

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

**ORTAKARADENİZ BÖLGESİNDEKİ HEPATOSELÜLER
VE KOLANJİOSELÜLER KANSERLİ HASTALARIMIZIN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE YAŞAM
SÜRESİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER**

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

Dr. Özgür ECEMİŞ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Tülay BAKIR

SAMSUN - 2011

İÇİNDEKİLER		Sayfa No
Tablo ve Şekil Listesi		III
Özet		V
Abstract		VI
1- GİRİŞ ve AMAÇ		1
2-GENEL BİLGİLER		2
2.1 Hepatoselüler Karsinom		2
2.1.1 Epidemiyoloji		2
2.1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri		4
2.1.2.1 Karaciğer Sirozu		4
2.1.2.2 Hepatit B		5
2.1.2.3 Hepatit C		6
2.1.2.4 Alkol		7
2.1.2.5 Aflatoksin		8
2.1.2.6 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)		8
2.1.2.7 Diyabetes Mellitus Tip 2		8
2.1.2.8 Sigara		9
2.1.2.9 Oral Kontraseptifler		9
2.1.2.10 Diğer Karaciğer Hastalıkları		9
2.1.3 Tarama		10
2.1.4 Tanı		11
2.1.5 Evreleme Sistemleri		13
2.1.6 Tedavi		16
2.1.6.1 Cerrahi rezeksiyon		16
2.1.6.2 Karaciğer Nakli		16
2.1.6.3 Lokal Ablasyon		17
2.1.6.4 Transarteryel Kemoembolizasyon (TACE)		17
2.1.6.5 Kemoterapi		18
2.1.6.6 Moleküler hedef tedavisi: Sorafenib		18
2.1.6.7 Transarteryel Radyoembolizasyon (TARE)		18
2.2 Kolanjioselüler Karsinom		19
2.2.1 Epidemiyoloji		19
2.2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri		19
2.2.2.1 Parazitler		19

2.2.2.2 Primer Sklerozan Kolanjit (PSC)	20
2.2.2.3 Hepatit B ve Hepatit C	20
2.2.2.4 Toksisite	20
2.2.2.5 Diğer Faktörler	20
2.2.3 Sınıflandırma	21
2.2.4 Tanı	22
2.2.4.1 Laboratuvar	23
2.2.4.2 Radyolojik yöntemler	23
2.2.4.3 Sitoloji	23
2.2.5 Evreleme	23
2.2.6 Tedavi	24
3- GEREÇ VE YÖNTEM	26
4- BULGULAR	28
4.1 Hepatoselüler Karsinom	28
4.2 Kolanjiyelüler Karsinom	43
5- TARTIŞMA	50
5.1 Hepatoselüler Karsinom	50
5.2 Kolanjiyelüler Karsinom	57
6-KAYNAKLAR	61

Tablo ve Şekil Listesi:	Sayfa No
Tablo I: HCC taraması önerilen gruplar	10
Tablo II: HCC’ de TNM evrelendirme sistemi	13
Tablo III: BCLC evrelendirme sisteminde beklenen yaşam süreleri	16
Tablo IV: İntrahepatik CCC’ de TNM evrelendirme sistemi	24
Tablo V: Ekstrahepatik CCC’ de TNM evrelendirme sistemi	24
Tablo VI: HCC’ li hastaları demografik özellikleri	29
Tablo VII: HCC etyolojisinde yer alan faktörler	30
Tablo VIII: HCC’ deki etyolojik faktörlerin demografik özellikleri	31
Tablo IX: Cinsiyete göre ölen ve yaşayan hastaların ortalama yaşam süreleri	32
Tablo X: Karaciğer ve tümör hacimleri (Cavalieri yöntemi)	33
Tablo XI: Hastaların Child sınıfı, BCLC ve TNM evresine göre dağılımları ve yaşam süreleri	34
Tablo XII: AFP düzeyine hasta sayısının dağılımı	34
Tablo XIII: AFP düzeyi ile demografik, etyolojik, bazı klinik özellikler, karaciğer ve tümör hacmi, Child sınıfı ve tümör evresinin karşılaştırılması	35
Tablo XIV: DM tip 2’ li hastaların özellikleri	38
Tablo XV: Antiviral tedavi alanlar ile almayanlarda PCR HBV DNA düzeyi	39
Tablo XVI: Antiviral tedavi alanlar ile almayanlarda PCR HCV RNA düzeyi	39
Tablo XVII: Uygulanan semptomatik tedavi	40
Tablo XVIII: Uygulanan tedaviler	41
Tablo XX: Uygulanan tedavilere göre yaşam süreleri	42
Tablo XXI: CCC’ li hastaların demografik özellikleri	44
Tablo XXII: CCC’ li hastaların biyokimyasal özellikleri	45

Tablo XXIII: CCC' li hastalarda karaciğer ve tümör hacimleri	45
Tablo XXIV: CCC' li hastaların TNM evresine göre ortalama yaşam süreleri	46
Tablo XXV: CCC' li hastalara uygulanan tedaviler	47
Tablo XXVI: HCC ve CCC' li hastaların demografik özellikleri ile karaciğer ve tümör hacimlerinin karşılaştırılması	49
Şekil 1: HCC' nin dünya genelinde yaşa göre ayarlanmış insidansı	2
Şekil 2: HCC' de tanı algoritmi	12
Şekil 3: BCLC evreleme sistemi	15
Şekil 4: CCC sınıflandırması	22
Şekil 5: HCC' li hastaların yaşam süresi (Ay)	32
Şekil 6: BCLC evresine göre yaşam süresi	36
Şekil 7: TNM evresine göre yaşam süresi	36
Şekil 8: Child sınıfına göre yaşam süresi	37
Şekil 9: CCC' li hastaların yaşam süresi (Ay)	46
Şekil 10: Total bilirübin (mg/dl) ile yaşam süresi (Ay) arasındaki ilişki	48

ÖZET

Amaç: Hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğerin primer malign tümörlerinin %85-90'ından sorumludur. HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir. (1). Dünya' da 2002 yılında 626.000 yeni karaciğer kanseri ve buna bağlı 598.000 ölüm rapor edilmiştir. Kolanjiyelüler karsinom (CCC) primer karaciğer kanserlerinin %10-15' ini oluşturur ve karaciğerin hepatoselüler kanserden sonra en sık görülen ikinci primer tümördür. Tüm kanserlerin %2' sini oluşturur ve gastrointestinal kanserler arasındaki sıklığı 10. sıradadır. CCC kanser ilişkili ölümlerin dünyada %13' ünden sorumludur. HCC ve CCC' li hastaların etyolojik, demografik, klinik, total tümör hacmi, karaciğer hacmi ve biyokimyasal özellikleri açısından inceleyip yaşam sürelerine etki eden faktörleri belirlemeyi amaçladık

