntemler, metastatik ya da ileri evre hastalarda sistemik kemoterapiler kullanılmaktadır (15).

Hepatoselüler kanser kötü prognoza sahip bir kanser türü olup Türkiye HBV için epidemik bölgedir ve HSK için yüksek riskli bölgeler arasındadır (5). Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olan ve 2006-2015 yılları arasında histopatolojik ve/veya radyolojik kriterlerle HSK tanısı almış olan hastaları retrospektif olarak değerlendirdik. Demografik özellikleri, etiyoloji, BCLC evresi, Child-Turcotte-Pugh (CTP) sınıflaması, eşlik eden hastalık [diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT)], hastalara uygulanan tedaviler (TAKE, ablatif tedavi, sistemik tedavi, cerrahi), pulmoner ven trombozu (PVT), radyolojik özellikler (kitle sayısı, kitlenin boyutu, kitlenin yerleşim yeri), geçirilmiş karaciğer siroz komplikasyonları (özofagus varis varlığı ve evresi, hepatik ensefalopati, asit), spontan bakteriyel peritonit, özofagus varis kanaması, takip süresi, laboratuvar değerleri incelenerek sağkalım analizleri yapıldı. Bu çalışmayla bölgemizdeki HSK hastaların özelliklerini belirleyerek sonrasında kronik karaciğer hastalarının taranması, HSK tanısı alanlarda seçilebilecek tedavi modalitesi hakkında fayda sağlayabilmeyi amaçladık.

GENEL BİLGİLER

HEPATOSELLÜLER KANSERİN EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETİYOLOJİSİ

Hepatosellüler kanser en sık görülen primer karaciğer kanseri olup erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2.1-5.7 kez daha sıktır (ortalama 3.7:1) (1). En sık tanı alan kanserler arasında erkeklerde dünya genelinde beşinci, az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı; kadınlarda ise dünya genelinde dokuzuncu, az gelişmiş ülkelerde altıncı sıradadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde dünya genelinde ve az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı sırada; kadınlarda ise dünya genelinde altıncı, az gelişmiş ülkelerde beşinci, gelişmiş ülkelerde ise yedinci sırada yer almaktadır. Yılda 782500 yeni olgu ve 745500 ölüm görülmektedir (2).

Hepatosellüler kanser sıklığı Asya'nın doğu ve güneydoğusunda, Kuzey ve Batı Afrika'da en yüksek; Asya'nın güneyinde ve ortasında, Kuzey/orta ve Doğu Avrupa'da en düşüktür. Çin tek başına total vaka sayısının ve ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır (16). HSK sıklığı Okyanusya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi düşük riskli ülkelerde artmıştır. Birleşmiş Devletler'de HSK sıklığı 1975 ve 2011 yılları arasında 100 binde 2.6'dan 8.6'ya yükselmiştir (17). Buna karşılık Çin ve Japonya'yı içeren yüksek riskli bölgelerde HSK sıklığı azalmıştır (18). Tayvan'da 1984 yılında başlayan evrensel çocukluk çağı HBV aşılmasının sonucu olarak genç ve genç erişkinler arasında HSK insidansında %80'den fazla düşüş rapor edilmiştir (19).

Hepatosellüler kanser insidansında ırksal ve etnik farklılıklar tespit edilmiştir. İnsidans Asyalılar arasında en yüksektir, beyaz Hispaniklerin neredeyse 2 katıdır (yılda 100 binde 11'e karşı 6.8) ve Kafkas ırkıdan 4 kat daha yüksektir (yılda 100 binde 2.6). Amerika Birleşik

Devletleri'nde yapılan başka bir veritabanı analizinde insidans Asya'da 100 binde 7.8; Pasifik Adaları, siyahlar, yerli Amerikalı'larda 100 binde 4.2; Alaska yerlilerinde 100 binde 3.2 ve beyazlarda 100 binde 2.6'dır (20). Bölgelere ve cinsiyete göre HSK insidansı Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Bölgelere ve cinsiyete göre hepatosellüler kanser insidansı (2)

Bölge	Cinsiyete göre insidans (100 binde)	
	Erkek	Kadın
Doğu Asya	31.9	10.2
Güneydoğu Asya	22.2	7.2
Kuzey Afrika	18.0	7.0
Batı Afrika	16.4	8.1
Malezya	14.8	7.6
Orta Afrika	10.5	5.7
Güney Avrupa	9.5	2.9
Kuzey Amerika	9.3	2.7
Mikronezya/Polinezya	9.1	1.4
Batı Avrupa	8.0	2.2
Orta Amerika	6.9	6.6
Güney Afrika	6.7	3.3
Avustralya/Yeni Zelenda	6.4	2.1
Karayip	6.1	4.5
Güney Amerika	5.2	3.4
Batı Asya	5.0	2.6
Doğu Afrika	4.9	3.3
Orta ve Batı Avrupa	4.8	2.0
Kuzey Avrupa	4.6	1.8
Güney-Orta Asya	3.7	2.1

Asya ve Batı Avrupa’da yapılan çeşitli geniş çalışmalarda yaş 50-60 arasında rapor edilmiştir (21). Sahraaltı Afrika’da ise ortalama yaş 33’e düşmektedir (22).

Hepatit B virüs ve HCV ile ilişkili kanser vakaları az gelişmiş ülkelerde %32, daha gelişmiş ülkelerde %19 oranındadır (23). Aflatoksinle kontamine gıdaların tüketimi gelişmiş ülkelerde daha az bir risk faktörüdür, ancak bu ülkelerde aflatoksinin karaciğer kanseri yüküne katkısı bilinmemektedir (24). Obezite, tip 2 DM, ağır alkol tüketimi ile ilişkili siroz, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve sigara kullanımı batılı ülkelerde daha yaygın olan diğer risk faktörleridir (25,26).

HEPATOSELLÜLER KANSER RİSK FAKTÖRLERİ

Hepatosellüler kanser gelişimi için çeşitli risk faktörleri tanımlanmıştır. Bu risk faktörleri arasında HBV enfeksiyonu, kronik HCV enfeksiyonu, kalıtsal hemokromatozis ve herhangi bir nedenden siroz sayılabilir (27). Amerika Birleşik Devletleri’nde en sık görülen risk faktörleri HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı ve NAYKH’dır (28). Bununla birlikte bilinen risk faktörü olmayan hastalarda da HSK görülebilir (29). Dünya çapında HSK için başlıca risk faktörlerinin coğrafi dağılımı Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 2. Dünya çapında hepatosellüler kanser için başlıca risk faktörlerinin coğrafi dağılımı (30,31)

Coğrafik bölge	YGDİH	Risk faktörler (%)			
	Erkek/kadın	HCV	HBV	Alkol	Diğerleri
Avrupa	6.7/2.3	60-70	10-15	20	10
Güney	10.5/3.3				
Kuzey	4.1/1.8				
Kuzey Amerika	6.8/2.3	50-60	20	20	10 (NASH)
Asya ve Afrika		20	70	10	10(aflatoksin)
Asya	21.6/8.2				
Çin	23/9.6				
Japonya	20.5/7.8	70	10-20	10	10
Afrika	1.6/5.3				
Dünya	16/6	31	54	15	

YGDİH: Yaşa göre düzeltilmiş insidans hızı; **HCV:** Hepatit C virüs; **HBV:** Hepatit B virüs; **NASH:** Nonalkolik steatohepatit.

Kronik Hepatit ve Siroz

Herhangi bir nedenle kronik karaciğer hastalığı (kronik hepatit veya siroz) olan hastalarda HSK gelişme riski artmaktadır. Öte yandan, HSK'li pek çok hastada (%20 ile 56) daha önce siroz tanısı konulmamıştır (30,31). Bunun cerrahi rezeksiyon ve diğer HSK tedavi formları için önemli etkileri vardır (2).

HSK yıllık insidansının dekompanse sirozu olanlarda %1 ile 8 (siroz etiyojisine bağlı olmak üzere), kronik hepatiti olanlarda %1 olduğu düşünülmektedir. Kronik hepatit ve yüksek serum alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonu olan hastalarda HSK riski normal değerlere sahip olanlara göre daha yüksektir (32).

Hepatit B, hepatit C veya kalıtsal hemokromatozis olan kronik hepatit veya sirozlu hastalarda HSK gelişme riski en yüksektir. Kalıtsal hemokromatozis olan hastalarda, HSK neredeyse sirozlu hastalarda sınırlıdır (33-35). 152 Kalıtsal hemokromatozisli hastanın 1-229 ay takip edildiği bir çalışmada sirozu olan 97 hastanın 28'inde HSK gelişirken, sirozu olmayan 55 hastanın hiçbirinde gelişmemiştir (34). HBsAg pozitifliği ve alkol kötüye kullanımı olan ve 55 yaş üstündeki hastalarda risk önemli ölçüde artmaktadır (2).

Hepatit B Virüs

Hepatit B virüs enfeksiyonu HSK'nın en sık nedenidir. Dünya genelinde 240 milyon HBV taşıyıcısı olduğu tahmin edilmekte olup, yılda kabaca 600 bin HBV ilişkili karaciğer hastalığına bağlı ölüm görülmektedir (36,37). Kronik HBV hastalarında, siroz yokluğunda bile HSK gelişebilmektedir. Ancak HSK gelişen HBV hastalarının %70-90'ında siroz mevcuttur (4). HBV ile HSK arasındaki ilişki nedeniyle, HSK taraması HBV enfeksiyonu olan birçok hastada önerilmektedir. Siroza ilave olarak viral yük, hepatit B e antijen (HBeAg) varlığı, hepatit B yüzey antijen (HBsAg) varlığı gibi diğer bir dizi faktör de kronik HBV hastalarında HSK gelişimi ile ilişkilidir. HBV deoksiribonükleik asit (DNA) serum seviyesi düşük (<10 000 kopya/ml) hastalarla karşılaştırıldığında, HSK gelişim riski HBV DNA serum seviyesi yüksek olan hastalarda çok daha yüksek bulunmuştur (38-41). Tayvan'da 1991 ve 1992 arasında HBsAg pozitif, anti-HCV negatif 3653 olgu ile yapılan toplum temelli bir kohort çalışmasında bu ilişki gösterilmiştir (40). Ortalama 11 yıllık takip sırasında %64 hastada (%4.5) HSK gelişmiştir. HBsAg taşıyıcılarının ortalama yaşı 45, %85'inde HBeAg negatif, %94'ünde alanin aminotransferaz (ALT) seviyesi normal ve %2'sinde siroz mevcuttu. HSK insidansı HBV DNA düzeyi ile ilişkili bulunmuştur. HBV DNA düzeyi <300

kopya/ml olan hasta sayısı yılda 100 000'de 108 kişiyken (kümülatif insidans %1.3), HBV DNA düzeyi >1 milyon kopya/ml olan hasta sayısı yılda 100 000'de 1152 (kümülatif doz %14.9) kişiydi. HBV DNA düzeyi; cinsiyet, yaş, sigara, alkol tüketimi, HBeAg durumu, serum ALT düzeyi ve başlangıçta siroz varlığı gibi HSK ile ilişkisi olduğu bilinen değişkenler düzeltildikten sonra bile HSK için bağımsız bir risk faktörü olarak kalmaktadır. Bu çalışmadaki olguların çoğunun HBV enfeksiyonu muhtemelen perinatal kazanılmıştır, ortalama yaş 45'tir. Uzun süre yüksek HBV replikasyon düzeyinin HSK'deki artmış risk ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ancak kronik HBV enfeksiyonunun dalgalı doğası nedeniyle tek bir yüksek HBV DNA düzeyinin prognostik değeri sınırlıdır. Birkaç yıldır yüksek HBV DNA ve aktif inflamasyon bulguları (yükselmiş ALT) olan hastalarda HSK için takip önerilir.

Hepatit B e antijen pozitifliği viral replikasyonun göstergesidir, hatta HSK gelişimi ile ilişkilidir (42-46). Geniş prospektif bir çalışmada Tayvanlı 11893 erkekte HBsAg ve HBeAg test edilerek yaklaşık 10 yıl takip edilmiştir (42). Takip boyunca 111 olguda HSK tespit edilmiştir. HSK riski HBsAg ve HBeAg pozitif (yılda 100.000'de 1169) hastalarda; sadece HBsAg pozitif (yılda 100.000'de 324) ya da HBsAg ve HBeAg negatif (yılda 100.000'de 39) olan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur. HBeAg, HCV durumu, alkol alımı, sigara içimi gibi ortak değişkenlerde düzeltme yapıldıktan sonra bile bağımsız bir belirleyici olarak kalmıştır.

Hepatit B yüzey antijeni pozitif fakat HBeAg negatif hastalar genel popülasyonla karşılaştırıldığında bile HSK riski artmıştır (39,42,47,48). Tayvan'da yapılan toplum temelli bir çalışmada inaktif taşıyıcılardaki risk incelenmiştir. Çalışmada 20069 HBV'li olgunun 1932'sinde serum HBV DNA düzeyi <10.000 kopya/ml, HBsAg pozitif, HBeAg negatif, HCV negatif ve serum ALT düzeyi normal bulunmuştur. Bu hastalar benzer özelliklere sahip ancak HBsAg negatif hastalarla karşılaştırılmış ve 13 yıllık izlem sırasında HSK riski HBsAg pozitif hastalarda kontrol grubundan daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla % 0.06, %0.02).

Genel olarak olumlu prognoza rağmen, HBsAg klirensi siroz veya HSK gelişimini engellemez (49). Serolojik kanıtlanmış enfeksiyonu olan hastalarda HSK riskinin arttığı, ortalama 20 yıl takip edilen kronik HBV enfeksiyonlu 1271 Alaska yerlisi ile yapılan bir çalışmada gösterilmiştir. HBsAg negatifleşen hastalar arasında HSK görülme sıklığı, HBsAg pozitif kalanlardan daha düşük bulunmuştur (yılda 100.000 196'ya karşı 37), fakat genel nüfusa göre yine de daha yüksek bulunmuştur (50). Ayrı bir raporda HSK gelişme

olasılığının, HBsAg 50 yaşın üzerinde temizlenenlerde daha fazla olduğu ileri sürülmüştür (51).

Hepatosellüler kanser riskine kronik HBV tedavisinin etkisini değerlendiren çeşitli çalışmalar, relatif riskin interferon veya nükleosit, nükleotid türevleri ile yaklaşık %50 ile 60 oranında azaldığını göstermektedir. Ancak, tedavi riski tamamen ortadan kaldırmamaktadır ve nükleosit, nükleotid direnci gelişen hastalarda fayda görülmemiştir (52-55).

Belirli genotiplerin prevalansı coğrafi olarak değişir ve HBV genotipleri HSK riski için önemlidir (56-58). Genotip A Kuzey Avrupa, Kuzey Amerika, Hindistan ve Afrika'da yaygın iken; genotip B ve C Asya'da; genotip D Güney Avrupa, Orta Doğu ve Hindistan'da daha sıktır. Genotip C hastaları genotip B hastalarına göre ve genotip D hastaları genotip A hastalarına göre HSK için daha yüksek risk altındadır (59-61).

Hepatit C virüs ile birlikte enfeksiyon da artmış HSK riski ile ilişkili bulunmuştur. Bazı çalışmalar HBV ve HCV enfeksiyonu birlikte olan hastalarda HSK riskinin tek virüs tarafından enfekte hastalara göre daha yüksek olduğunu göstermiştir (62,63).

Hepatit B virüsü enfeksiyonu ile aynı zamanda hepatit D virüs (HDV) enfeksiyonu olan hastalarda HSK riski artmıştır. HBV ile ilişkili kompanse sirozu olan 200 hastayı içeren retrospektif bir çalışmada %20 anti-HDV pozitif bulunmuş ve HDV enfeksiyonu olanlarda HSK riskinin üç kat ve mortalite riskinin iki kat arttığı gösterilmiştir (64). Klinik ve serolojik farklılıklarda düzeltme yapıldıktan sonra, tahmin edilen beş yıllık HSK gelişme riski anti-HDV pozitif/HBeAg negatif hastalarda %13, anti-HDV negatif/HBeAg negatif hastalarda %4 ve anti-HDV negatif/HBeAg pozitif hastalarda %2 bulunmuştur.

Hepatit B virüslü hastalarda HSK ile ilişkili diğer risk faktörleri ileri yaş, alkol tüketimi, sigara, yüksek serum ALT düzeyleri, kor ve prekore mutasyonlar, HCV koenfeksiyonu ve HSK aile öyküsü varlığıdır (39,41,46,49,62,65-67). Buna ek olarak, Çin'deki bir çalışmada O kan grubuna kıyasla, kan grubu A veya B olan erkeklerde HSK riskinin arttığı, kan grubu AB veya B olan kadınlarda riskin azaldığı gösterilmiştir (68).