Gereç ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı' nda 2005-2010 yılları arasında 114 HCC ve 36 CCC tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. CT veya MR görüntülerinden karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi ve total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı Cavalieri yöntemi kullanılarak Onis 2.2 free edition programı ile hesaplandı

Bulgular: HCC grubunda hastaların %84,2' si erkek, %15,8' i kadındı ve yaş ortalaması 60,74±12,36 yıldır. En sık etyolojik neden %44,7 Hepatit B virüsü, ikinci en sık neden Hepatit C virüsüydü. Ortalama yaşam süresi 12,05±11,02 aydı. Yaşam süresi ile en güçlü ilişki sırasıyla BCLC evresi ($r=-0,67$, $p=0,000001$), TNM evresi ($r=-0,543$, $p=0,000001$), Child-Pugh sınıfı ($r=-0,499$, $p=0,000001$), total tümör hacmi ($r=-0,366$, $p=0,003$), tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı ($r=-0,376$, $p=0,003$), arasında saptandı. BCLC evresine göre hastaların %1,8' i evre 0, %21,2' si evre A, %36,3' ü evre B, %29,2' si evre C ve % 11,5' evre D idi. CCC grubunda hastaların %55,6' sı erkek, %44,4' ü kadındı. Yaş ortalaması 67,06±12,4 yıl ve ortalama yaşam süresi 6,67±5,6 aydı. Yaşam süresi ile sadece total bilirübin düzeyi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($r=-0,398$, $p=0,02$). HCC ve CCC arasında yaş, cinsiyet ve yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p<0,05$)

Sonuç: Bölgemizde; HCC' nin en sık etyolojik nedeni HBV sonra HCV idi. HCC' li hastalarda yaşam süresine etki eden en önemli faktörler BCLC evresi, TNM evresi, Child sınıfı, total tümör hacmi ve tümör hacmi/karaciğer hacmi oranıydı. CCC grubunda hastalarımızda risk faktörü tanımlayamadık ve yaşam süresine etki eden en önemli faktör bilirübin düzeyi idi.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, Kolanjioselüler karsinom, Tümör hacmi, Cavalieri yöntemi

ABSTRACT

Purpose: Hepatocellular carcinoma (HCC) is responsible for 85-90 % of primary malignant tumors of liver. It is the fifth most common cancer in men and eighth most common cancer in women worldwide and the fourth cause of cancer-related death. In 2002; 626.000 newly diagnosed liver cancer and 598.000 related death have been reported worldwide. Cholangiocellular carcinoma (CCC) constitutes 10-15% of primary liver cancer and it's the second most common primary tumor of liver after HCC. It generates 2% of all cancers and it's the tenth most frequent cancer among gastrointestinal cancers. CCC is responsible for 13% of cancer-related deaths. We aimed to examine the patients with HCC and CCC according to the demographic, clinical and biochemical characteristics and to determine the factors affecting life span.

Materials and methods: 114 HCC and 36 CCC patients were retrospectively evaluated between 2005 and 2010 in Ondokuzmayis University, Internal Medicine Department, Gastroenterology Discipline. Liver volume, total tumor volume, liver volume free of tumor and the ratio of total tumor volume to liver volume on the CT and MR images were calculated by Cavalieri method with the help of Onis 2.2 free edition program.

Results: In HCC group; there were 84,2% male, 15,8 % female and the mean age was 60.74+-12.36 year. The most frequent etiology was hepatitis B virus and the second most common cause was hepatitis C virus. The average life expectancy was 12,05+-11,02 months. The strongest relationship was determined between life span and BCLC stage ($r=0.67$, $p=0,000001$), TNM stage ($r=0,543$, $p=0,000001$), Child-Pugh classification ($r=0,499$, $p=0,000001$), total tumor volume ($r=0,366$, $p=0,003$), tumor volume/volume of liver ($r=0,376$ $p=0,003$), respectively. According to BCLC staging; patients ' 1.8 % were Stage 0, 21.2 % were Stage A, 36.3 % were Stage B, 29.2 % were Stage C and 11.5 % were Stage D. In the CCC group; there were 55.6 % male and 44,4 % female. The mean age was 67.06+-12,4 year and the average life expectancy was 60,67+-5,6 year. There was a statistically significant relationship between life span and only total bilirubin ($r=0,398$, $p=0,02$). There was statistically significant difference between HCC and CCC in age, sex and life span ($p<0,05$).

Conclusion: In our region; the most common etiology of HCC was HBV. Because HCC treatment doesn't improve mortality worldwide; the most important and the cheapest way is prevention of HCC. We couldn't be able to describe the risk factors in the patients of CCC group and studies in larger patient population are required.

Key words: Hepatocellular carcinoma, Cholangiocellular carcinoma, Tumor volume, Cavalieri method

1-GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HCC), HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir. Dünya genelinde 2002 yılında 626.000 yeni karaciğer kanseri ve buna bağlı 598.000 ölüm rapor edilmiştir, bu sayı 2008 yılında 748.000 yeni tanı ve 696.000 ölüm sayısına yükselmiştir. HCC, erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır, çalışmalarda erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında bildirilmektedir. HCC için tanımlanmış major risk faktörleri; kronik Hepatit B ve Hepatit C virüs enfeksiyonu, alkol ve aflatoksindir. Ülkemizde İç Anadolu ve Doğu Anadolu bölgesinde en sık etyolojik etken Hepatit B virüsü iken Marmara ve Ege Bölgesinde ise Hepatit C virüsünün daha sık etken olduğu bildirilmiştir. Üniversitemizin bulunduğu Orta Karadeniz bölgesinde etyolojik faktörlerin dağılımı konusunda yapılmış bir çalışma yoktur.

Kolanjiyelüler karsinom (CCC) intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanalı epitelinden kaynaklanır. Primer karaciğer kanserlerinin, %15'i CCC' dir ve HCC' den sonra en sık görülen karaciğer kanseridir. CCC, tüm kanserlerin %2' sini meydana getirir. Gastrointestinal kanserler içinde sıklığı 10. sıradadır. CCC, kanser ilişkili ölümlerin dünyada %13' ünden sorumludur. CCC etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber Doğu Asya' da en sık etyolojik neden Clonorchis sinensis ve Opisthorchis viverrini, Batı ülkelerinde en sık neden primer sklerozan kolanjittir. CCC için ülkemizde nedene yönelik bir veri bulunmamaktadır.