Hepatit C Virüs

Kronik hepatit C virüs enfeksiyonu ile HSK arasında güçlü bir ilişki vardır, ancak karsinogeneze katılan mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır (69-71). HCV, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki HSK olgularının en az üçte birini oluşturmaktadır (27). Önemli bir

klirik gözlemde HSK neredeyse sadece ileri derecede hepatik fibroz ya da sirozu olan HCV hastalarında gözlenmiştir (72). Ancak HSK için rezeksiyon yapılan HCV enfeksiyonu olan hastaların sadece %10'unda hafif derece fibrozis bulunmuştur (73).

Tayvan'da 30 ve 65 yaşları arasındaki 23.820 olgunun izlendiği prospektif bir kohort çalışmasında, HCV hastalarında yaşam boyu HSK görülme sıklığı erkekler için %24 ve kadınlar için %17 bulunmuştur (74). Ayrıca HBsAg pozitif olan hastalarda yaşam boyu insidans erkekler için %38 ve kadınlar için %27 bulunmuştur. HCV hastalarında, kadınlar ve erkekler arasında HSK sıklığında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna ek olarak, yüksek viral yük HSK riski ile ilişkili bulunmuştur (75). Konağın immün yanıtı da siroz ve kansere ilerleme riski ile ilişkili önemli bir faktör olabilir (76). Antiviral tedavi HSK gelişme riskini azaltmaktadır (77).

Hayvan modelleriyle kronik HCV enfeksiyonunda inflamasyon, hücre turnoveri, reaktif oksijen türlerindeki artışa bağlı olarak karaciğer demir depolarının arttığı ileri sürülmüştür (78).

Alkol

Eşik dozu ve kullanım süresi belirsiz olmasına rağmen pek çok raporda alkol alımı ile HSK arasındaki ilişki belirtilmiştir. Alkol, siroz için önemli bir risk faktörü ve HSK için bir predispozan faktördür. Etanol ve HSK arasındaki ilişki, doğrudan bir toksik etki ya da dolaylı bir etki olabilir.

Eşlik eden ağır alkol kullanımının, DM ve obezitenin HSK riskini arttırdığını gösteren çeşitli raporlar vardır. Alkole bağlı HSK riski viral hepatit varlığı ile modifiye edilebilir (2).

Aflatoksin

Aspergillus flavus ve aspergillus parasiticus'tan kaynaklanan aflatoksin B1'in diyetle alımı, Afrika ve Asya'nın bazı bölgelerinde HSK gelişimi için önemli bir ko-faktördür. Epidemiyolojik çalışmalar, özellikle HBV ile enfekte kişilerde diyetle aflatoksin B1 alımı, p53 mutasyonu ve HSK insidansı arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (79).

Diğer Risk Faktörleri

Obezite, DM ve NAYKH HSK'nin bir nedeni olarak kabul edilmektedir. Nonalkolik steatohepatit (NASH) siroz yoluyla HSK'ya yol açmaktadır. Bu faktörler kronik viral hepatite katkıda bulunuyor gibi görünmektedir (80). Hemokromatozisli olguların %45'inde HSK gelişmektedir (35). Wilson hastalarında HSK bazen görülür ve sadece siroz zemininde gelişmektedir (81). Alfa-1 antitripsin eksikliğinde ve akut intermittan porfiride siroz olmadan da HSK riskinde artış gösterilmiştir (2). Epidemiyolojik çalışmalarda sigara içimi ve HSK gelişimi arasındaki ilişki çelişkilidir, fakat son kanıtlar sigaranın net bir kofaktör olduğunu desteklemektedir. Ağır sigara içicileri, içmeyenlere göre daha yüksek risk altındadır (82). Genel popülasyonda kontrol grubuna göre Human Immunodeficiency Virus (insan immun yetmezlik virüsü) ile enfekte olgularda HSK riski artmaktadır. İnsan immun yetmezlik virüsü, kronik viral hepatitli hastalarda HSK gelişimini hızlandıran ek bir kofaktör gibi görünmektedir (9). Bir vaka kontrol çalışmasında epidermal büyüme faktör gen polimorfizmi ile HSK riski arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (83).

HEPATOSELLÜLER KANSERDE TANI

2010 yılında revize edilen Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği klavuzunda HSK tanı evreleme ve tedavi algoritmasından bahsedilmiştir. HSK tanısında radyoloji, biyopsi ve AFP serolojisi kullanılmaktadır. Hangi testin kullanılacağı hastanın durumuna göre değişir. Hastalığın yayılımını belirlemek için mutlaka bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntülemeler yapmak gerekmektedir. MRG daha çok tercih edilir (15).

Tanıda Alfa fetoproteininin Rolü

Alfa-fetoprotein, HSK'nın tanısında uzun zamandır kullanılmaktadır. Ayrıca surveyans algoritmalarında da yeri vardır. Ancak surveyansın değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesi yetersiz kalmaktadır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda AFP'nin daha önce tahmin edilenden daha az spesifik olduğu bulunmuştur. AFP, intrahepatik kolanjiokarsinom ve bazı kolon kanseri metastazlarında da artmaktadır (84,85). Bu nedenle karaciğerde kitleyle beraber AFP yüksekliği saptanan her olguda hemen HSK düşünülmemelidir. Mesela intrahepatik kolanjiokarsinom, sirozlularda sirozu olmayanlara göre daha fazla görülür.

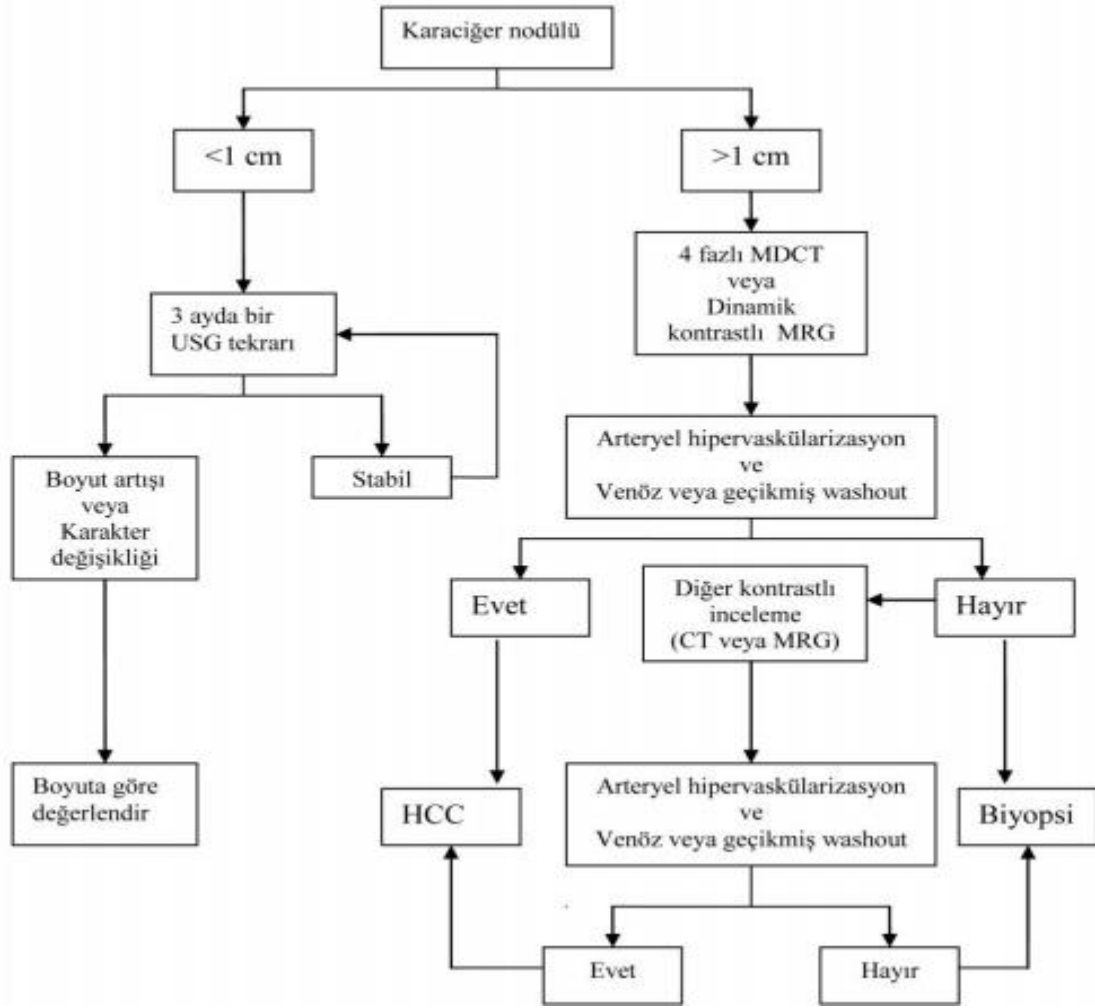
İntrahepatik kolanjiokarsinom HSK'ye göre daha az görülse de ikisinin de sirozlularda görülme sıklığı artmıştır ve tedavi şekli, yaşam beklentilerini etkiler. AFP diğer durumlarda da yükselebileceğinden kullanımı artık önerilmemektedir. Bu yüzden HSK tanısı radyolojik görüntüleme ve histolojiye göre koyulmalıdır.

Tanıda Radyolojinin Rolü

Tipik görüntüleme bulguları varsa biyopsi olmadan da radyolojik olarak HSK tanısı koyulabilir (6-13). Bu da genelde dinamik BT ve MRG gibi kontrast kullanılan çalışmaları gerektirmektedir. Arteriyel fazda HSK'de çevre karaciğer dokusuna göre daha yoğun tutulum olmaktadır. Çünkü HSK yaygın bir arteriyel kan dolaşımına sahipken diğer karaciğer dokusu venözle karışık bir arteriyel kan dolaşımına sahiptir. Bu nedenle çevre karaciğer dokusunda kontrast daha az olur, HSK'de ise kontrast daha yoğundur. Venöz fazda ise tam tersine çevre karaciğer dokusuna göre daha az kontrast tutulumu vardır. Çünkü HSK daha çok arteriyel sistemden beslenir, portal venden çok fazla beslenmez. Bu nedenle venöz fazda çok fazla kontrast tutulumu görülmemektedir. Venöz fazda kontrast portal sisteme geçtiği için portal sistemle beslenen diğer karaciğer dokusunda kontrast tutulumu daha fazladır. Buna washout denir. Uzamış fazda da washout görülür, hatta bazı hastalarda sadece uzamış fazda washout görülür. Yani arteriyel alımla birlikte washout HSK için oldukça spesifiktir (6,13,86). dolayısıyla radyolojik görüntülemede kontrastsız, arteryal, venöz ve gecikmiş olmak üzere 4 faza ihtiyaç vardır.

Daha önceki kılavuzlarda lezyonun büyüklüğüne göre değişen tanıya yönelik bir algoritma sunulmuştur. Bu algoritmadan Şekil 1'de bahsedilmiştir. Bu algoritma büyük ölçüde uzman görüşüne dayanmakta ve HSK'nin tipik kontrast tutulumu göz önüne alınmaktadır. 1-2 cm arasındaki lezyonlara ait algoritmanın bir kısmı hala geçerlidir (87). Forner ve ark. (86) yaptığı bir çalışmada 2 cm'den küçük lezyonların değerlendirmesinde kontrastlı ultrasonografi (USG) ve MRG kullanılmış ve surveyans değerlendirilmiştir. Her ikisi birden kullanıldığında pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer ise %42 bulunmuştur. Her iki test birden lezyona HSK diyorsa bu HSK'dir, ancak iki testten biri lezyona HSK değil diyorsa yanlış negatiflik oranları ise %50'den fazladır. Bu durumda biyopsi yapılmalıdır. Bir görüntü kullanımı daha düşük bir pozitif prediktif değere sahipken iki radyografik görüntüleme pozitif prediktif değeri %90'lara kadar çıkarmaktadır. Bazı çalışmalarda tipik arteriyel hipervaskülarite ve venöz washout görünümü varsa bir

görüntülemenin bile yeterli olduğu gösterilmiştir. Dual görüntülemenin sensitivitesi %21 ile 37 arasında, spesifitesi ise %100'dür. Ayrıca iki görüntülemenin birden yapılması biyopsi ihtiyacını azalmaktadır (88,89). Aşamalı çalışmalar sonucunda spesifite %74-80'e kadar yükselmiş, ancak sensitivite %89-97'e kadar düşmüştür. Atipik lezyonlara biyopsi yapıldığında spesifite %100'e kadar çıkmıştır (90). 1-2 cm arasındaki lezyonları araştırmak için kullanılan algoritma bu hususları yansıtacak şekilde değiştirilmiştir.



Şekil 1. Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği kılavuzu ve tanısal algoritma

Sirozu olup karaciğerde kitle saptanan hastalarda bu öneriler geçerli olduğu gibi kronik HBV enfeksiyonu olup sirozu olmayan hastalarda da bunlar dikkate alınmalıdır. Her iki durumda da HSK olma ihtimali yüksektir. Ancak normal bir karaciğeri olup nodül saptanan hastalarda HSK olma olasılığı düşüktür ve bu önerilerin uygulanmasına gerek yoktur.

Hipovasküler HSK'de hem arteriyel hem de venöz fazda çevre karaciğer dokusundan daha az kontrast tutulumu olmaktadır. Bu da genelde 2 cm'den küçük lezyonlarda görülmektedir ve hipovasküleritenin nedeni ikili kan dolaşımına sahip olmalarıdır (91). Histolojik olarak bakıldığında ayrılmamış arteriyel kaynaklar olduğu ve portal kan akımının da azaldığı görülmüştür. Bunlar matürleştikçe bu kan akımı daha arteriyel görünüm almakta ve HSK'nin tipik görünümüne tekrar kavuşmaktadır. Displastik nodüller de ayrılmamış arterlere ve azalmış portal dolaşıma sahip olabilmektedir. Bu nedenle HSK ile displastik nodül ayırımında biyopsi gerekebilir. Ancak biyopsi sonucunda high grade displastik nodül (HGDN) ve HSK ayırımında görülmesi gereken stromal invazyon görülmeyebilir. Ayrıca daha büyük HSK'ler de hipovasküler olabilir ve bunlar da biyopsi gerektirir.

Bazı morfolojik özellikler de HGDN'leri HSK'den ayırabilir. Glypican 3, ısı şok proteini 70 ve glutamin sentetaz HSK'nin markerlarıdır. Ayrıca HSK'de vasküler endotelde ısı şok proteini daha yüksektir. Sitokeratin boyalarının negatif olması ve biliyer sitokeratin ile boyanması HSK olasılığını azaltmaktadır (92). Bu nedenle doku ayırımı zor olan patolojik spesmenlerde bu boyamaların yapılması gerekmektedir. Ancak başka neoplastik lezyonlarda da bunlar pozitif olabilir. Bu nedenle morfolojik zeminde HSK'yı tam olarak ayırmak zordur.

Bir cm'den küçük lezyonlar için Şekil 1'deki algoritma geçerlidir. 1 cm'den küçük lezyonların çoğu HSK değildir. Detaylı araştırma yapmaya gerek yoktur. Ancak ilk olarak hangi görüntüleme yapıldıysa 3 aylık aralarla tekrarlanmalıdır.

Bir cm'nin üzerindeki nodüller için dinamik MRG ya da multidedektör BT önerilmektedir. MRG ya da BT'de tipik HSK görünümü varsa bu yeterlidir. Ancak tipik görünüm yoksa ikinci bir görüntüleme ya da biyopsi yapılabilir. Arteriyel hipervasküleritenin görülmesi tek başına yeterli değildir. Mutlaka venöz washout görülmelidir.

Displazi ve Erken Hepatoselüler Kanserin Patolojik Tanısı

İyi diferansiye ve ileri evredeki HSK'lerin özellikleri iyi bilinmektedir. Ancak displastik nodüllerin ve küçük HSK'lerin tanınmasında sıkıntı vardır. Daha küçük HSK lezyonlarında radyolojik ve histolojik olarak benign nodülleri malignlerden ayırt etmek zordur.

Çok erken evre HSK ve küçük ya da ilerlemiş HSK arasında fark vardır. Erken HSK'de Japonlar tarafından hipovaskülerite ve kenarlarda düzensizlik tanımlanmıştır (11).

Böylece USG'de biraz belirsiz anahat ve BT'de hipovaskülerite olabilir. Histolojik olarak ayrışmamış arter görülür ancak displazinin birçok derecesi görülebilir (93). Ayrıca damar invazyonu görülmez ancak portal boşluğa hepatositlerce invazyon görülebilir. Bu lezyonlar BCLC evreleme sistemine göre çok erken evre HSK olarak adlandırılır (94). Ancak bunların doğal seyri tam olarak bilinmemektedir. Küçük tipik HSK odaklarının olması bunların tipik HSK olacaklarının bir göstergesidir (95-97). Ancak ne kadarının tipik HSK'ye dönüşeceği de bilinmemektedir. Tam tersine küçük ya da ilerlemiş HSK'de USG'de bu sınırlar belirgindir, BT ve histolojide iyi differansiye HSK'nın tipik özellikleri görülmektedir (93,95,97). Bunlar küçük olmalarına rağmen genelde mikrovasküler invazyonları vardır (93).

High grade displastik nodül HSK'ye bir geçiş gibidir, bu nedenle bunları ayrı ayrı değerlendirmemek gerekir ve küçük nodüllerden biyopsi almakta fayda vardır.

Karaciğer nodülü olup nonspesifik bir vasküler görünümü olan ya da negatif biyopsi sonucu olan hastalar yine de sıkı bir takip içinde olmalıdır. Biyopsi tekrarlanabilir ya da MRG ve BT takibi yapılabilir. Lezyon küçük de olsa mikroskobik vasküler invazyon gibi alerme edici bazı göstergeler olabilir (11). Ek olarak daha küçük lezyonlarda tedaviye yanıtın daha iyi olduğu bilinmektedir (98-100). Sonuç olarak tedaviye en iyi yanıt için lezyon 2 cm'nin altında değildir (101). Bu nedenle HSK'nin tanısının erken koyulması önemlidir. Ayrıca malignensi potansiyeli olmayan ya da kendiliğinden gerileyebilecek lezyonlara invaziv girişim yapmamak da önemlidir. Bunlar arasında keskin bir ayırım yapmak her zaman mümkün değildir. Ayrıca kanama ve iğne yoluyla ekim yapılması biyopsi için risktir. Çoğu çalışmada iğne yoluyla ekimin lezyona spesifik olmadığı görülmüştür (102). Ancak 2 cm'nin altındaki lezyonlarda çok nadirdir. Küçük HSK'lerde kanama genelde görülmez. Kanama riski normal karaciğer dokusundan farklı değildir (102,103).

Sonuç olarak USG'de saptanan 1 cm'nin altındaki nodüller 3-6 aylık aralarla USG ile takip edilmelidir. Eğer 2 yıl boyunca büyüme görülmezse rutin takibe devam edilmelidir.

Sirotik karaciğerde USG ile saptanan 1 cm'den büyük nodüller 4 fazlı multidedektör BT ya da kontrastlı dinamik MRG ile değerlendirilmelidir. Eğer tipik HSK bulguları varsa bunlar HSK olarak kabul edilmelidir. Karakteristik bulgular yoksa ya da tipik vasküler profil yoksa ikinci bir kontrastlı görüntüleme ya da biyopsi yapılmalıdır.

Küçük lezyonların biyopsisi uzman patologlar tarafından değerlendirilmelidir. Eğer patoloji ile HSK tanısı net koyulamıyorsa CD34, glypican 3, ısı şok proteini 70 ve glutamin sentetaz gibi boyalarla boyanmalıdır.

Hepatosellüler kanser olduğu düşünülen biyopsisi negatif olan hastalar nodül kaybolana, büyüyene ya da HSK'nin tipik özellikleri oluşana kadar 3-6 aylık aralarla izlenmelidir. Eğer lezyon büyüyor ama hala HSK'nin patognomik özelliklerini göstermiyorsa biyopsinin tekrarlanması önerilmektedir.

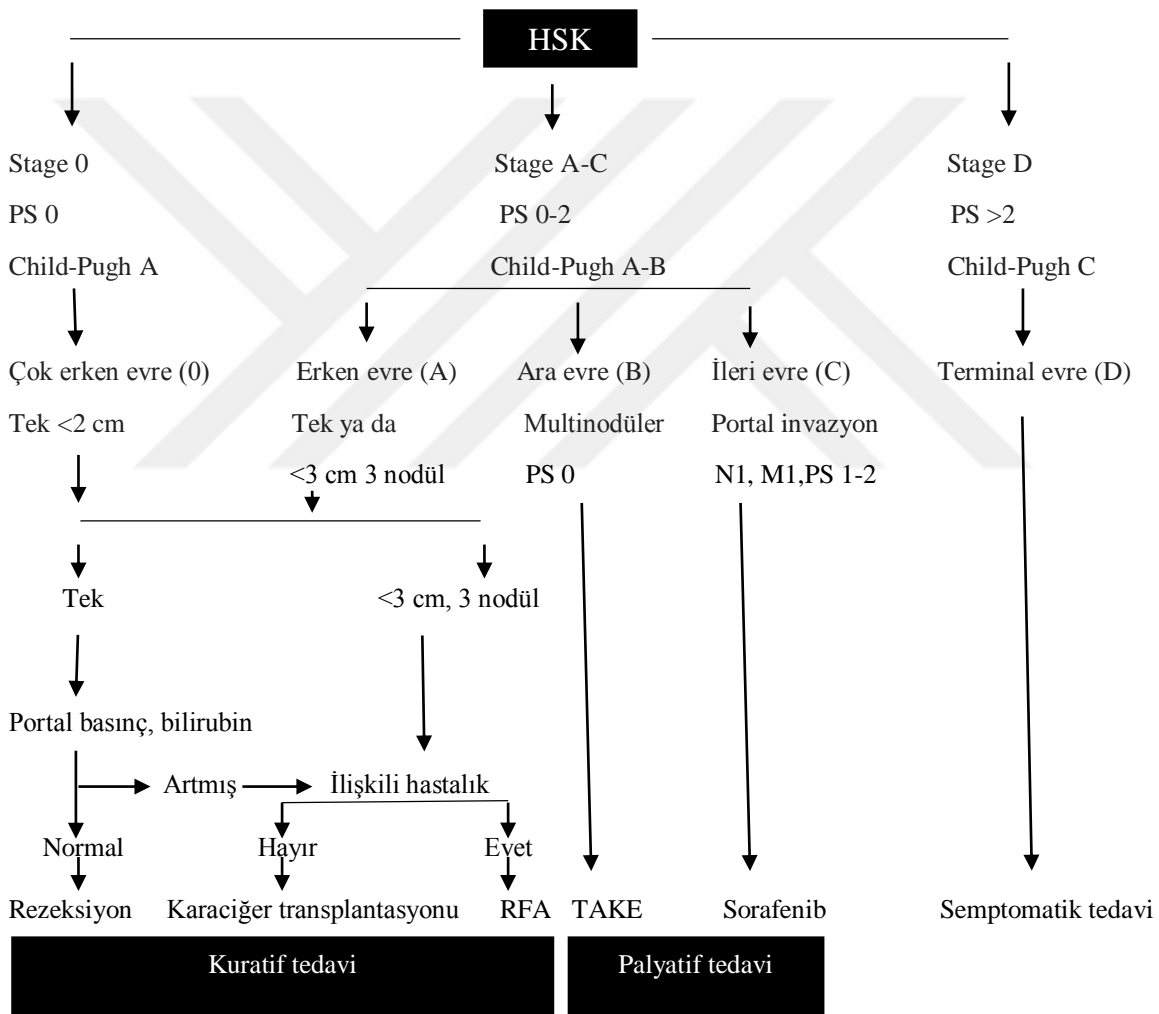
EVRELEME SİSTEMİ

Solid tümörlerin prognozu genelde prezentasyon anındaki tümör evresine bağlıdır. Tümör evresi tedavi kararında da önemlidir. HSK'li hastalarda prognozun tayini zordur. Çünkü altta yatan karaciğerin fonksiyonu da prognozu etkilemektedir. HSK'nin evrelemede uluslararası bir konsensus olmamakla birlikte HSK tedavisi genelde BCLC evreleme sistemine göre yapılmaktadır (94,104). BCLC dışında MELD skoru, TNM evreleme sistemi gibi başka evreleme sistemleri de vardır. Karaciğer transplantasyonuna giden karaciğer yetmezliği olan hastalarda MELD skoru kullanılmakta olup prognoz için iyi bir gösterge değildir ve genel olarak karaciğer kanser evreleme sistemi olarak kullanılmamaktadır. TNM evreleme sistemi için de mikrovasküler invazyonun belirtilmesi gerekmektedir. Bunun da ameliyat materyali olmadan belirtilmesi mümkün değildir. Modifiye edilmiş olsa bile hala yeterli prognostik kapasiteye sahip değildir (105-107).

Japonların OKUDA klasifikasyon sistemi tümör büyüklüğüne ve karaciğer fonksiyonlarına göre evreleme yapmaktadır. İleri evre hastalarda evrelemeye izin verip erken ve ara evrelerde yeterli değildir (108).

Barcelona Clinic Liver Cancer evreleme sistemi ve tedavi algoritması Şekil 2'de verilmiştir. Erken evre hastalar korunmuş karaciğer fonksiyonu olan, yani CTP A ya da B, 3 cm'e kadar en fazla 3 nodülü olan hastalardır. Bu grubun karaciğer rezeksiyonu, transplantasyon ya da ablasyon ile 5 yıllık yaşam beklentileri %50-75 arasındadır. Çok erken evre HSK tanısı genellikle zor koyulur. Bunlarda mikrovasküler invazyon yoktur ve CTP A hastalarda 5 yıllık yaşam beklentisi neredeyse %100'dür. Ara evre CTP A ya da B, büyük ya da multifokal HSK olup; kanser ilişkili semptomlar, ekstrahepatik yayılım ya da makrovasküler invazyon olmayan gruptur. Tedavisiz 3 yıllık sağ kalım %50'dir. Bunlar

TAKE için uygun adaylardır. CTP A ya da B, büyük ya da multifokal HSK olup; kanser ilişkili semptomlar, ekstrahepatik yayılım ya da makrovasküler invazyonu olan hastalar ileri evredir. Bunların 1 yıllık yaşam beklentisi %50 olup, bu grup sorafenibe adaydır. Fiziksel kapasiteyi bozan tümör yayılımı olan, majör karaciğer fonksiyon bozukluğu (CTP C) olan hastalar terminal evre olarak kabul edilir ve ortalama yaşam süreleri 3 aydan azdır. CTP skorumla sistemi Tablo 3'te gösterilmiştir.



HSK: Hepatosellüler kanser, **PS:** Performans skoru, **RFA:** Radyofrekans ablasyon, **TAKE:** Transarteriyel kemoembolizasyon

Şekil 2. BCLC evrelemesi ve tedavi algoritması

Tablo 3. Child-Turcotte-Pugh skorlama sistemi

Parametre	Verilecek puan		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albumin (g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Evre 1-2	Evre 3-4

Total skor: Evre A:5-6, Evre B:7-9, Evre C:10-15

HEPATOSELLÜLER KANSERDE TEDAVİ

Hastalara HSK tanısı koyulduğunda neredeyse ileri aşamaya gelmişlerdir ve geç evrede çok fazla tedavi seçeneği yoktur. Ayrıca hastalarda tedaviye bağlı morbidite oranı kabul edilemeyecek kadar yüksektir. Günümüzde hastalar artık erken evrede de tanı alabilmekte ve böylece yaşam beklentisine katkısı olan tedavi seçenekleri olabilmektedir (94). Bunun için hangi hastaya hangi tedavinin verileceğine hepatolog, patolog, cerrah ve onkolog birlikte karar vermelidir.

Tek bir lezyonu olup sirozu olmayan hastalarda ya da siroz olup hala korunmuş karaciğer fonksiyonu olan, hepatic ven basıncı 10 mmHg'nin altında ve bilirubin seviyeleri normal olan hastalarda cerrahi rezeksiyon yapılabilir. Rezeksiyon öncesi ya da sonrası adjuvan tedaviler önerilmemektedir.

Milan kriterlerine göre 5 cm 1 tümör ya da 3 cm en fazla 3 nodül varsa karaciğer transplantasyonu yapılabilir. Eğer bekleme zamanı uzunsa ya da tümör progresyonu için yüksek risk varsa canlıdan da nakil yapılabilir. Eğer bekleme süresi 6 aydan uzun sürecekse preoperatif tedavi yapılabilir.

Lokal ablasyon rezeksiyon yapılamayan ya da transplantasyon için bekleyen hastalarda güvenli ve efektif bir tedavi seçeneğidir. 2 cm'nin altındaki tümörlerde alkol

enjeksiyonu ya da RFA tedavisi eşit etkinliğe sahiptir. Ancak daha büyük tümörlerde RFA daha etkilidir.

Transarteriyel kemoembolizasyon büyük multifokal HSK'si olup, makrovasküler invazyonu, ekstrahepatik yayılımı olmayan ve opere edilemeyen hastalarda nonküratif bir tedavi olarak yapılabilir.

Sorafenib rezeksiyon, transplantasyon, ablasyon ve TAKE'den fayda görmeyen ve hala korunmuş karaciğer fonksiyonu olan hastalarda ilk seçenek olarak önerilir.



GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma için 15/04/2015 tarihli TÜTF-BAEK 2015/78 protokol numaralı 07/06 karar nolu etik kurul onayı alınmıştır. Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olan ve 2006-2015 yılları arasında histopatolojik ve/veya radyolojik kriterlerle HSK tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Daha önce kronik karaciğer hastalığı nedeni ile takip edilmekte olan hastalarda takip başlangıcı HSK tanısının konulduğu tarih olarak belirlendi. 2016 yılı mart ayı itibari ile yaşamakta olan hastalar için tanı ile bu tarihe kadar geçen süre takip süresi olarak belirlendi. Ölen hastalar için ise hepatoselüler kanser tanısından ölüme kadar geçen süre izlem süresi olarak belirlendi.

Hastane kayıtlarından cinsiyet, ilk tanı anındaki yaş, etiyoloji (HBV, HCV, HDV, NAYKH, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, kriptojenik, Budd-Chiari sendromu, hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, Wilson hastalığı, alkol kullanım öyküsü), tanı tarihi, BCLC evrelemesine göre evresi (Evre 0, Evre A, Evre B, Evre C veya Evre D), CTP sınıflaması, eşlik eden hastalık (DM ve HT), antiviral tedavi kullanımı, tedavi (TAKE, ablatif tedavi, sistemik tedavi, cerrahi), PVT, kitle sayısı, kitlenin boyutu, kitlenin yerleşim yeri, geçirilmiş karaciğer siroz komplikasyonları (özofagus varis varlığı ve evresi, hepatik ensefalopati, asit), spontan bakteriyel peritonit, özofagus varis kanaması, takip süresi, hemogram (lökosit, hemoglobin, trombosit, MCV), üre, kreatinin, sodyum, potasyum, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, AFP düzeyi, aspartat transaminaz, ALT, gama glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, laktat dehidrojenaz, total bilirubin, direkt bilirubin, total protein, albümin, protrombin zamanı, INR değerleri kaydedildi.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15.0 paket programı kullanıldı. Normal dağılıma uyan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Student t testi, ikiden fazla grupta karşılaştırılması için ANOVA ve sonrasında Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenlerin iki grupta karşılaştırılması için Mann Whitney U testi, ikiden fazla grupta karşılaştırma için ise Kruskal wallis testi uygulandı. Kategorik değişkenlerin ilişkisini ortaya koymak için Chi Square testi ve gerekli durumlarda Fischer Exact testi uygulandı. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier sağkalım analizi yöntemi ve Log rank testi uygulandı. Tüm değerlendirmelerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.



BULGULAR

Bu çalışmada, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olan ve 2006-2015 yılları arasında histopatolojik ve/veya radyolojik kriterlerle HSK tanısı almış olan 159 hasta retrospektif olarak incelendi.

Çalışmada verilerine ulaşılan HSK tanılı 159 hastanın 137'si erkek (%86.2), 22'si kadındı (%13.8). Erkek/kadın oranı 6.2 bulundu. Cinsiyete göre hasta dağılımı Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 3. Hepatosellüler kanser ve cinsiyet dağılımı

Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalaması 62.7 ± 10.34 (24-90 yıl) bulundu. HSK tanılı hastaların yaş ortalaması Tablo 4’te gösterilmiştir.