Orta Karadeniz bölgesinde yaşayan ve üniversite hastanemizde tanı ve tedavisi yapılan HCC ve CCC' li hastaların etyolojik, demografik, klinik ve biyokimyasal özellikleri ve tümör hacmi incelenerek bu faktörlerin yaşam süresine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

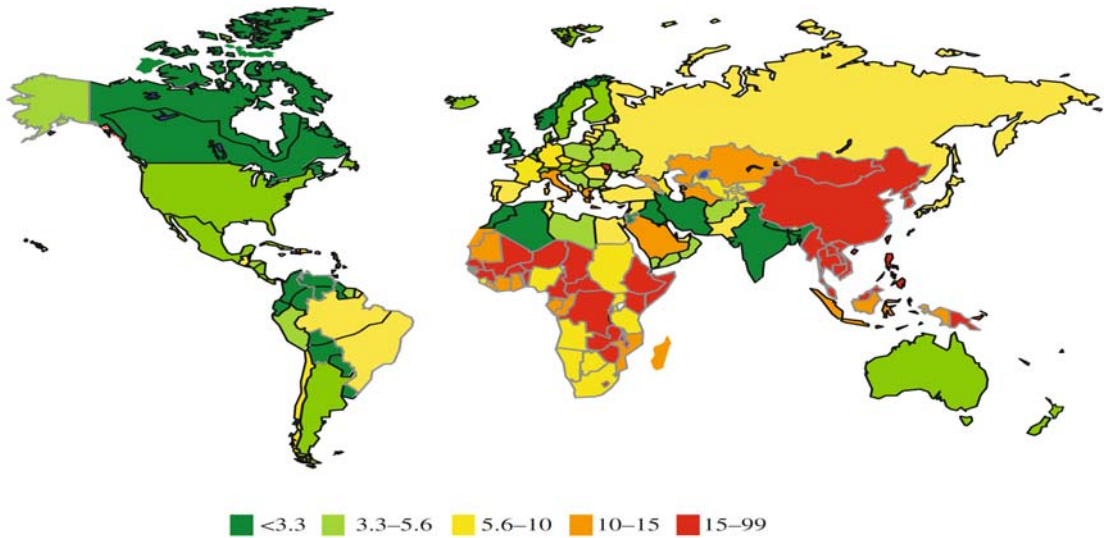
2-GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatoselüler Karsinom

2.1.1 Epidemiyoloji

HCC, karaciğerin primer malign tümörlerinin %85-90'ından sorumludur. HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). Dünya' da 2002 yılında 626.000 yeni karaciğer kanseri ve buna bağlı 598.000 ölüm rapor edilmiştir, bu sayı 2008 yılında 748.000 yeni tanı ve 696.000 ölüm sayısına yükselmiştir (1). HCC, erkeklerde daha sık ortaya çıkmaktadır, çalışmalarda erkek/kadın oranı 2:1 ve 4:1 arasında bildirilmektedir. Cinsiyet dağılımındaki bu fark erkeklerde kadınlara göre HBV ve HCV enfeksiyonlarının daha yüksek sıklıkta, alkol ve sigara kullanma oranının daha fazla ve demir depolarının zenginliği ile açıklanmaktadır (2).

HCC' nin dünyada en sık görüldüğü bölgeler; Moğolistan, Sahra Altı Afrika, Güney Doğu Asya ve Doğu Asya' daki gelişmekte olan ülkelerdir. Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa, Orta ve Güney Amerika, Avustralya ve Yeni Zelanda gibi gelişmiş ülkelerde insidansı daha düşüktür. HCC insidansının dünya bölgelerindeki farklılığı, bu bölgelerde risk faktörlerinin değişkenliğine bağlanmaktadır (Şekil 1) (1).



Şekil 1: HCC' nin dünya genelinde yaşa göre ayarlanmış insidansı (11. kaynaktan alınmıştır)

HCC' nin yaşa göre dağılım sıklığı da ülkelere göre farklılık göstermektedir. HCC, Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kanada gibi riskin düşük olduğu ülkelerde 75 yaş ve üzerinde en yüksek sıklıkta görülmektedir. HCC riski yüksek Asya toplumlarında (Örneğin Hong Kong, Shanghai) ilginç olarak yine 75 yaş ve üzerinde daha sık görülmektedir. HCC' nin dünyada en sık görüldüğü ülke Moğolistan' dır. Bu ülkedeki insidansı erkeklerde 117/100.000, kadınlarda 75/100.000' dir ve bu ülkede hastaların %66,1' i 45-64 yaş arasındadır (1,3). HCC gelişme riski yüksek Afrika toplumlarında (Gambia, Mali gibi) erkeklerde 60-65, kadınlarda 65-70 yaş arasında daha sık görülmektedir. HCC insidansı, Çin' in Qidong bölgesinde erkeklerde 45 yaşına kadar yükselme eğilimi göstermekte, daha sonraki yaşlarda insidans sabit kalmaktadır. Bu bölgede kadınlarda insidans 60 yaşına kadar yükselme eğilimi gösterirken, daha sonra sıklık sabit kalmaktadır(2).

HCC' nin ortaya çıkma yaşı, etken HBV veya HCV ise, enfeksiyonun bulaşma zamanı ile bağlantılıdır. HBV enfeksiyonu, Batı Afrika' da genelde horizontal bulaşla 1-5 yaş arası edinilmekte ve viral replikasyon ergenlikten sonra azalmaktadır. Enfeksiyonun erken kazanılması nedeniyle, HCC genç yaşlarda daha sık görülmekte ve sıklık 45 yaşından sonra plato yapmaktadır. HBV enfeksiyonu, Doğu Asya' da çoğunlukla vertikal bulaşla 1 yaşından önce kazanılmakta, uzun süren immun tolerans nedeniyle viral replikasyon ileri yaşlara kadar devam edebilmektedir. Bu nedenle, HCC insidansı ileri yaşlara kadar azalmamaktadır. HBV enfeksiyonuna bağlı HCC' de, hastalığın ortaya çıkma yaşı konağın immun durumu ve viral genotiplerin farklılığı ile ilgili görünmektedir (4). Hepatit B' nin endemik olmadığı ülkelerde HCV enfeksiyonu genellikle erişkin dönemde edinilir. Bu ülkelerde HCC nadiren 50 yaşından önce ortaya çıkar ve yaşa göre en yüksek insidans oranı 75 yaş ve üzerinde gözlenir (1).

HCC insidansı ve bu insidansın ülkelere göre dağılımı son 2-3 dekad içinde bazı değişiklikler de göstermiştir. Gelişmekte olan ülkelere, ABD ve Avrupa ülkelerine göç edenlerin sayısının çok artması, bu ülkelerde de HBV' ye bağlı HCC insidansının artmasına yol açmıştır. Aynı dönemde, gelişmekte olan ülkelere HBV' ye bağlı HCC sıklığı etkin aşı programları ile azalma sürecine girmiştir (5). HCV' ye bağlı HCC insidansı, ABD' de, 1975-2005 yılları arasında 100.000 kişide 1,6' dan 4,9' a çıkmıştır(6). Henüz HCV markerinin olmadığı yıllarda kazanılan bu virüse bağlı HCC

sıklığını (7, 8). Halen aşı geliştirilememiş olmakla birlikte, bulaş kaynaklarının sıkı denetimi sayesinde, HCV enfeksiyonunun gelecek yıllarda azalacağı ve buna bağlı olarak da HCV ile ilişkili HCC' nin azalacağı beklenmektedir. Ancak dünya geneli ve özellikle gelişmiş ülkelerde, metabolik sendrom, diyabetes mellitus tip 2 (DM tip 2) ve non alkolik steatohepatit (NASH) prevalansının son yıllarda artması, gelecekte metabolik hastalıklara bağlı HCC' nin ilk sıralara çıkacağını düşündürmektedir (9).

Türkiye' de HCC insidansı için sağlıklı bir istatistiksel veri olmamasına karşı, Sağlık Bakanlığı tarafından sekiz ilde yapılan çalışmada 2004-2006 yılları arasında 41.438 erkeği kapsayan bir popülasyonda 629 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde erkeklerde karaciğer kanserinin rölatif frekansı %1,5, kaba hızı 3,7/100.000, yaşa göre hızı 3,8/100.000 olarak bulunmuştur. Yirmi yedi bin yedi yüz dokuz kişiyi içeren kadın popülasyonunda ise 299 karaciğer kanseri saptanmıştır. Ülkemizde kadınlarda karaciğer kanseri rölatif frekansı %1,1, kaba hızı 1,8/100.000, yaşa göre hızı 1,6/100.000 olarak bulunmuştur (10).

2.1.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri

HCC için tanımlanmış major risk faktörleri; kronik HBV ve HCV enfeksiyonu, alkol ve aflatoksindir. HCC insidansının yüksek olduğu bölgelerde HBV ve aflatoksin major risk faktörü iken, HCC insidansının düşük olduğu bölgelerde HCV ve alkol major risk faktörüdür (11).

2.1.2.1 Karaciğer Sirozu

HCC' nin ortaya çıkmasında primer risk faktörü karaciğer sirozudur. Dünya' da HCC vakalarının %50'sinin nedeni HBV, %25' inin nedeni ise HCV enfeksiyonudur. Siroz kronik karaciğer hastalığı nedeniyle gelişir. Sirozda, hepatosit proliferasyonunda dolayısıyla karaciğerin rejeneratif kapasitesinde azalma vardır. Siroz gelişmiş karaciğerde hücre hasarı ve artan fibrozis ile karaciğerde prekanseröz nodüller ortaya çıkar. Karaciğer sirozu, HCC ilişkili mortalite ve morbiditeyi etkileyen en önemli faktördür. Bu nedenle HCC' li hastalarda prognoz ve tedavi seçeneklerini belirlemek için zemindeki karaciğer sirozunun ortaya çıkarılması gereklidir.

Sirozda hücre proliferasyonunu uyararak kanser oluşumunu hızlandıran telomer disfonksiyonu ile mikro ve makro çevresel etkenleride kapsayan birçok mekanizma tanımlanmıştır. Telomeraz, hepatositler gibi proliferen hücrelerde telomer uzunluğunun sürdürülmesi ve kromozomal stabilitenin sağlanmasında önemli role sahiptir. Kronik hastalıklarda ve yaşlanmada telomer kısalmaktadır. Buda hücre proliferasyonunun ve organların rejenerasyon kapasitesinin azalmasına neden olmaktadır. Karaciğer sirozunda hepatositlerdeki telomerler normal hepatositlere göre anlamlı dercede kısalmıştır ve fibrozisin ilerlemesi ile bağlantılıdır. Telomer disfonksiyonu ve p53 mutasyonu ile hücre tipi gibi başka faktörlere de bağlıdır. Telomer disfonksiyonu ve p53 mutasyonunun birlikteliği olması tümör oluşumunu hızlandırmaktadır. Karaciğer sirozunda hepatosit proliferasyonunun azalması kanserin ortaya çıkmasını kolaylaştırmaktadır. Bu durum deneysel çalışmalarda hepatosit proliferasyonu inhibe edildiğinde karaciğer kanseri geliştiği gösterilmiştir. Karaciğer sirozunda diğer karakteristik özellik olan stellate hücre aktivasyonu sitokin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasına ve oksidatif hasara yol açarak kanser oluşmasında rol oynar.

HCC' de birçok onkojenik yollarda tanımlanmıştır. Bunlardan önemlileri fosfoinozitol-3-kinaz/Akt, myc, Wnt/ β -catenin, c-Met ve hedgehog yolları sayılabilir. HCC' lerde aktive olabilen bu yolların sayılan bu yolların, karaciğer kök hücresinde aktivasyon ve transformasyona neden olarak kanser oluşumunda rol aldıkları gösterilmiştir.

Sonuç olarak, birçok moleküler mekanizma DNA' da hasar yaparak karaciğer sirozunda tümör oluşumuna yol açmaktadır. DNA' da ortaya çıkan değişikliklerin en önemlileri; p53 tümör süpresör gen fonksiyon kaybı, p27 hücre siklus düzenleyici gen inaktivasyonu, insülin like growth faktör 3 reseptör lokusunda heterozigosite kaybı ve p16 hücre siklus inhibitör proteininin ekspresyon kaybıdır (12).

2.1.2.2 Hepatit B

Dünya nüfusunun yaklaşık %5' i (350 milyon kişi) HBV ile kronik enfektedir. HBV Asya ve Afrika' da HCC' nin major risk faktörüdür. Bu bölgelerde HBs Ag prevalansı %7' den fazladır. HBV karaciğer sirozlarının çoğunluğundan sorumludur ve

HCC' nin %80' inde etyolojik faktördür. Enfekte erkeklerde HCC' nin yaşam boyu risk oranı %10-25 olup bu risk oranı kadınlarda biraz daha düşük olarak belirlenmiştir (11). HBV taşıyıcılarında HCC' nin yıllık insidansı %0,5' dir ve insidans yaşla artarak 70 yaşında %1' e yükselmektedir(13). Tayvan'da yapılan bir toplum çalışmasında kronik HBV enfeksiyonunda HCC insidansı kontrol topluma göre 98,4 kat daha yüksek bulunmuştur(14). İnaktif HBV taşıyıcılarında ise HCC riskinin 4 kat arttığı bildirilmiştir (15).