Tablo 4. Hapatosellüler kanserli hastalarda yaş dağılımı

Yaş ortalaması	Minimum yaş	Maximum yaş	SD
62.7	24	90	10.34

SD: standart sapma

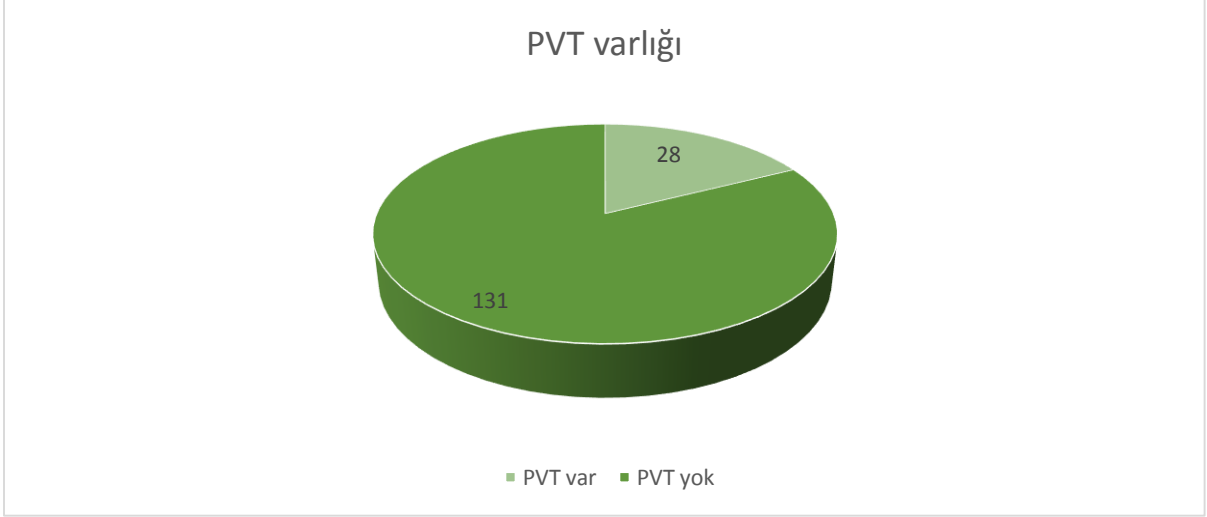
Tablo 5’te gösterildiği gibi çalışmamızdaki 36 hastada DM (%22.6), 26 hastada HT (%16.4) tanısı mevcuttu.

Tablo 5. Hapatosellüler kanserli hastalarda hipertansiyon ve diyabetes mellitus varlığı

		Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
DM	var	36	22.6
	yok	123	77.4
HT	var	26	16.4
	yok	133	83.6

DM: diyabetes mellitus, **HT:** hipertansiyon

Şekil 4’te gösterildiği gibi HSK tanılı 159 hastanın 28’inde ise PVT (%17.6) vardı, 131’sında (%82.4) ise PVT saptanmadı.



PVT: Portal ven trombozu

Şekil 4. Hepatosellüler kanser ve portal ven trombozu varlığı

Etiyolojilere bakıldığında 99 hastada HBV (%62.3), 15 hastada HCV (%9.4), 15 hastada alkol (% 9.4), 2 hastada NAYKH (%1.3), 1 hastada Budd-chiari sendromu (%0.6), 1 hastada alkol ve hemakromatozis birlikteliği (%0.6), 1 hastada alkol ve HCV birlikteliği (%0.6), 3 hastada HBV ve HCV birlikteliği (%1.9), 7 hastada HBV ve alkol birlikteliği (%4.4), 2 hastada HBV ve HDV birlikteliği (%1.3) vardı. 13 hastada ise etyolojik bir ajan saptanamadı (%8.2). Etiyolojiye göre hasta dağılımı Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Etiyolojiye göre hasta dağılımı

Etyolojik ajan	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
HBV	99	62.3
HCV	15	9.4
Alkol	15	9.4
NAYKH	2	1.3
Budd Chiari	1	0.6
Alkol+Hemakromatozis	1	0.6
Alkol+HCV	1	0.6
HBV+HCV	3	1.9
Alkol+HBV	7	4.4
HBV+HDV	2	1.3
Kriptojenik	13	8.2

HBV: Hepatit B virüsü, **HCV:** Hepatit C virüsü, **HDV:** Hepatit D virüsü, **NAYKH:** Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

88 hastada kitle sağ lobda (%55.3), 12 hastada sol lobda (%7.5), 54 hastada sağ ve sol lobda (%33.9) yerleşmekteydi. 5 hastanın ise radyoloji verilerine ulaşamadı (%3.1) Kitlenin yerine göre hasta dağılımı Tablo 7’de gösterilmiştir.

Tablo 7. Kitlenin yerine göre hasta dağılımı

Kitlenin yeri	Kişi Sayısı (n)	Yüzde (%)
Sağ lob	88	55.3
Sol lob	12	7.5
Sağ+sol lob	54	33.9
Tanımlanmamış	5	3.1

Şekil 5’te gösterildiği gibi hastaların 67’sine (%42.1) biyopsi ile HSK tanısı koyulurken, 92 (%57.9) hastanın tanısı klinik ve radyolojik olarak koyulmuştur.



Şekil 5. Biyopsi ile hepatosellüler kanser tanısı

Barselona evrelemesine göre değerlendirildiğinde 42 hasta evre A (%26.4), 60 hasta evre B (%37.7), 17 hasta evre C (%10.7), 40 hasta evre D’ydi (%25.2). BCLC evresine göre hasta dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Barcelona Clinic Liver Cancer evresine göre hasta dağılımı

	BCLC			
	A	B	C	D
Hasta sayısı (n)	42	60	17	40
Yüzde (%)	26.4	37.7	10.7	25.2

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

Tablo 9’da gösterildiği gibi HSK tanılı hastaların 57 tanesinde tek kitle (%35.8), 21 hastada 2 kitle (%11.9), 12 hastada 3 kitle (%7.5), 55 hastada 4 kitle (34.6) ve 3 hastada 4’ten fazla kitle (%1.9) saptanmıştır. 13 hastada ise kitlelerin sayısı hakkında bilgiye ulaşılamamıştır (%8.2).

Tablo 9. Karaciğerdeki kitle sayısına göre hasta dağılımı

Kitle sayısı	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
Tek kitle	57	35.8
2 kitle	19	11.9
3 kitle	12	7.5
4 kitle	55	34.6
>4 kitle	3	1.9
Tanımlanmamış	13	8.2

Tanı sırasındaki Child-Pugh skoruna bakıldığında 58 hasta A (%36.5), 62 hasta B (%39), 39 hasta C (%24.5) evresindeydi. Tablo 10’da Child-Pugh skoruna göre hasta dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 10. Child-Pugh skoruna göre hasta dağılımı

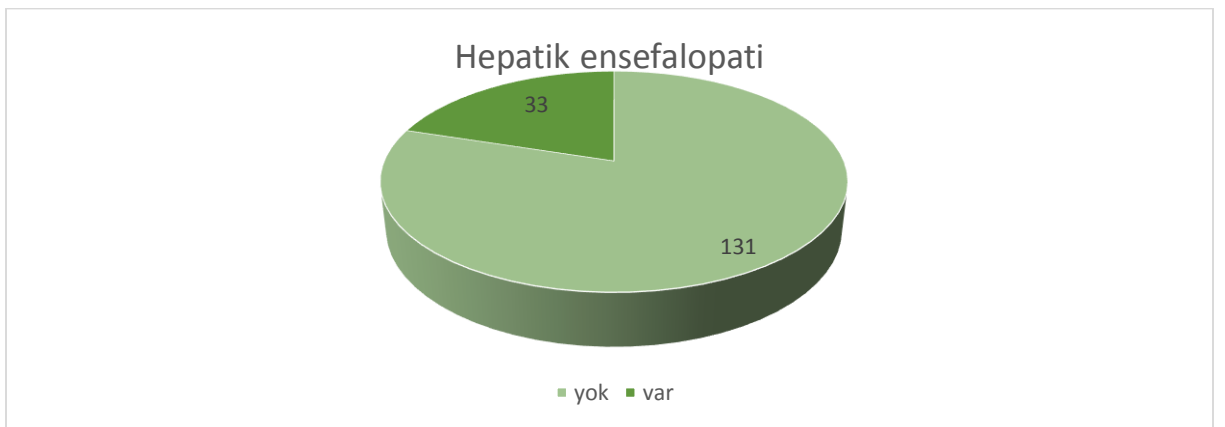
Child-Pugh	Hasta sayısı (n)	Yüzde (%)
A	58	36.5
B	62	39
C	39	24.5

Takiplerde çalışmamızdaki 114 hastada asit gelişirken (%69.6), 49 hastada asit saptanmamıştır (%29.9). 1 hastada ise asit gelişimi hakkında net bilgiye ulaşılamamıştır (%0.6). HSK'lı hastalarda asit gelişim sıklığı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11. Hepatosellüler kanserli hastalarda asit gelişimi

	Asit		
	Var	Yok	Tanımlanmamış
Hasta sayısı (n)	114	49	1
Yüzde (%)	69.6	29.9	0.6

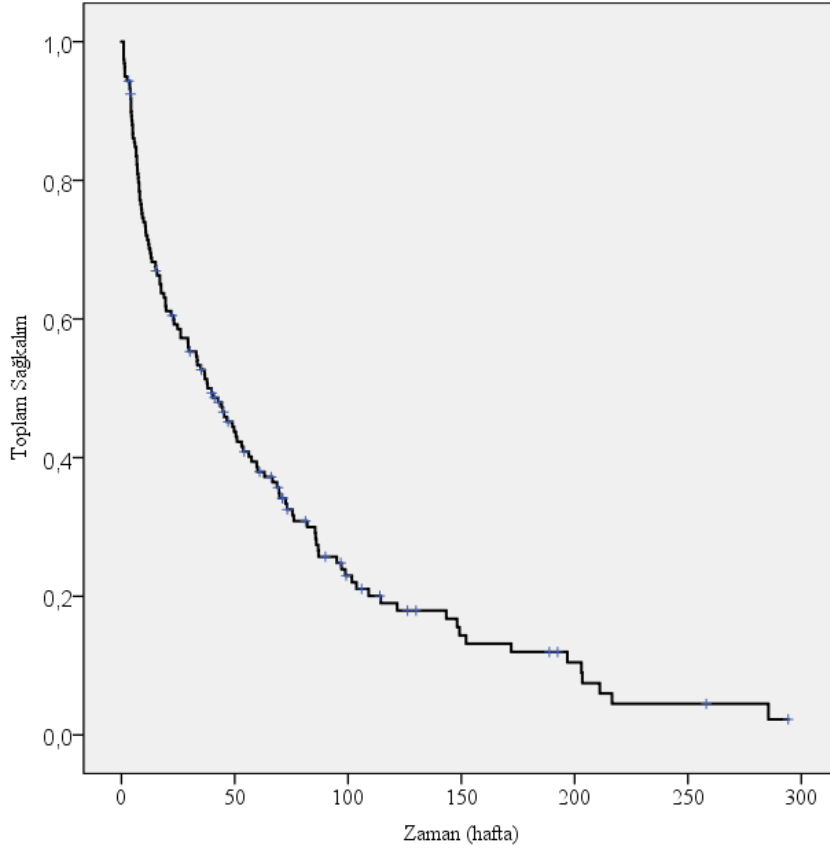
Şekil 6'da gösterildiği üzere 33 (%20.1) hastada hepatik ensefalopati gözlenirken, 131 (%79.9) hastada hepatik ensefalopati gelişmemiştir.



Şekil 6. Hepatik ensefalopati gelişimi

Sağkalım Analizleri

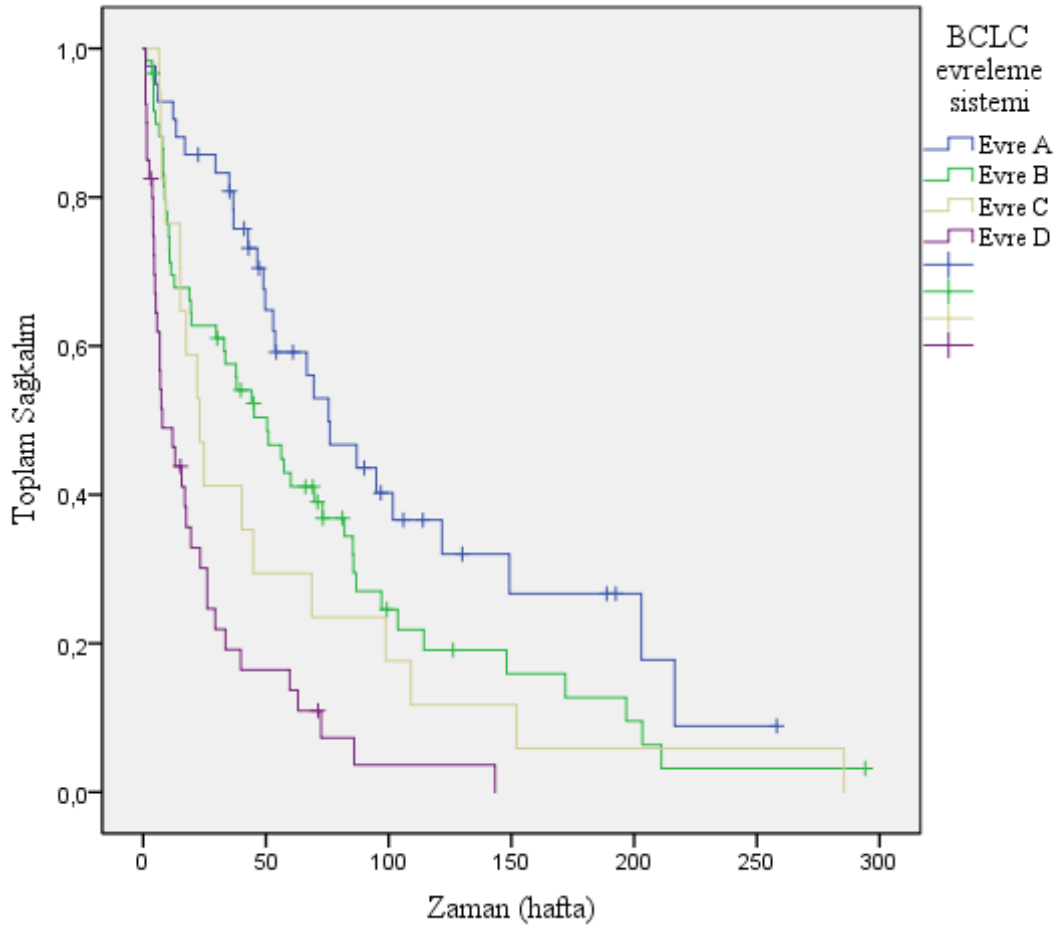
Trakya Üniversitesi tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olan ve 2006-2015 yılları arasında histopatolojik ve/veya radyolojik kriterlerle HSK tanısı almış olan hastalar çalışmaya alındı. Daha önce kronik karaciğer hastalığı nedeni ile takip edilmekte olan hastalarda takip başlangıcı HSK tanısının konduğu tarih olarak belirlendi. 2016 yılı mart ayı itibari ile yaşamakta olan hastalar için tanı ile bu tarihe kadar geçen süre takip süresi olarak belirlendi. Ölen hastalar için ise HSK tanısından ölüme kadar geçen süre izlem süresi olarak belirlendi. Çalışmamıza alınan toplam 159 hastanın ortanca takip süresi 35.2 (1-294) haftaydı. Takip süresinde 129 hastada ölümün gerçekleştiği, 30 hastanın ise yaşamaya devam ettiği görüldü. Tüm hastaların toplam sağkalım analizi yapıldığında ortanca sağkalım süresi 38 (24-52, %95 güven aralığı) hafta bulundu. Tüm hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde bir yıllık sağkalım oranı % 42, iki yıllık sağkalım oranı ise %21 olarak bulundu. Hastaların tamamına ilişkin Kaplan Meier sağkalım eğrisi Şekil 7'de görülmektedir.



Şekil 7. Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Kadın hastalarda ortalama yaşam süresi 35 hafta, erkek hastalarda ise 39.8 hafta bulundu. Kadın ve erkek cinsiyetin yaşam süresine etkisi olmadığı gözlemlendi ($p=0.9$).

Hastaları BCLC evreleme sistemine göre sağkalım açısından incelediğimizde evre A olan 42 hastada ortalama sağkalım süresi 75.5 (49-102, %95 güven aralığı) hafta bulundu. Bu hastalarda bir yıllık sağkalım oranı %62, iki yıllık sağkalım oranı ise %37 bulundu. 60 evre B hastasında ortalama sağkalım süresi 50.5 (29-72, %95 güven aralığı) haftaydı. Bu hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %47 ve %22 bulundu. Hastalardan 17'si evre C idi. Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi 23 (5-13, %95 güven aralığı) haftaydı. Bu hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %24 ve %12 olarak bulundu. Evre D hastalarda ortalama yaşam süresi 7.8 (0.3-15) haftaydı. Tüm HSK'li hastalar bir arada değerlendirildiğinde evreye göre sağkalım süreleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulundu ($p<0.001$). Evrelere göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi Şekil 8'de görülmektedir.