HBV taşıyıcılarında HCC risk düzeyi etnik kökene de bağlıdır. Beyaz ırkta HBV taşıyıcılarında karaciğer sirozunu takiben HCC geliştiği halde, Asya ve Afrika kökenli hastalarda siroz evresinden önce ve daha genç yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Etnik kökenler arasındaki genetik farklılıkların ve HBV enfeksiyonunun kazanılma yaşının karaciğer hastalığının başlama ve HCC gelişme sürecini etkilediği de ileri sürülmektedir. Gelişmiş ülkelerde HBV enfeksiyonu ergenlik ve genç yaşta daha çok intravenöz narkotik kullanımı ve güvenilir olmayan cinsel temasla bulaşmaktadır. Asya' da vertikal bulaş, Afrika' da erken çocukluk döneminde horizontal bulaş daha sıktır (1).

HBV taşıyıcılarında HCC riskini artıran başlıca faktörler; erkek cinsiyet, ileri yaş, Asya veya Afrika kökenli olmak, ailede HCC öyküsü, sigara veya alkol kullanımı, aflatoksine maruz kalmak, HCV veya HDV ko-enfeksiyonu, sürekli HBe Ag pozitifliği, HBV genotip C ve yüksek HBV DNA düzeyleridir. Spontan veya tedavi ile HBs Ag kaybı, HBe Ag serokonversiyonu ve HBV DNA' nın tedavi ile baskılanması HCC riskini azaltmaktadır (2).

Ülkemiz HBs Ag pozitifliği yönünden orta derecede endemik bölgede yer almaktadır ve insidansı %2-7' dir. HBV ülkemizde HCC' nin %44,4-65,7' sinde etyolojik faktör olarak belirlenmiştir (16-18).

2.1.2.3 Hepatit C

Dünya nüfusunun %2-3' ünün (130-170 milyon) HCV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir (19). Tayvan' da yapılan bir çalışmada anti HCV pozitif kişilerde negatiflere göre HCC gelişme riskinin 20 kat fazla olduğu bildirilmiştir (20). HCC' li hastalarda HCV insidansı İtalya' da %44-66, Fransa' da %27-58, İspanya' da %60-75,

Japonya’ da %80-90 oranında bulunmuştur (2). Ülkemizde HCV insidansı %2 olarak belirlenmiştir ve HCC’ li hastalarda insidansı %16,4-36,7 arasındadır. (16-18). HCV’ nin vertikal bulaşı nadir olup horizontal bulaşı yaygındır (1). Kronik HCV’ li hastalarda HCC genellikle siroz geliştikten sonra ortaya çıkar. Kronik HCV’ li hastaların %10-30’ unda siroz gelişmekte, sirozda da %1-3/yıl sıklığında HCC ortaya çıkmaktadır (21).

Kronik HCV’ li hastalarda siroz ve HCC gelişme riskinde konak ve çevresel faktörler, viral faktörlerden daha çok önemli kabul edilmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, enfeksiyonun yetişkin yaşta kazanılması, erkek cinsiyet, alkol, obezite, DM Tip 2, HBV veya HIV koenfeksiyonudur. Başarılı antiviral tedavinin siroz ve HCC gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (20).

2.1.2.4 Alkol

HCC gelişiminde alkol viral hepatitten sonra görülen en sık 2. nedendir (1). Ağır alkol kullanımı 50-70 gr/ gün’ den daha fazla alkol alımı olarak tanımlanmıştır. Kadınlarda alkol metabolizmasındaki farklılıklara bağlı olarak HCC gelişme riski daha fazladır. Yapılan bir çalışmada 60 gr/gün’ den fazla alkol alanlarda HCC riskinin doğrusal arttığı gösterilmiştir. HBV veya HCV enfeksiyonu varlığında bu risk 2 kat daha artmaktadır (22). Alkol siroza neden olarak HCC riskini artırır. Alkolün en az beş yıl süresince 80 gr/gün veya daha fazla alınmasının HCC riskini 5 kat artırdığı gösterilmiştir. Bu risk artışı alınan alkol miktarı ile doğru orantılıdır. HCC için relatif risk artışının alınan alkol miktarı 25, 50 ve 100 gr/gün olanlarda sırasıyla 1,19, 1,4 ve 1,81 kat olduğu bulunmuştur. Ayrıca hayatı boyunca 600 litreden fazla alkol alanlarda HCC riskinin 5 kat arttığı gösterilmiştir. Alkol metabolizmasında yer alan enzimlerdeki genetik polimorfizm farklılıklarının da HCC riskiyle ilişkili olduğu bulunmuştur. Aldehid dehidrogenaz 2*2 genetik polimorfizmi olan ağır alkol kullanıcılarında HCC riski bu genetik polimorfizmi olmayanlara göre 2,53 kat artmıştır. Alkol alımı 100 gr/gün’ den fazla olan hastalarda yapılan bir çalışmada HCC riskinin Glutasyon S-transferaz M1 null genotipi olanlarda 8,5 kat ve Glutasyon S-transferaz M1 nonnull genotipi olanlarda 4,5 kat arttığı gösterilmiştir (23).

2.1.2.5 Aflatoksin

Aflatoksin *Aspergillus flavus* tarafından salgılanan bir mikotoksindir. Mısır ve buğday depolarında nemli ve sıcak ortamda kolaylıkla yerleşmektedir. Aflatoksin p53 tümör süpresör gende karakteristik p53 249^{ser} mutasyonuna neden olur. Aflatoksinin endemik olduğu (Asya, Çin) bölgelerde ortaya çıkan HCC' de bu mutasyon %30-60 oranında belirlenmiştir. Aflatoksin HCC riskini 4 kat artırırken, HBV ile beraberliğinde bu riski 60 kat artırdığı bulunmuştur (23).

2.1.2.6 Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı (NAYKH)

NAYKH kronik karaciğer hastalığının ABD ve diğer gelişmiş olan ülkelerde en yaygın sebebidir. Dünya' da prevalansı %9-37 arasında değişmektedir. NAYKH genellikle iyi prognoza sahip olmasına rağmen Non Alkolik Steatohepatit (NASH) gelişme oranı hakkında prospektif bir bilgi yoktur. NASH' li hastaların %26-37' sinde fibrozis geliştiği ve bu hastalarında %9' un da siroz ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bazı retrospektif çalışmalarda NASH' e bağlı sirozu olan hastaların %4-27' sinde HCC geliştiği gösterilmiştir (24). NASH' e bağlı sirozlu hastalarda yapılan prospektif çalışmada da HCC' nin hastaların %12,4 ünde ortaya çıktığı gösterilmiştir. Yine aynı çalışmada NASH' e bağlı sirozda yıllık HCC kümülatif insidansının %2,6 olduğu gösterilmiştir (25).