Şekil 8. Evrelere göre Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Her bir evredeki ortanca sağkalım sürelerinin diğer evrelerden istatistiki olarak farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde evre A hastaların ortanca sağkalım sürelerinin diğer tüm evrelerdeki hastalardan uzun olduğu görüldü. Aynı şekilde evre D hastalarının ortanca sağkalım süreleri diğer tüm evrelerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısaydı. Evre B ve C hastalarındaki ortanca yaşam süreleri arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 12).

Tablo 12. Evreler arasındaki sağkalım ilişkisi

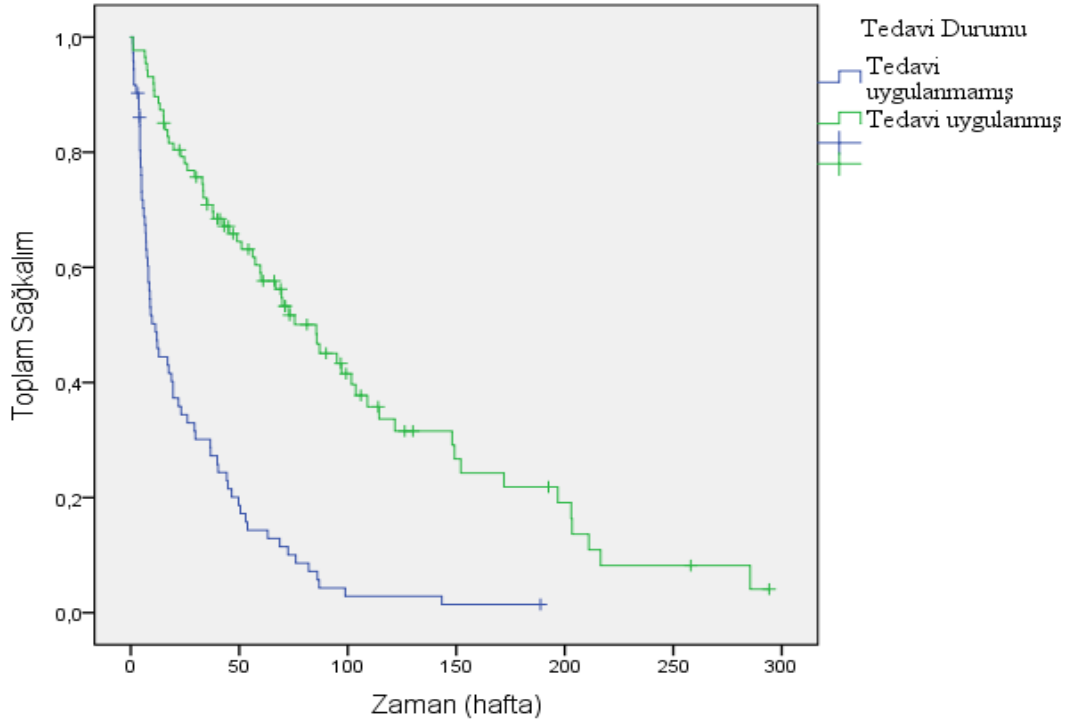
BCLC evreleme sistemi	Evre A		Evre B		Evre C		Evre D	
	x ²	p	x ²	p	x ²	p	x ²	P
Evre A			4.273	0.039	5.361	0.021	33.914	0.000
Evre B	4.273	0.039			0.712	0.399	18.585	0.000
Evre C	5.361	0.021	0.712	0.399			4.805	0.028
Evre D	33.914	0.000	18.585	0.000	4.805	0.028		

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

Kaplan Meier sağkalım analizi Long Rank (Mantel-Cox) ikili karşılaştırma testi

p<0.05 anlamlı kabul edildi

Girişimsel ya da girişimsel olmayan herhangi bir tedavi uygulanan ya da hiç tedavi uygulanmamış hastalar değerlendirildiğinde herhangi bir tedavi uygulanmamış olan hastalarda ortanca sağkalım süresi 11.4 (6.8-16, %95 güven aralığı) hafta iken tedavi uygulanan hastalarda ortanca sağkalım süresi ise 85.5 (61-110, %95 güven aralığı) hafta olarak bulundu (p<0.001). Tedavi uygulanan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %63, uygulanmayanlarda ise %16 idi. Tedavi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda Kaplan Meier sağkalım analiz eğrisi Şekil 9’da gösterilmiştir.



Şekil 9. Tedavilere göre Kaplan Meier sağkalım analiz eğrisi

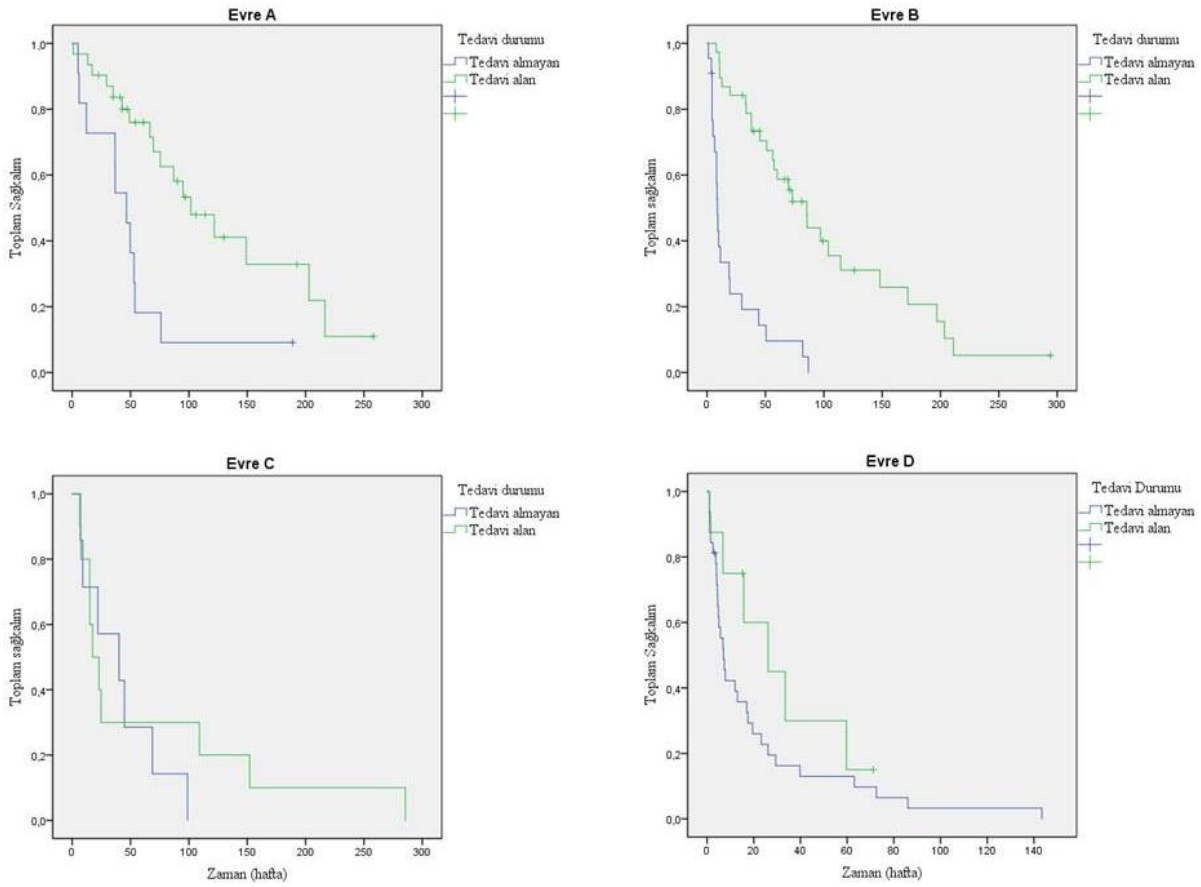
Tablo 13. Her bir evre için tedavi alan ve almayan hastalarda ortanca sağkalım süreleri

BCLC Evresi	Tedavi durumu	Ortanca Sağkalım süresi				P
		Tahmini sağkalım (hafta)	Standart hata	%95 Güven aralığı		
				Alt sınır	Üst sınır	
Evre A	Tedavi almayan	46.5	7.156	32.474	60.526	0.004
	Tedavi alan	101.7	21.375	59.805	143.595	
Evre B	Tedavi almayan	8.8	0.835	7.163	10.437	<0.001
	Tedavi alan	85.5	12.193	61.602	109,398	
Evre C	Tedavi almayan	40.2	23.829	0.000	86.906	0.62
	Tedavi alan	17.5	6.166	5.414	29.586	
Evre D	Tedavi almayan	7.0	1.449	4.159	9.841	0.21
	Tedavi alan	26.1	13.052	0.518	51.682	

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

Kaplan Meier sağkalım analizi Long Rank (Mantel-Cox) ikili karşılaştırma testi
 $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi

Barcelona Clinic Liver Cancer evreleme sistemine göre her bir evredeki hastayı tedavi alıp almama durumlarına göre değerlendirerek sağkalım analizi yapıldığında evre A ve B’li hastalarda tedavi uygulanmasının sağkalımı olumlu etkilediği (evre A için $p=0.004$, evre B için $p<0.001$), evre C ve D içinse sağkalıma etkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (evre C için $p=0.62$, evre D için $p=0.21$). Her bir evre için Kaplan Meier sağkalım analiz eğrileri Şekil 10’da görülmektedir. Her bir evre için tedavi alan ve almayan hastalarda ortalama sağkalım süreleri Tablo 13’te gösterilmiştir.

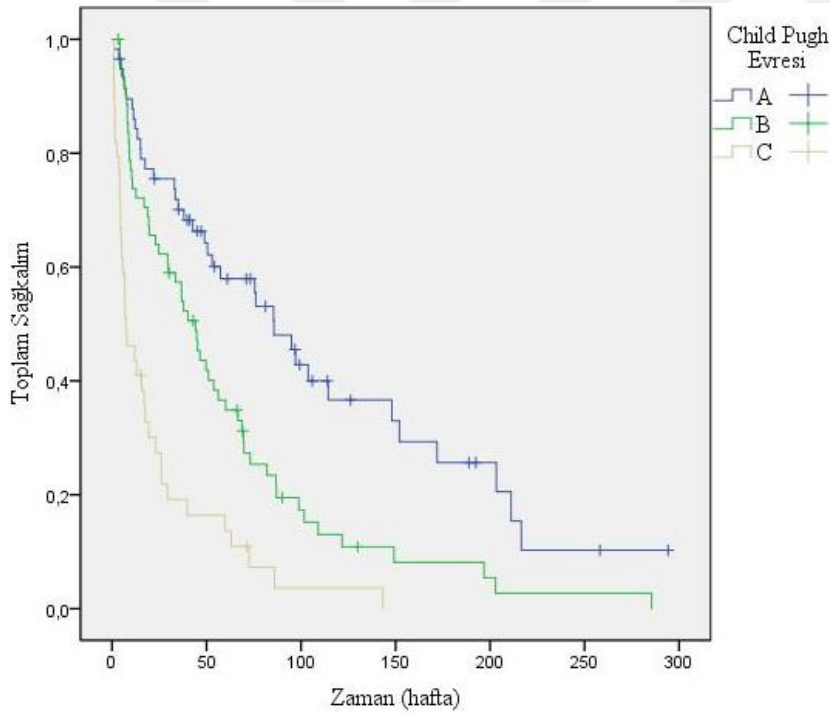


Şekil 10. Her bir evreye göre tedavi ve Kaplan Meier sağkalım analiz eğrisi

Hastalara HSK tanısı konulduğu sırada hesaplanan CTP durumları ile ortalama sağkalım değerleri incelendiğinde başlangıç CTP evresinin sağkalımla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Tanı anında child A hastalarda ortalama sağkalım süresi 85.7 hafta iken, child B ve C hastalarda bu süre sırasıyla 44.2 ve 7.4 hafta bulunmuştur ($p<0.001$). CTP sınıflamasına göre hastaların ortalama ve ortalama yaşam süreleri Tablo 14’te Kaplan Meier sağkalım eğrisi ise Şekil 11’de gösterilmiştir. Child A, B ve C’de 1 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %60, 38 ve 14 olarak bulundu.

Tablo 14. Child sınıflamasına göre hastaların ortalama ve ortanca yaşam süreleri

Child Pugh Evresi	Ortalama				Ortanca			
	Tahmini sağkalım (hafta)	Standart hata	95% Güven aralığı		Tahmini sağkalım (hafta)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst Sınır
A	109.971	14.193	82.154	137.789	85.700	12.260	61.671	109.729
B	59.779	8.580	42.962	76.597	44.200	5.242	33.925	54.475
C	23.004	5.469	12.284	33.724	7.400	3.278	.976	13.824



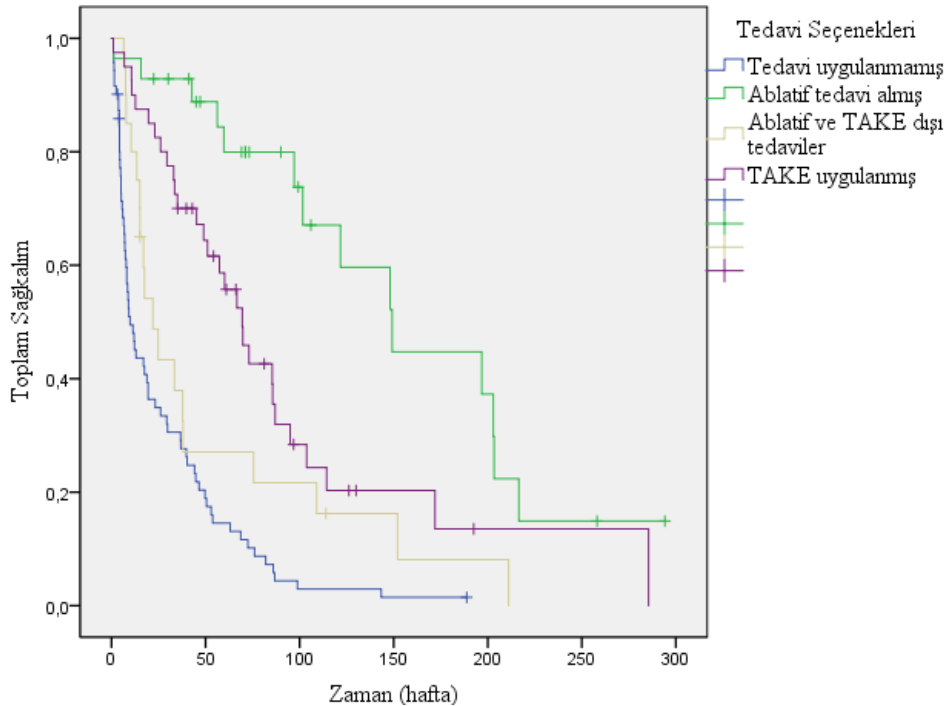
Şekil 11. Child sınıflamasına göre hastaların ortalama ve ortanca yaşam süreleri ve Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Hepatoselüler kanser tedavisinde küratif tedaviler arasında sayılan ablatif tedaviler (RFA ya da alkol injeksiyonu) ile TAKE ve sistemik diğer tedavilerin sağ kalıma etkisi karşılaştırıldığında ablatif tedavilerin sağ kalıma etkisinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde olumlu olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Hiç tedavi uygulanmamış hastalarda 1 yıllık sağkalım

oranı %16, TAKE uygulanan hastalarda bu oran %61, ablatif tedavi uygulananlarda ise %84 bulundu. Tedavi tipine göre ortalama ve ortanca sağkalım süreleri Tablo 15'te ve Kaplan Meier sağkalım eğrisi Şekil 12'de gösterilmiştir.