2.1.2.7 Diyabetes Mellitus Tip 2

DM Tip 2' nin HCC ile ilişkisi henüz tam netlik kazanmamıştır. Etyolojide bağımsız risk faktörü olup olmadığı da henüz tartışılmaktadır. ABD, Yunanistan, İtalya, Tayvan ve Japonya'dan HCC ve DM Tip 2 arasındaki ilişkiyi araştıran 11 çalışmanın 8'inde HCC ve DM Tip 2 arasında pozitif bir ilişki bulunmuş, 2'sinde zayıf pozitif ilişki, 1 çalışmada ise ilişki saptanmamıştır (2). ABD' de yapılan ve yaklaşık 770.000 kişiyi kapsayan kohortta DM Tip 2' nin HCC riskini 2 kat artırdığı ve bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmüştür (26). Tayvan' da 800.000 kişilik bir kohortta, DM Tip 2' nin HCC ve kolorektal kanser riskini 2 kat artırdığı ve metformin tedavisi ile bu riskin diyabetik olmayan kişilere benzer orana indiği gösterilmiştir (27). DM Tip 2' nin NAYKH ve NASH' e yol açarak HCC' ye neden olduğu düşünülmektedir.

2.1.2.8 Sigara

Sigaranın HCC riskini artırmadığını ileri süren çalışmalar yanında bu riski artırdığını artırdığını ileri süren çalışmalarda vardır. Risk artışı olduğunu ileri süren çalışmaların alt gruplarında HBV, HCV, genetik polimorfizm ve başka faktörler için sınırlı bilgi vardır. Fakat özellikle kadınların fazla olduğu başka iki çalışmada atfedilen riskin erkeklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (23).

2.1.2.9 Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptif ve HCC riski arasındaki bağlantıyı değerlendiren ve 12 vaka kontrol çalışmasını kapsayan metaanalizde 5 yıldan daha kısa süreli kullanımda riskin artmadığı ancak 5 yıldan uzun süreli kullanımda riskin 5-20 kat artabileceği gösterilmiştir. Düşük doz oral kontraseptif kullanımının HCC riskine etkisi belirgin değildir (28).

2.1.2.10 Diğer Karaciğer Hastalıkları

Genetik hemokromatoziste (GH) HCC riskinin 20 kat arttığı bildirilmiştir. Siroz evresindeki GH' da risk 92 kat artmakta ve yıllık insidans %3-4' e yükselmektedir.(13). Primer bilier sirozda HCC prevalansı, 716 hastayı kapsayan bir çalışmada %3,3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada risk artışı ve histolojik evre arasında belirgin korelasyon bulunmuş ve evre 4 olanlarda riskin 5,8 kat arttığı gösterilmiştir. Otoimmün hepatitte HCC riski düşük olup, otoimmün hepatitli 278 hastanın değerlendirildiği çalışmada 3 hastada HCC geliştiği görülmüştür. Bu çalışmada HCC insidansı %0,2 olarak bulunmuştur (29). Wilson hastalığında HCC çok nadir gelişmektedir. Buna neden olarak karaciğerde aşırı bakır depolanmasının karsinogenezi engellediği ileri sürülse de hastaların yaşam süresinin uzun olmaması nedeni ile HCC' nin ortaya çıkmadığı da öne sürülmüştür (30). Alfa 1 antitripsin eksikliği olan hastalarda; HCC için özellikle kadınlarda 5 kata varan artmış risk olduğunu ileri süren çalışmalar olsa da daha çok hasta ile çalışmaya ihtiyaç vardır (31, 32).

2.1.3 Tarama

HCC riski olan bütün hastalar tarama programına alınmalıdır. Tarama programına alınması önerilen hastalar Tablo I’de gösterilmiştir.

Tablo I: HCC taraması önerilen hastalar

- HBV taşıyıcı Asya’ lı kadın >50 yaş
- HBV taşıyıcı Asya’ lı erkek >40 yaş
- Ailesinde HCC öyküsü olan HBV taşıyıcı
- Afrika veya Afrika kökenli Amerika’ lı Hepatit B’ li hastalar
- Kronik Hepatit B’ li hastalar
- Siroz evresindeki Hepatit B’ li hastalar
- Siroz evresindeki Hepatit C’ li hastalar
- Primer bilier siroz evre 4
- Genetik hemokromatozis ve özellikle siroz evresindeki genetik hemokromatozis
- Alfa 1 antitripsin eksikliği ve özellikle siroz evresindeki Alfa 1 antitripsin eksikliği
- Diğer sirozlar

Taramada kullanılan testler serolojik ve radyolojik olarak iki grupta toplanmaktadır. Serolojide kullanılan ve üzerinde en çok çalışılan alfa-fetoproteindir (AFP) (13). AFP’ nin normal düzeyi erişkinlerde 1-5 ng/ml arasındadır. AFP düzeyinin yükselme nedenleri arasında; hepatoblastom ve HCC dışında, gebelik, herediter AFP yüksekliği, konjenital hastalıklar, karaciğer sirozu, akut veya kronik hepatit, toksik hepatit, testis kanseri, germ hücreli tümör, pankreas kanseri, bilier sistem kanserleri, mide kanseri, kolon kanseri ve akciğer kanseri sayılabilir (33).

HCC için tanı testi olarak kullanıldığında, AFP’ nin 20 ng/ml düzeyi, sensitivite ve spesifite için optimal bir değer olarak kabul edilir. Ancak bu düzeyde sensitivite %60’ tır ve tarama testi için yetersizdir. Yüksek cut-off değerleri kullanıldığında sensitivite daha fazla azalacaktır. Örneğin AFP cut-off değeri 200 ng/ml’ ye yükseltildiğinde sensitivite % 22’ye düşecektir. Tam tersi düşünülerek cut-off değeri düşürüldüğünde ise daha çok HCC tanısı konulacak böylece yalancı pozitif tanı

nedeniyle maliyet artacaktır. AFP yetersiz bir tarama testi olmasına rağmen, sirozlu ve kitlesi olan hastalarda AFP>200 ng/ml düzeyinin pozitif prediktif değeri yüksektir. Ayrıca persistan AFP yüksekliği de HCC için belirgin bir risk faktörüdür. Bu yüzden AFP, yüksek riskli hastaların taranmasında kullanılabilir ancak tanı sınırlarının farkında olunmalıdır (13).