Tablo 15. Tedavi tipine göre ortalama ve ortanca sağkalım süreleri

Tedavi seçenekleri	Ortalama				Ortanca			
	Tahmini sağkalım (hafta)	Standart hata	%95 Güven aralığı		Tahmini sağkalım (hafta)	Standart hata	%95 Güven aralığı	
			Alt sınır	Üst sınır			Alt sınır	Üst sınır
Tedavi uygulanmamış	27.5	4.2	19.2	35.8	9.8	2.3	5.2	14.3
Ablatif tedavi almış	156.4	19.5	118	194.8	149.2	23.5	103	195.3
Ablatif ve TAKE dışı tedaviler	53.6	15	24.2	83	22	5.4	11.2	32.7
TAKE uygulanmış	94.3	16.1	62.6	126	69.5	8.3	53.2	85.7
Genel	67.8	6.6	54.7	80.9	38	7.1	24	51.9

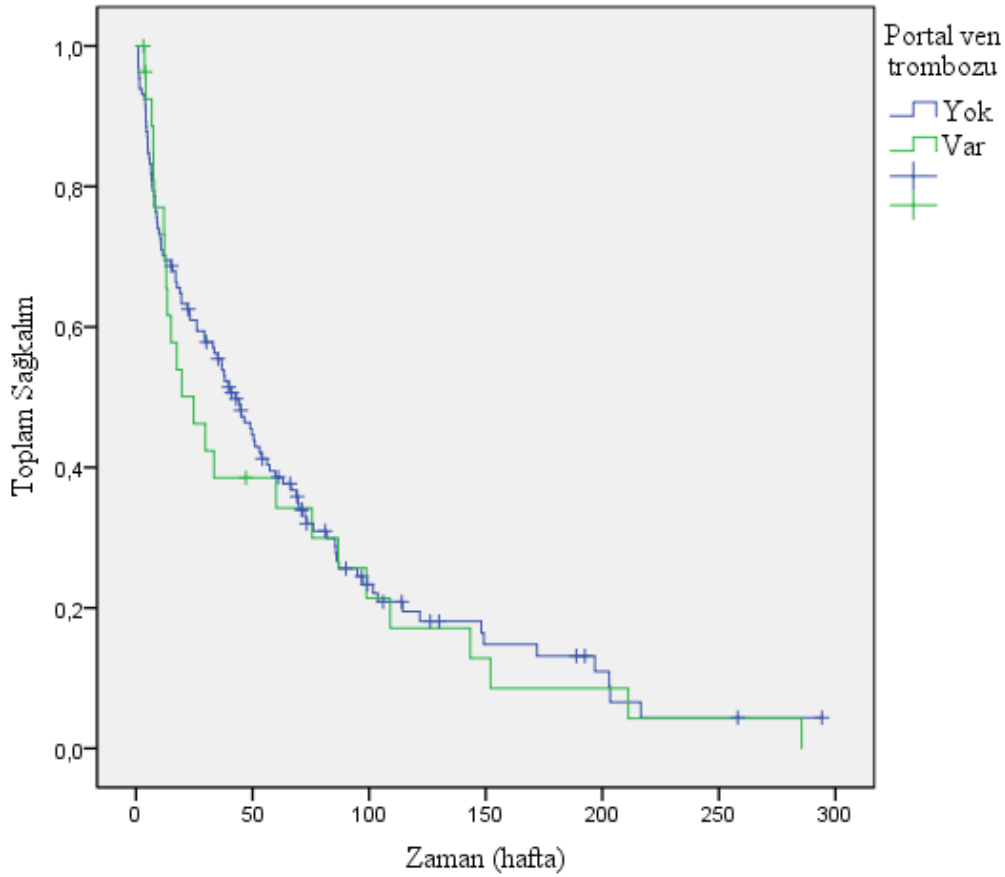


TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

Şekil 12. Tedavi tipine göre ortalama ve ortanca sağkalım süreleri ve Kaplan Meier sağkalım eğrisi

Hepatoselüler kanserli olgulardan 4'ü transplantasyon yapılan bir merkeze yönlendirilerek ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Bu hastalardan 2'si izlem süresinde kaybedilmiştir. Toplam 15 hastaya sorafenib tedavisi uygulanmış ve izlemde bu hastalardan 13'ü kaybedilmiştir.

Hepatoselüler kanserli olgularımızda PVT'nin sürviye olumsuz etkisi gözlenmemiştir. PVT'li olgularda ortalama sağkalım süresi 42.7 hafta ve 1 yıllık sağkalım oranı %43 iken, PVT olmayan olgularda ortalama sağkalım 24.8 hafta ve 1 yıllık sağ kalım %34 bulunmuştur (p=0.63). PVT olan ve olmayan olgularda Kaplan Meier sağkalım eğrisi Şekil 13'te gösterilmiştir.



Şekil 13. Portal ven trombozu olan ve olmayan olgularda Kaplan Meier sağkalım eğrisi

TARTIŞMA

Hepatosellüler kanser en sık görülen primer karaciğer kanseri olup erkeklerde kadınlardan daha fazla görülmektedir. Erkeklerde kadınlardan 2.1-5.7 kez daha sıktır (ortalama 3.7:1) (1). En sık tanı alan kanserler arasında erkeklerde dünya genelinde beşinci, az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı; kadınlarda ise dünya genelinde dokuzuncu, az gelişmiş ülkelerde altıncı sıradadır. Kansere bağlı ölüm nedenleri arasında erkeklerde dünya genelinde ve az gelişmiş ülkelerde ikinci, gelişmiş ülkelerde altıncı sırada; kadınlarda ise dünya genelinde altıncı, az gelişmiş ülkelerde beşinci, gelişmiş ülkelerde ise yedinci sırada yer almaktadır. Yılda 782500 yeni olgu ve 745500 ölüm görülmektedir (2).

Hepatosellüler kanser sıklığı Asya'nın doğu ve güneydoğusunda, Kuzey ve Batı Afrika'da en yüksek; Asya'nın güneyinde ve ortasında, Kuzey/orta ve Doğu Avrupa'da en düşüktür. Çin tek başına total vaka sayısının ve ölümlerin %50'sini oluşturmaktadır (16). HSK sıklığı Okyanusya, Batı Avrupa ve Kuzey Amerika gibi düşük riskli ülkelerde artmıştır. Birleşmiş Devletler'de HSK sıklığı 1975 ve 2011 yılları arasında 100 binde 2.6'dan 8.6'ya yükselmiştir (17). Bu artış intravenöz ilaç bağımlılarında ilaç enjeksiyonuna bağlı HCV enfeksiyon artışına ya da obezite ve DM prevalansındaki artışa bağlanabilir (26,109). Buna karşılık Çin ve Japonya'yı içeren yüksek riskli bölgelerde HSK sıklığı azalmıştır. Bunun sebebi büyük olasılıkla hijyen ve sanitasyondaki iyileşme ile birlikte Çin'de HBV ve Japonya'da HCV enfeksiyonundaki azalmadır (18). Tayvan'da 1984 yılında başlayan evrensel çocukluk çağı HBV aşılmasının sonucu olarak genç ve genç erişkinler arasında HSK insidansında %80'den fazla düşüş rapor edilmiştir (19).

Hepatosellüler kanser insidansında ırksal ve etnik farklılıklar tespit edilmiştir. İnsidans Asyalılar arasında en yüksektir, beyaz Hispaniklerin neredeyse 2 katıdır (yılda 100 binde 11'e karşı 6.8) ve Kafkas ırkından 4 kat daha yüksektir (yılda 100 binde 2.6). ABD'de yapılan başka bir veritabanı analizinde insidans Asya'da 100 binde 7.8; Pasifik Adaları, Siyahlar, yerli Amerikalı'larda 100 binde 4.2; Alaska yerlilerinde 100 binde 3.2 ve beyazlarda 100 binde 2.6'dır (20).

Dünya genelindeki HSK dağılımına bakıldığında neredeyse bütün polpülasyonlarda erkek oranı kadınlardan daha yüksektir.

Ülkemizde Alanlı ve ark. (110) yaptığı klinik bir çalışmada 213 hastadan 172 tanesi erkek (% 80.8) olarak kaydedilmiştir. Arhan ve ark. (111) yaptığı diğer bir çalışmada 98 HSK tanılı hastanın 86'sı (%87.8) erkek, 12'si (%12.2) kadın olarak bulunmuştur. Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çok merkezli bir çalışmada 221 HSK tanılı hastanın 170'i erkek (%76.9) , 51'i kadın (%22.3). Uzunalimoğlu ve ark. (5) tarafından yapılan çok merkezli başka bir çalışmada ise 207 HSK tanılı hastanın 163'ü erkek, 44'ü kadın (erkek/kadın:3.7) olarak saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda hastaların 137'si erkek (%86.2), 22'si kadındı (%13.8). Erkek/kadın oranı:6.2'dir. HSK'nın erkeklerde daha sık görülmesinin nedeni androjen reseptörleri, erkeklerdeki demir yükünün daha yüksek olması, viral hepatit ve alkolik sirozun erkeklerde daha fazla görülmesi olabilir (113).

Yaş ortalaması bölgelere, cinsiyete ve etiyojolojiye göre değişmektedir. Yaş ilerledikçe HSK gelişme riski artmaktadır. Asya ve Batı Avrupa'da yapılan çeşitli geniş çalışmalarda yaş 50-60 arasında rapor edilmiştir (21). Sahraaltı Afrika'da ise ortalama yaş 33'e düşmektedir (22). Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada ortalama yaş 60 yıl (dağılım 18-95), Arhan ve ark. (111) yaptığı çalışmada ortalama yaş 60,6±9,6 yıl (dağılım 39-83 yaş), Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada 62±11.3 yıl (dağılım 15-84), Uzunalimoğlu ve ark. (5) yaptığı çalışmada ise yaş ortalaması 57 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda yaş ortalaması 62.7±10.34 yıl minimum yaş 24, maksimum yaş 90 olarak saptanmıştır. Sonuç literatürdeki çalışmalarla benzer bulunmuştur.

Hepatosellüler kanser etiyojijisi multifaktöriyeldir ve bölgelere göre değişir (114). HBV enfeksiyonu HSK'nın en sık nedenidir. HBV ve HCV ile ilişkili kanser vakaları az gelişmiş ülkelerde %32, daha gelişmiş ülkelerde %19 oranındadır (23). Bununla birlikte ABD'de en sık görülen risk faktörleri HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı ve nonalkolik yağlı

karaciğer hastalığıdır (28). Obezite, tip 2 DM, ağır alkol tüketimi ile ilişkili siroz, NAYKH (obezite ile ilişkili) ve sigara kullanımı batılı ülkelerde daha yaygın olan diğer risk faktörleridir (25,26).

Hepatit B Türkiye’de endemiktir ve hepatit taşıyıcılığı oranı %5-10’dur. Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre HSK insidansı %0.83’tür (5).

Temel ve ark. (115) yaptığı 69 hastanın incelendiği bir çalışmada etiyolojide 34 (%49.3) hastada HBV, 28 (%40.6) hastada HCV, 6 (%8.7) hastada alkol saptanmıştır.

Arhan ve ark. (111) yaptığı 98 HSK tanılı hastanın incelendiği çalışmada tüm vakaların %63.3’ünde (n:62) HBV, %22.5’inde (n:22) HCV ve %5.1’inde (n:5) alkol kullanımı saptanmıştır. Hastaların %5.1’inde (n:5) ise kronik karaciğer hastalığı etiyolojisi bulunamamış, olguların 2’sinde (%2) HBV+HCV, 2’sinde de (%2) HBV+HDV birlikteliği saptanmıştır.

Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı 221 HSK tanılı hastanın incelendiği çalışmada etiyolojide %44.4 (n:98) (bu hastaların 5 tanesinde alkol kullanımı, 2 tanesinde HDV mevcut), %21.3 HCV (n:47) (bu hastaların 5 tanesinde alkol kullanımı mevcut), %5 HBV+HCV (n:11), %5.9 kronik alkol kullanımı (n:13), %4.1 kriptojenik siroz (n:9), %19.5’inde etiyolojide bir neden tanımlanamamıştır (n:43).

Uzunalimoğlu ve ark. (5) yaptığı 207 HSK tanılı hastanın incelendiği çalışmada 116 (%56) hastada HBV, 48 (%23.2) hastada HCV, 33 (%15.9) hastada 15 yıldan fazla alkol kullanımı mevcutken, 30 (%14.5) hastada etyolojik neden saptanamamıştır. Bu 30 hastanın birinde şüpheli hemokromatozis, birinde ise uzun süre aflotoksin maruziyeti saptanmıştır. Yine bu çalışmada Türkiye’nin güney ve güneydoğusunda viral hepatitlerin daha ön planda olduğu, ülkenin batısına doğru gidildikçe viral hepatitlerin sıklığının azalıp alkolün rolünün arttığı görülmektedir. Ülkenin batısında %33.3 HBV, %37 HCV, %31.5 alkol; İç Anadolu’da %62.4 HBV, %24.7 HCV, %8.3 alkol; güney ve güneydoğuda %66.2 HBV, %10.3 HCV, %13.2 hastada alkol saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda HSK etiyolojisinde birinci sırayı %62.3 (99 hasta) ile HBV enfeksiyonu almaktadır. Çalışmamızdaki diğer etyolojik faktörler sıklık sırasına göre %9.4 HCV (n:15), %9.4 alkol (n:15), %4.4 HBV+alkol (n:7), %1.3 NAYKH (n:2), %1.9 HBV+HCV (n:3), %1.3 HBV+HDV (n:2), %0.6 Budd chiari sendromu (n:1), %0.6

alkol+hemakromatozis (n:1), %0.6 alkol+HCV'dir (n:1). 13 hastada ise etiyolojik neden saptanamamıştır (%8.2).

Hepatosellüler kanserli hastalarda PVT oldukça sıktır ve %11 ile 42 arasında gözlemlendiği rapor edilmiştir (116-119). HSK'li olgularda PVT vasküler bölgede neoplastik invazyonun bir göstergesidir (120) ve kötü prognozla ilişkilidir (121). PVT olan HSK hastalarında sağkalım daha kötüdür. PVT olan tedavi edilmemiş HSK hastalarında ortalama sağkalım 2.7 ay, PVT olmayanlarda 24.4 ay olarak rapor edilmiştir (122,123).

Bir meta-analizde 20 randomize kontrollü çalışmada HSK hastalarında PVT oranları bildirilmiş ve çalışmalarda %0 ile 65 arasında değişen oldukça farklı oranlar saptanmıştır (124). Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada %21.1 (n:45) hastada PVT saptanmıştır. Arhan ve ark. (111) yaptığı çalışmada hastaların %8.2'sinde (n:8) PVT saptanmıştır. Çalışmamızdaki HSK tanılı hastaların 28'inde PVT (%17.6) vardı. Bizim çalışmamızda HSK olgularımızda PVT'nin sağkalıma olumsuz etkisi gözlenmemiştir. PVT'li olgularda ortalama sağkalım süresi 42.7 hafta ve 1 yıllık sağkalım oranı %43 iken, PVT olmayan olgularda ortalama sağkalım 24.8 hafta ve 1 yıllık sağ kalım %34 bulunmuştur (p=0.63).

Hepatosellüler kanserde lezyonun boyutu ve sayısı, evreleme ve tedavi seçimi için önemlidir. Ayrıca lezyon sayısının prognozla ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bir çalışmada multiple lezyonlar ve >3 cm lezyonların kötü prognozla ilişkili olduğu bulunmuştur (125). Bir meta-analizde 13 randomize kontrorollü çalışmada tanı anındaki tümör paterni hakkında bilgi mevcut olup soliter tümör oranının %0 ile 57 arasında değiştiği bildirilmiştir (124). Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada %69.2'sinde (n:153) tek nodül, %29.8'inde (n:55) multiple nodül, %1'inde (n:2) diffüz tutulum mevcuttu. Arhan ve ark. (111) yaptığı çalışmada hastaların %54.1'inde (n:53) tek lezyon, %21.4'ünde (n:21) 2 lezyon ve %12.2'sinde (n:12) üç lezyon tespit edilirken, %9.2'sinde (n:9) 4'ten fazla lezyon ve %3'ünde (n:3) diffüz tip tutulum mevcuttu. Bizim çalışmamızda ise HSK tanılı hastaların %35.8'inde (n:57) tek lezyon, %11.9'unda (n:21) 2 lezyon, %7.5'inde (n:12) 3 lezyon, %34.6'sında (n:55) 4 lezyon ve %1.9'unda (n:3) 4'ten fazla lezyon saptanmıştır. 13 hastada (%8.2) ise lezyonların sayısı hakkında bilgiye ulaşılamamıştır.

Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada hastaların %63.8'inde (n:141) tanı biyopsi ile, %36.2'sinin (n:80) tanısı görüntüleme ile koyulmuştur. Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada benzer şekilde hastaların %63.8'inin (n:136) tanısı biyopsi, %36.2'sinin

(n:77) tanısı klinik olarak koyulmuştur. Çalışmamızdaki hastaların 67'sine (%42.1) biyopsi ile HSK tanısı koyulurken, 92 (%57.9) hastanın tanısı klinik ve radyolojik olarak koyulmuştur.

Bir metaanalizde asit gelişimi %8 ile 63 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (124). Bizim çalışmamızdaki 114 hastada asit gelişirken (%69.6), 49 hastada asit saptanmamıştır (%29.9). 1 hastada ise asit gelişimi hakkında net bilgiye ulaşılamamıştır (%0.6).

Çeşitli çalışmalarda bir yıllık sağkalım oranlarının %0 ile 75, iki yıllık sağkalım oranlarının %0 ile 50 arasında değiştiği gösterilmiştir (124). Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada ortalama takip süresi 10.3 ay, ortanca genel sağkalım 5.5 ay (3.5-7.5, %95 güven aralığı) olarak bulunmuştur. Tüm hasta grubunda bir yıl yaşama oranı %33.1 ve iki yıl yaşama oranı %23.2 saptanmıştır. Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada genel sağkalım 14 ay olarak bulunmuştur. Kadın hastaların erkek hastalara göre sağkalımlarının daha uzun olduğu bulunmuştur (17.6'ya karşı 11.6 ay, p=0.05).

Çalışmamıza alınan toplam 159 hastanın ortanca takip süresi 35.2 (dağılım:1-294 hafta) haftaydı. Takip süresinde 129 hastada ölümün gerçekleştiği, 30 hastanın ise yaşamaya devam ettiği görüldü. Tüm hastaların toplam sağkalım analizi yapıldığında ortanca sağkalım süresi 38 (24-52, %95 güven aralığı) hafta bulundu. Tüm hastalar toplu olarak değerlendirildiğinde bir yıllık sağkalım oranı % 42, iki yıllık sağkalım oranı ise %21 olarak bulundu.

Kadın hastalarda ortanca yaşam süresi 35 hafta, erkek hastalarda ise 39.8 hafta bulundu. Kadın ve erkek cinsiyetin yaşam süresine etkisi olmadığı gözlemlendi (p=0.9).

Child-Pugh sınıflaması sağkalım üzerine etkili bağımsız bir prognostik faktördür. Child A hastalarda sağkalım önemli ölçüde daha uzundur (126,127). Türkiye'de yapılan çalışmalarda sirotik hastaların CTP skoruna göre dağılımına bakıldığında Temel ve ark. (115) yaptığı çalışmada 18 hasta (%41.9) Child A, 12 hasta (%27.9) Child B, 13 hasta (%30.2) Child C; Arhan ve ark. (111) yaptığı çalışmada 28 hasta (%33.3) Child A, 32 hasta (%39.5) Child B, 23 hasta (%27.2) Child C; Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada 55 hasta (%25.9) Child A, 146 hasta (%68.4) Child B, 55 hasta (%29.9) Child C; Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada 49 hasta (%29.8) Child A, 41 hasta (%25) Child B, 74 hasta (%45.2) Child C idi.

Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada ortanca genel sağkalım süresi Child A, B ve C’de sırasıyla 8 (4.1-11.9), 3 (2.2-3.8) ve 1 (0.1-3) ay olarak bulunmuştur. CTP skorunun genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi olduğu görülmüştür. Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada Child A hastaların sağkalımı B ve C’ye göre daha uzun bulunmuştur (ortanca genel sağkalım sırasıyla 26.8, 15.8 ve 8 ay; p=0.04).

Bizim çalışmamızdaki olguların tanı sırasındaki CTP skoruna bakıldığında 58 hasta (%36.5) Child A, 62 hasta (%39) Child B, 39 hasta (%24.5) Child C idi. Hastalara HSK tanısı konulduğu sırada hesaplanan CTP durumları ile ortanca sağkalım değerleri incelendiğinde başlangıç CTP evresinin sağkalımla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Tanı anında Child A hastalarda ortanca sağkalım süresi 85.7 hafta iken, Child B ve C hastalarda bu süre sırasıyla 44.2 ve 7.4 hafta bulunmuştur (p<0.001). Child A, B ve C’de 1 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %60, 38 ve 14 olarak bulundu.

Hepatosellüler kanserli hastalarda tümör yükü, karaciğer rezervini gösteren CTP skoru ve hastaların performans durumu tedavinin sonucunu etkilemektedir (128). Sadece BCLC evreleme sisteminde bu üç değişken birlikte yer almaktadır (129). Tümörün evresi prognoz ve tedavi seçiminde önemlidir (130). BCLC evrelemesini baz alan Avrupa Karaciğer Araştırma Birliği (EASL) ve Amerika Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği (AASLD) kılavuzlarına göre sadece erken evre HSK’de karaciğer rezeksiyonu yapılabileceği belirtilmiştir (15). Bununla birlikte yeni konferanslar tümör lokalizasyonu ve karaciğer fonksiyonları izin veriyorsa tümör boyutunun karaciğer rezeksiyonu için seçim kriteri olarak kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir. Bu nedenle tek büyük HSK’sı olan hastalarda da karaciğer rezeksiyonu düşünülebilir (131,132). Yine de tek büyük nodül, multinodüler ve makrovasküler invazyon varlığında ilk basamak tedavi olarak düşünülmemelidir (133,134). Evre A hastalarda karaciğer rezeksiyonu, transplantasyon ya da ablasyon ile 5 yıllık yaşam beklentileri %50-75 arasındadır. Evre 0’da 5 yıllık yaşam beklentisi neredeyse %100’dür. Evre B tedavisiz 3 yıllık sağkalım %50’dir. Bunlar TAKE için uygun adaylardır. Evre C’de 1 yıllık yaşam beklentisi %50 olup, bu grup sorafenibe adaydır. Fiziksel kapasiteyi bozan tümör yayılımı olan, majör karaciğer fonksiyon bozukluğu (Child C) olan hastalar evre D olarak kabul edilir ve ortalama yaşam süreleri 3 aydan azdır (15).

Barcelona Clinic Liver Cancer evreleme sistemine göre evre 0 ya da A’da karaciğer transplantasyonu, cerrahi ya da perkütan ablasyon gibi küratif tedavi yöntemleri olmasına rağmen tanı sırasında çoğu hasta B (yaklaşık %70), C (yaklaşık %50) ya da D (yaklaşık %20)

evresindedir (87,135,136). Evre B ve bazı evre C hastalarda TAKE tek seçenek olarak önerilmektedir (15). Bir metaanalizde BCLC evrelerine göre 1 yıllık sağkalım evre B'de %49.6 (32-75, %3-75, %95 güven aralığı), evre C'de %25 (14-40, %3-63, %95 güven aralığı), evre D'de %11 (4.7-22, %0-57, %95 güven aralığı) olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada evre B ya da C hastaların 1 yıllık sağkalımı evre D'den daha uzun bulunmuştur (124).

Hastaları BCLC evreleme sitemine göre sağkalım açısından incelediğimizde evre A olan 42 (%26.4) hastada ortalama sağkalım süresi 75.5 (49-102, %95 güven aralığı) hafta bulundu. Bu hastalarda bir yıllık sağkalım oranı %62, iki yıllık sağkalım oranı ise %37 bulundu. 60 (%37.7) evre B hastasında ortalama sağkalım süresi 50.5 (29-72, %95 güven aralığı) haftaydı. Bu hastaların 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları ise sırasıyla %47 ve %22 bulundu. Hastalardan 17'si (%10.7) evre C idi. Bu hastalarda ortalama sağkalım süresi 23 (5-13, %95 güven aralığı) haftaydı. Bu hastalarda 1 ve 2 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %24 ve %12 olarak bulundu. 40 (%25.2) evre D hastada ortalama yaşam süresi 7.8 (0.3-15) haftaydı. Tüm HSK tanıli hastalar bir arada değerlendirildiğinde evreye göre sağkalım süreleri istatistiksel olarak birbirinden farklı bulundu ($p<0.001$).

Her bir evredeki ortalama sağkalım sürelerinin diğer evrelerden istatistiki olarak farklı olup olmadığı değerlendirildiğinde evre A hastaların ortalama sağkalım sürelerinin diğer tüm evrelerdeki hastalardan uzun olduğu görüldü. Aynı şekilde evre D hastalarının ortalama sağkalım süreleri diğer tüm evrelerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha kısaydı. Evre B ve C hastalarındaki ortalama yaşam süreleri arasında ise istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı.

Alanlı ve ark. (110) yaptığı çalışmada hastaların %34.7'si tedavisiz izlenmiş, %41.5'i KT almış, %15'ine lokal tedavi, %8.8'ine de cerrahi yapılmıştır. Ortalama genel sağkalım (ay olarak) ve 1 yıllık sağkalım oranları tedavisiz izlenen, KT, lokal tedavi ve cerrahi yapılan grupta sırasıyla 3 (1.4-4.5)/%33.5, 4.6 (3.3-5.8)/%19.2, 13 (1-59)/%55.7 ve 32 (1-68)/%62.5 olarak bulunmuştur. Cerrahi ve lokal tedavi alan grupta sağkalım diğer gruplara göre anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Alacacioğlu ve ark. (112) yaptığı çalışmada 79 hasta (%35.7) hiç tedavi almamış, 31 hasta (%14) cerrahi (rezeksiyon ya da karaciğer nakli), 111 hasta (%50.2) ise palyatif (TAKE, RFA, perkütan alkol enjeksiyonu, kemo/hormonoterapi) tedavi almıştır. Herhangi bir tedaviyi alan hastaların sağkalımları hiç tedavi almayan hastalardan daha uzun bulunmuştur (ortalama genel sağkalım sırasıyla 23.8'e karşı 3.3 ay; $p<0.0001$). Cerrahi

uygulanan grup diğer tedavileri alan hastalarla karşılaştırıldığında sağkalım daha uzun bulunmuştur ($p<0.0001$).

Bizim çalışmamızda girişimsel ya da girişimsel olmayan herhangi bir tedavi uygulanan ya da hiç tedavi uygulanmamış hastalar değerlendirildiğinde herhangi bir tedavi uygulanmamış olan hastalarda ortalama sağkalım süresi 11.4 (6.8-16, %95 güven aralığı) hafta iken tedavi uygulanan hastalarda ortalama sağkalım süresi ise 85.5 (61-110, %95 güven aralığı) hafta olarak bulundu ($p<0.001$). Tedavi uygulanan hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %63, uygulanmayanlarda ise %16 idi.

Barcelona Clinic Liver Cancer evreleme sitemine göre herbir evredeki hastayı tedavi alıp almama durumlarına göre değerlendirerek sağkalım analizi yapıldığında evre A ve B'li hastalarda tedavi uygulanmasının sağkalımı olumlu etkilediği (evre A için $p=0.004$, evre B için $p<0.001$) evre C ve D içinse sağkalıma etkisinin istatistiksel anlamlı olmadığı görüldü (evre C için $p=0.62$, evre D için $p=0.21$).

Hepatoselüler kanser tedavisinde küratif tedaviler arasında sayılan ablatif tedaviler (RFA ya da alkol injeksiyonu) ile TAKE ve sistemik diğer tedavilerin sağ kalıma etkisi karşılaştırıldığında ablatif tedavilerin sağ kalıma etkisinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde olumlu olduğu gözlemlendi ($p<0.001$). Hiç tedavi uygulanmamış hastalarda 1 yıllık sağkalım oranı %16, TAKE uygulanan hastalarda bu oran %61, ablatif tedavi uygulananlarda ise %84 bulundu.

Hepatoselüler kanserli olgulardan 4'ü transplantasyon yapılan bir merkeze yönlendirilerek ortotopik karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Bu hastalardan 2'si izlem süresinde kaybedilmiştir.

Toplam 15 hastaya sorafenib tedavisi uygulanmış ve izlemde bu hastalardan 13'ü kaybedilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışma ile bölgemizde hepatoselüler kanserin en sık nedeninin HBV ve HCV enfeksiyonu olduğu, tanı sırasındaki siroz evresi ve tümör evresinin sağkalımı etkileyen en önemli faktör olduğu ve ablatif tedavilerin sağkalıma önemli etkilerinin olduğu ortaya çıkarılmıştır.

Tekrar belirtmek gerekir ki hastaların erken evrede tanı alması küratif tedavi seçeneklerinin uygulanabilmesi ve sağkalım açısından önemlidir. Bu da özellikle riskli

gruptaki hastaların tarama programına alınmasıyla mümkündür. Böylece HSK'ya bağı mortalite, morbidite ve maliyetin azalacağını düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

Sonuç olarak çalışmamızda;

1. Hepatosellüler kanser sıklığı erkeklerde kadınlardan 6.2 kat daha fazla bulundu.
2. Etiyolojide viral faktörler ön planda olup bunu etanol kullanımı takip etmektedir.
3. BCLC evresi sağkalım süresini etkilemektedir. Hastaların evrelere göre sağkalım süreleri istatistiksel anlamlı olarak birbirinden farklı bulundu. Evre A ve B'li hastalarda tedavi uygulanmasının sağkalımı istatistiksel anlamlı olarak olumlu etkilediği görüldü.
4. Başlangıç CTP evresinin sağkalımla ilişkisinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulundu.
5. Tedavi alanlarda ortalama sağkalım süresi istatistiki anlamlı olarak daha uzundur
6. Ablatif tedavileri alanların sağkalım süresi TAKE ve diğer sistemik tedavileri alanlardan istatistiksel anlamlı olarak daha uzun bulundu.

ÖZET

Bu çalışmada Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde takip edilen hepatoselüler kanserli hastaların etiyolojik, demografik, klinik, radyolojik ve biyokimyasal özelliklerini inceleyerek yaşam süresine etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda takipli olan ve 2006-2015 yılları arasında histopatolojik ve/veya radyolojik kriterlerle hepatoselüler kanser tanısı almış olan 159 hasta retrospektif olarak incelendi.

Hastaların %86.2'si erkek, %13.8'si kadın, yaş ortalaması 62,7±10,34 (24-90) yılı. Etiyolojide %62.3 ile hepatit B virüs en sık izlenirken, %9.4 ile hepatit C virüs ve alkol diğer en sık etkenler olarak bulundu. Hastaların %42.1'ine biyopsi ile diğer hastalara radyolojik kriterlerle tanı konulduğu görüldü. Hastaların %35.8'inde tek, %11.9'unda iki, %7.5'inde üç, %34.6'sında dört kitle, %1.9'unda dörtten fazla kitle saptandı. Kitle hastaların %55.3'ünde sağ, %7.5'inde sol, %33.9'unda sağ+sol lobda yerleşmekteydi. Barselona evresine göre hastaların %26.4'ü A, %37.7'si B, %10.7'si C, %25.2'si D evresindeydi. Tanı sırasında hastaların %36.5'i child A (%36.5), %39'u child B, %24.5'i child C'ydi.

Hastaların ortanca takip süresi 35.2 hafta, sağkalım süresi 38 (24-52, %95 güven aralığı) hafta, bir yıllık sağkalım oranı % 42, iki yıllık sağkalım oranı %21 saptandı. Tanı anında Barselona Klinik Kanser Evreleme sistemine göre Evre D hastalarda, Child Turcotte Pugh skorlamasında Child C hastalarda sağkalım süreleri daha düşük bulundu. Ablatif tedavi uygulanan hastalarda ortanca yaşam süresi 149, hiç tedavi uygulanmayanlarda 9.8 haftaydı.

Sonuç olarak; bu çalışma ile bölgemizde hepatosellüler kanserin en sık nedeninin hepatit B virüs ve hepatit C virüs infeksiyonu olduğu, tanı sırasındaki siroz evresi ve tümör evresinin sağkalımı etkileyen en önemli faktör olduğu ve ablatif tedavilerin sağkalıma önemli etkilerinin olduğu ortaya ıkarılmıştır.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler kanser, etiyoloji, sağkalım



RETROSPECTIVE EVALUATION OF PATIENTS WITH HEPATOCELLULAR CANCER

SUMMARY

In this study, we aimed to assess the factors on survival of patients with hepatocellular cancer who have been treated and followed up in Trakya University Faculty of Medicine by evaluating their etiology, demographical, clinical, radiological and biochemical features. 159 patients with hepatocellular cancer diagnosed according to histopathological and/or radiological criteria in Trakya University Faculty of Medicine Department of Gastroenterology between 2006-2015 were enrolled in our study in a retrospective manner.

86.2% of patients were male, while 13.8% were female. Mean age was $62,7\pm 10,34$ (24-90) years. Hepatitis B virus infections was observed to be the major etiological factor (62.3%) while hepatitis C infection and alcohol were observed in 9.4% patients. 42.1% of the patients were diagnosed by histopathological evaluation, while the remaining were diagnosed by radiological criteria. 35.8% of the patients showed single, 11.9% showed two, 7.5% showed three, 34.6% showed four and 1.9% of the patients showed more than four mass lesions. The mass was observed to be located on the right lobe of the liver in 55.3% of the patients while on the left lobe in 7.5% and on both lobes in 33.9% of the patients. According to Barcelona staging system, 26.4% of the patients were Stage A while 37.7% were stage B,

10.7% were stage C and 25.2% were stage D. At the time of diagnosis, 36.5% of the patients had Child A, 39% had Child B and 24.5% had Child C cirrhosis.