Taramada kullanılabileceği ifade edilen diğer bir serolojik test Des-Gama-Karboksi Protrombin' dir (DGKP). DGKP, portal veni invaze eden ileri evredeki tümörlerde pozitifleştiğinden tarama amaçlı olarak değil daha fazla tanı için kullanılmaktadır. HCC tanısında kullanılan diğer serolojik testler; AFP L3 fraksiyonunun total AFP' ye oranı, alfa fucosidase ve glipikan 3' tür. Fakat bu testlerle ilgili yeterli araştırma yoktur ve günümüzde tarama testi olarak kullanılmamaktadır (13).

Taramada kullanılan en sık radyolojik yöntem ultrasonografidir (USG). USG' de küçük HCC kitlesi (<2 cm) hiperekojen, target lezyon veya hipoekeojen olarak görülebilir ve hiçbirisi spesifik değildir. USG' nin sensitivitesi %65-80, spesifitesi %90 olup serolojik testlerden üstündür. Ancak noduler karaciğer sirozunda sensitivite ve spesifitesi azalmaktadır. USG' nin yorumlanmasında kişisel farklılıklar ve obez hastalar dezavantaj oluşturmaktadır (13).

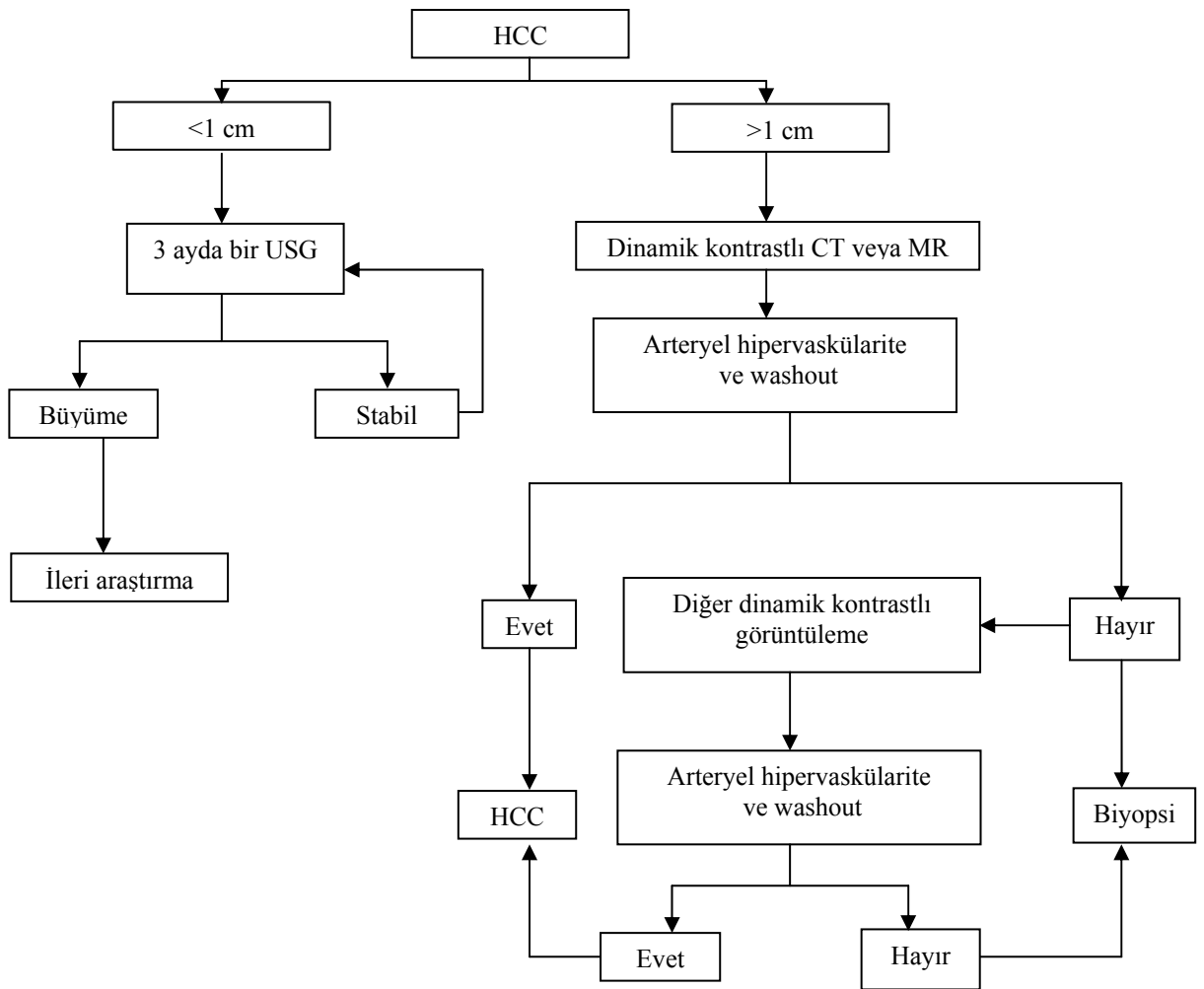
HCC için ideal tarama aralığı bilinmemektedir. Bu aralığın 6-12 ay olarak belirlenmesinin nedeni tümör 'doubling' zamanıdır. Tarama aralığı riskin derecesine göre değil tümör büyüme hızına bağlı olarak belirlenmelidir. Sonuç olarak HCC riski taşıyan hastalar 6 ayda bir mutlaka USG ile taranmalıdır (13).

2.1.4 Tanı

AFP' nin sensitivesinin düşük olması, intrahepatik CCC ve bazı kolon kanseri metastazlarında da yükselebileceği için HCC tanısında kullanılması önerilmemektedir.

Tanıda kullanılacak ilk yöntem dinamik bilgisayarlı tomografi (CT) veya manyetik rezonans görüntülemidir (MR). HCC arteryel sistemden beslenen bir tümör olduğu için, arteryel fazda karaciğer dokusuna göre daha fazla kontrastlanmaktadır. Portal fazda santralinden itibaren kontrastlanması azalmakta ve kapsüller

kontrastlanması artmaktadır (washout). Bu kontrastlanma özelliği HCC için tipiktir. Lezyon 1cm' den küçük ise USG ile 3 ayda bir takibe alınmalıdır. Lezyon 1 cm' den büyük ve ilk yapılan dinamik görüntülemeye tipik vasküler patern varsa HCC tanısı koyulur ve biyopsi yapılmasına gerek yoktur. Yapılan dinamik görüntülemeye tipik vasküler patern yoksa diğer görüntüleme yöntemi ile dinamik çalışma yapılır veya biyopsi uygulanır. İkinci yapılan dinamik görüntülemeye tipik vasküler patern varsa HCC tanısı konulur ve biyopsi yapılması gerekmez (Şekil 2) (13).