Mean follow-up was 35.2 weeks and mean survival was 38 weeks (24-52, 95% confidence interval). 1 year survival was 42% and 2 years survival was 21%. Barcelona Clinical Cancer Stage D and Child Turcotte Pugh C patients showed significantly shorter survival periods. Mean survival of patients who have underwent ablative treatment was 149 weeks while in patients who have not received treatment, mean survival was 9.8 weeks.

In conclusion, we have observed that HBV and HCV infections are the leading factors of HCC, the stage of cirrhosis and tumor at the time of diagnosis are the most important prognostic factors and ablative treatments show dramatic effects on survival.

Key words: Hepatocellular cancer, etiology, survival

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69-90.
2. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87-108.
3. Dhanasekaran R, Limaye A, Cabrera R. Hepatocellular carcinoma: current trends in worldwide epidemiology, risk factors, diagnosis, and therapeutics. *Hepat Med* 2012;4:19-37 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3846594>
4. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61(10):1942-56.
5. Uzunalimoğlu Ö, Yurdaydin C, Çetinkaya H, Bozkaya H, Şahin T, Çolakoğlu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46(5):1022-8.
6. Yu JS, Kim KW, Kim EK, Lee JT, Yoo HS. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1999;173(3):597-604.
7. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. *Arch Surg* 1999;134(9):984-92.
8. Mueller GC, Hussain HK, Carlos RC, Nghiem HV, Francis IR. Effectiveness of MR imaging in characterizing small hepatic lesions: routine versus expert interpretation. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180(3):673-80.

9. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008;48(2):200-7.
10. Levy I, Greig PD, Gallinger S, Langer B, Sherman M, BEh R. Resection of hepatocellular carcinoma without preoperative tumor biopsy. *Ann Surg* 2001;234(2):206-9.
11. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society* 2004;10(2 Suppl 1):S3-8.
12. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quintó L, Martínez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002;36(4):986-92.
13. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003;38(4):1034-42.
14. Tabrizian P, Roayaie S, Schwartz ME. Current management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014;20(30):10223-37.
15. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-2.
16. London WT MKLcISD, Fraumeni J Jr, eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006:763-786.
17. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2014 http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011.
18. Center MM, Jemal A. International trends in liver cancer incidence rates. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2011;20(11):2362-8.
19. Chiang CJ, Yang YW, You SL, Lai MS, Chen CJ. Thirty-year outcomes of the national hepatitis B immunization program in Taiwan. *Jama* 2013;310(9):974-6.
20. Centers for Disease C, Prevention. Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. *MMWR Morbidity and mortality weekly report* 2010;59(17):517-20.
21. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet* 1981;2(8256):1129-33.
22. Prates MD, Torres FO. A cancer survey in Lourenco Marques, Portuguese East Africa. *J Natl Cancer Inst* 1965;35(5):729-57.

23. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncology* 2012;13(6):607-15.
24. International Agency for Research on Cancer. Some Traditional Herbal Medicines, Some Mycotoxins, Naphthalene and Styrene. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 82. Lyon, France: IARC Press; 2002:p.187-94.
25. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011;365(12):1118-27.
26. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *J Clin Gastroenterol* 2013;47(0):s2-s6.
27. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127(5):1372-80.
28. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9(7):617-23.
29. Bralet MP, Regimbeau JM, Pineau P, Dubois S, Loas G, Degos F, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32(2):200-4.
30. Llovet JM BA, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
31. IARC. [cited 2011 2011.11.1]. Available from: <http://www-dep.iarc.fr>.
32. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990;65(7):1607-10.
33. Liver Cancer Study Group of J. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211(3):277-87.
34. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675-80.
35. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313(20):1256-62.
36. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A, Braga M, D'Alba R, Ronchi G, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20(6):1426-31.

37. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, Lopez JM, Turlin B, Yaouanq J, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993;104(1):228-34.
38. Ott JJ, Stevens GA, Groeger J, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis B virus infection: new estimates of age-specific HBsAg seroprevalence and endemicity. *Vaccine* 2012;30(12):2212-9.
39. Maynard JE. Hepatitis B: global importance and need for control. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S18-20; discussion S21-3.
40. Yu MW, Yeh SH, Chen PJ, Liaw YF, Lin CL, Liu CJ, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(4):265-72.
41. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, Su TH, Wang CC, Chen CL, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142(5):1140-9 e3; quiz e13-4.
42. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *Jama* 2006;295(1):65-73.
43. Chen CF, Lee WC, Yang HI, Chang HC, Jen CL, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141(4):1240-8, 8 e1-2.
44. Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Sun CA, Wang LY, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-74.
45. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, Chang WY, Hsieh MY, Lin ZY, et al. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1996;73(12):1498-502.
46. Lu SN, Lin TM, Chen CJ, Chen JS, Liaw YF, Chang WY, et al. A case-control study of primary hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer* 1988;62(9):2051-5.
47. Lin TM, Chen CJ, Lu SN, Chang AS, Chang YC, Hsu ST, et al. Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma. *Anticancer research* 1991;11(6):2063-5.
48. Chen CJ, Liang KY, Chang AS, Chang YC, Lu SN, Liaw YF, et al. Effects of hepatitis B virus, alcohol drinking, cigarette smoking and familial tendency on hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1991;13(3):398-406.
49. Villeneuve JP, Desrochers M, Infante-Rivard C, Willems B, Raymond G, Bourcier M, et al. A long-term follow-up study of asymptomatic hepatitis B surface antigen-positive carriers in Montreal. *Gastroenterology* 1994;106(4):1000-5.

50. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987;7(2):302-6.
51. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT, Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver* 2007;27(10):1356-63.
52. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, Homan C, Snowball M, Negus S, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51(5):1531-7.
53. Yuen MF, Wong DK, Fung J, Ip P, But D, Hung I, et al. HBsAg Seroclearance in chronic hepatitis B in Asian patients: replicative level and risk of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;135(4):1192-9.
54. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, Li KC, Chan HL. Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(9):1067-77.
55. Singal AK, Salameh H, Kuo YF, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(2):98-106.
56. Shen YC, Hsu C, Cheng CC, Hu FC, Cheng AL. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012; 82(5):275-89.
57. Papatheodoridis GV LP, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53(2):348-56.
58. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 1):67-74.
59. Norder H, Hammas B, Lee SD, Bile K, Courouce AM, Mushahwar IK, et al. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *J Gen Virol* 1993;74 (Pt 7):1341-8.
60. Lindh M AA, Gusdal A. Genotypes, nt 1858 variants, and geographic origin of hepatitis B virus--large-scale analysis using a new genotyping method. *J Infect Dis* 1997; 175(6):1285-93.

61. Yuen MF, Tanaka Y, Fong DY, Fung J, Wong DK, Yuen JC, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *JHepatol* 2009;50(1):80-8.
62. Yang HI, Yeh HS, Chen PJ, Iloeje UH, Jen CL, Su J, et al. Associations between hepatitis B virus genotype and mutants and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100(16):1134-43.
63. Sanchez-Tapias JM, Costa J, Mas A, Bruguera M, Rodes J. Influence of hepatitis B virus genotype on the long-term outcome of chronic hepatitis B in western patients. *Gastroenterology* 2002;123(6):1848-56.
64. Yu MW, You SL, Chang AS, Lu SN, Liaw YF, Chen CJ, et al . Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991; 51(20):5621-5.
65. Benvegnu L, Fattovich G, Noventa F, Tremolada F, Chemello L, Cecchetto A, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74(9):2442-8.
66. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46(3):420-6.
67. Yang JD, Kim WR, Coelho R, Mettler TA, Benson JT, Sanderson SO, et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9(1):64-70.
68. Loomba R, Liu J, Yang HI, Lee MH, Lu SN, Wang LY, et al. Synergistic effects of family history of hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus infection on risk for incident hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(12):1636-45 e1-3.
69. Liu S, Zhang H, Gu C, Yin J, He Y, Xie J, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101(15):1066-82.
70. Li Q, Yu CH, Yu JH, Liu L, Xie SS, Li WW, et al. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *PLoS One* 2012;7(1):e29928.
71. Omland LH, Jepsen P, Krarup H, Christensen PB, Weis N, Nielsen L, et al. Liver cancer and non-Hodgkin lymphoma in hepatitis C virus-infected patients: results from the DANVIR cohort study. *Int J Cancer* 2012;130(10):2310-7.
72. Colombo M, Kuo G, Choo QL, Donato MF, Del Ninno E, Tommasini MA, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Italian patients with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1989;2(8670):1006-8.

73. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, Ercilla G, Costa J, Sanchez-Tapias JM, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet* 1989;2(8670):1004-6.
74. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, di Bisceglie AM, Sterling RK, Curto TM, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138-48.
75. Lewis S, Roayaie S, Ward SC, Shyknevsky I, Jibara G, Taouli B. Hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C in the absence of advanced fibrosis or cirrhosis. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(6):610-6.
76. Huang YT, Jen CL, Yang HI, Lee MH, Su J, Lu SN, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol* 2011; 29(27):3643-50.
77. Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, Sole M, Hur C, Andersson KL, et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(5):1024-30.
78. Suruki RY, Mueller N, Hayashi K, Harn D, DeGruttola V, Raker CA, et al. Host immune status and incidence of hepatocellular carcinoma among subjects infected with hepatitis C virus: a nested case-control study in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(12):2521-25.
79. Morgan RL, Baack B, Smith BD. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med* 2013;158(5 pt1):329-37.
80. Furutani T, Hino K, Okuda M, Gondo T, Nishina S, Kitase A, et al. Hepatic iron overload induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice expressing the hepatitis C virus polyprotein. *Gastroenterology* 2006;130(7):2087-98.
81. 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.
82. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005;42(2):218-24.
83. Polio J, Enriquez RE, Chow A, Wood WM, Atterbury CE. Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989;11(2):220-4.
84. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, Fedirko V, Trepo E, Jenab M, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1686-95.

85. Tanabe KK, Lemoine A, Finkelstein DM, Kawasaki H, Fujii T, Chung RT, et al. Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Jama* 2008;299(1):53-60.
86. Sato Y, Sekine T, Ohwada S. Alpha-fetoprotein-producing rectal cancer: calculated tumor marker doubling time. *J Surg Oncol* 1994;55(4):265-8.
87. Adachi Y, Tsuchihashi J, Shiraishi N, Yasuda K, Etoh T, Kitano S. AFP-producing gastric carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors in 270 patients. *Oncology* 2003;65(2):95-101.
88. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Solé M, Ayuso JR, 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.
89. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42(5):1208-36.
90. Sangiovanni A, Manini MA, Iavarone M, Romeo R, Forzenigo LV, Fraquelli M, et al. The diagnostic and economic impact of contrast imaging techniques in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Gut* 2010;59(5):638-44.
91. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Haider MA, Guindi M, Sherman M, editors. Implementation of AASLD hepatocellular carcinoma practice guidelines in North America: two years of experience. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):362.
92. Rimola J, Forner A, Reig M, Vilana R, de Lope CR, Ayuso C, et al. Cholangiocarcinoma in cirrhosis: absence of contrast washout in delayed phases by magnetic resonance imaging avoids misdiagnosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;50(3):791-8.
93. Nakashima Y, Nakashima O, Hsia C, Kojiro M, Tabor E. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* 1999;19(1):12-8.
94. Park YN, Kojiro M, Di Tommaso L, Dhillon AP, Kondo F, Nakano M, et al. Ductular reaction is helpful in defining early stromal invasion, small hepatocellular carcinomas, and dysplastic nodules. *Cancer* 2007;109(5):915-23.
95. Nakashima Y, Nakashima O, Tanaka M, Okuda K, Nakashima M, Kojiro M. Portal vein invasion and intrahepatic micrometastasis in small hepatocellular carcinoma by gross type. *Hepatology research* 2003;26(2):142-7.
96. Forner A, Reig ME, De Lope CR, Bruix J, editors. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):61-74.
97. Takayama T, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H, Okazaki N, Takayasu K, et al. Malignant transformation of adenomatous hyperplasia to hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 1990;336(8724):1150-3.

98. Sakamoto M, Hirohashi S. Natural history and prognosis of adenomatous hyperplasia and early hepatocellular carcinoma: multi-institutional analysis of 53 nodules followed up for more than 6 months and 141 patients with single early hepatocellular carcinoma treated by surgical resection or percutaneous ethanol injection. *Jpn J Clin Oncol* 1998;28(10):604-8.
99. Kojiro M, Wanless IR, Alves V, Badve S, Balabaud C, Bedossa P, et al. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009;49(2):658-64.
100. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Solé M, Rodés J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16(2):353-7.
101. Takayama T, Makuuchi M, Hirohashi S, Sakamoto M, Yamamoto J, Shimada K, et al. Early hepatocellular carcinoma as an entity with a high rate of surgical cure. *Hepatology* 1998;28(5):1241-6.
102. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Solé M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40(6):1352-60.
103. Bremner KE, Bayoumi AM, Sherman M, Krahn MD. Management of solitary 1 cm to 2 cm liver nodules in patients with compensated cirrhosis: a decision analysis. *Canadian J Gastroenterol* 2007;21(8):491-500.
104. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008;57(11):1592-6.
105. Stigliano R, Marelli L, Yu D, Davies N, Patch D, Burroughs A. 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 treatment reviews* 2007;33(5):437-47.
106. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(3):519-24.
107. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, Do K-A, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1527-36.
108. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, et al. *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors: Springer Science & Business Media* Vol. 6. 2002; New York: Springer; 35–46
109. Fleming ID. AJCC/TNM cancer staging, present and future. *J Surg Oncol* 2001;77(4):233-6.

110. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer* 1985;56(4):918-28.
111. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clinical Oncol: official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2009;27(9):1485-91.
112. Alanlı R, Fahriye Tuğba K, Doğan U, YazıcıO, Özdemir N, Aksoy S, et al. Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi. *Turkish Journal of Oncology/Türk Onkoloji Dergisi* 2013;28(4):143-149.
113. Arhan M, Akdoğan M, Mehmet İ, Kılıç Z, Kaçar S, Bilge T, et al. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* 2009;8(1):18-23.
114. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683-8.
115. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2001;5(1):87-107.
116. GISH RG. Hepatosellüler Karsinom: Hastalığın Tedavisinde Zorlukların Aşılması. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;1(2):61-73.
117. Temel T. Hepatosellüler Karsinomlu Hastaların Geriye-Dönük Değerlendirilmesi-Tek Merkez Deneyimi. *Konuralp Tıp Dergisi* 2015;2015(1):57-60.
118. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77(11):2217-22.
119. Portolani N, Coniglio A, Ghidoni S, Giovanelli M, Benetti A, Tiberio GAM, et al. Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg* 2006;243(2):229-35.
120. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004;101(4):796-802.
121. Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, Kinukawa N, Matsumata T, Sugimachi K, et al. Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma: univariate and multivariate analyses of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer* 1996;77(10):2022-31.
122. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005;54(3):411-8.

123. Takizawa D, Kakizaki S, Sohara N, Sato K, Takagi H, Arai H, et al. Hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: clinical characteristics, prognosis, and patient survival analysis. *Dig Dis Sci* 2007;52(11):3290-5.
124. Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P, Patt YZ. Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol* 1998;21(4):386-91.
125. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Ayuso MDC, Sala M, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29(1):62-7.
126. 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.
127. Nouse K, Ito Y, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohashi Y, et al. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis. *Br J Cancer* 2008;98(7):1161-5.
128. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):489-93.
129. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M, GEL GEL. Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. *Dige Liver Dis* 2007;39(11):1011-7.
130. Lencioni R, Chen X-P, Dagher L, Venook AP. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *The Oncologist* 2010;15(Supplement 4):42-52.
131. Rhim H, Lim HK, Choi D. Current status of radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma. *World J Gastrointest Surg* 2010;2(4):128-36.
132. Marrero JA. Staging systems for hepatocellular carcinoma: should we all use the BCLC system? *J Hepatol* 2006;44(4):630-2.
133. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379(9822):1245-55.
134. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012;56 Suppl 1:S75-87.
135. 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(1):61-74.
136. Bruix J, Llovet JM. Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2009;373(9664):614-6.

137. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):698-711.
138. Llovet JM, Brú C, Bruix J, editors. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification *Semin liver dis* 1999;19(3):329-38.