Şekil 2: HCC' de tanı algoritmi (13. kaynaktan uyarlanmıştır)

2.1.5 Evreleme Sistemleri

Solid tümörlerin prognozu genellikle tümörün evresine ve onun kılavuzluğundaki tedavi kararına bağlıdır. Ancak HCC’ de prognoz altta yatan karaciğer hastalığı nedeni ile diğer solid tümörlerden daha komplekstir. Dünya’ da HCC evreleme sistemlerinin hangisinin kullanılması gerektiği konusunda tam bir görüş birliği yoktur. TNM evrelendirmesinde karaciğer fonksiyonu göz önüne alınmaması nedeni ile yeterli prognostik öngörü sağlanamamıştır. TNM evrelendirmesi aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Tablo II).

Tablo II: HCC’ de TNM evrelendirme sistemi

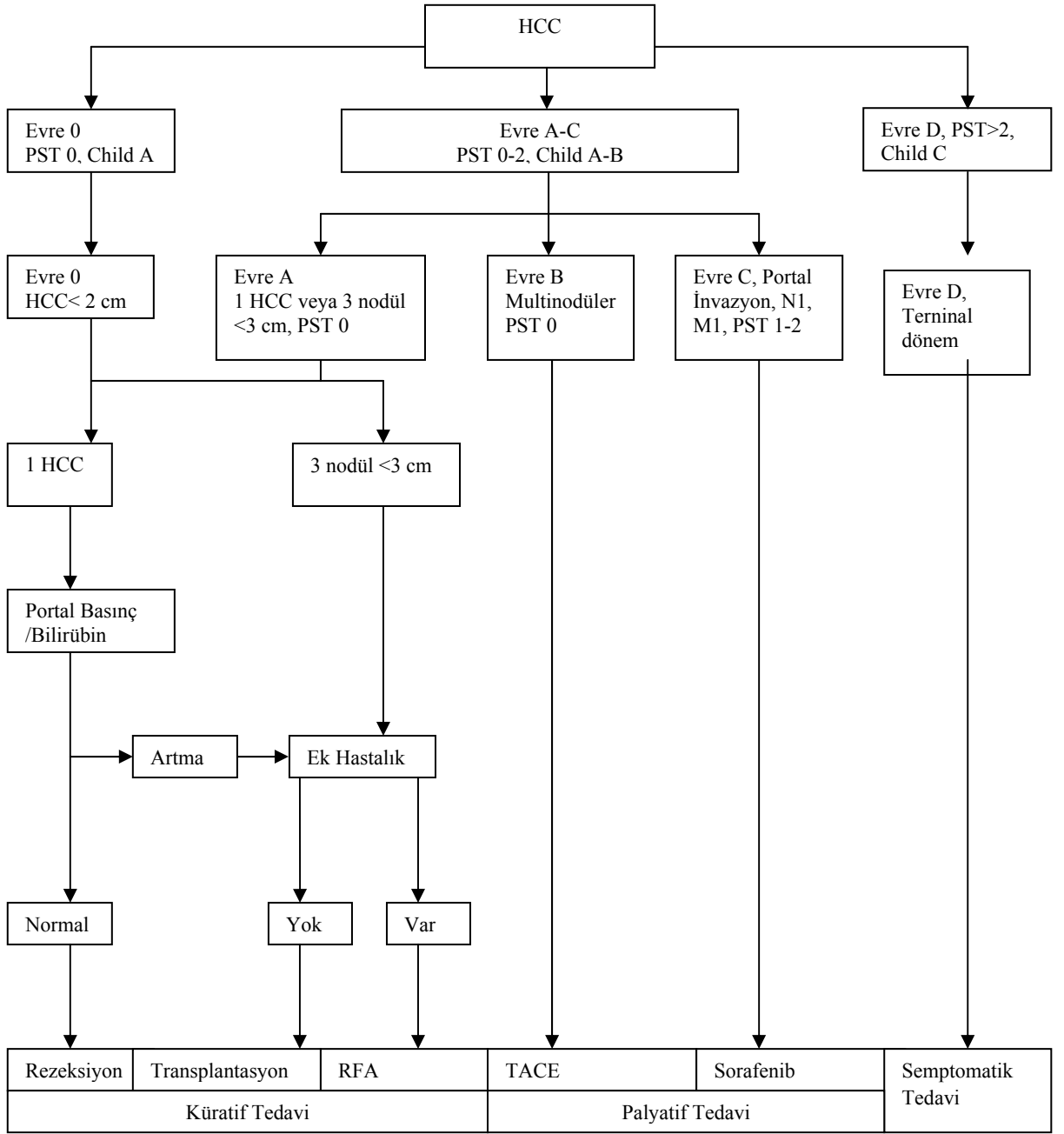
T1: Soliter tümör, vasküler invazyonu yok	Evre 1:T1 N0 M0
T2: Soliter tümör, vasküler invazyon var veya 5 cm’ den küçük multiple tümör	Evre 2: T2 N0 M0
T3: Büyük multiple tümör (>5 cm) veya majör damar invazyonu	Evre 3A:T3 N 0M0
T4: Safra kesesi dışında komşu organ invazyonu veya viseral periton yayılımı	Evre 3B:T4 N0 M0
N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok	Evre 3C: Herhangi bir T N1 M0
N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var	Evre 4: Uzak metastaz
M0: Uzak metastaz yok	
M1: Uzak metastaz var	

Okuda evrelendirmesi tümör büyüklüğü ve karaciğer fonksiyonlarına göre yapılmaktadır. Vasküler invazyon veya nodal metastaz mevcudiyeti değerlendirilmediği için erken ve orta evredeki hastaları ayırt etmemesi bu evrelendirmenin dezavantajıdır. Barcelona-Clinic-Liver-Cancer (BCLC) evrelendirme sistemi, hastanın fiziksel durumu, karaciğer fonksiyonları, tümör evresi ve kanser ilişkili semptomlarını dikkate almaktadır. (13). Yapılan çalışmalar, bu sistemin prognoz ve yaşam süresi ile korele olan güncel en iyi evrelendirme sistemi olduğunu göstermiştir. HCC’ de BCLC ile evrelendirme sistemi ve evreye göre tedavi seçenekleri Şekil 2’de, bu sisteme göre evreler ve beklenen yaşam süreleri ise Tablo 2’de gösterilmiştir.

Prognoz ile daha iyi ilişkili olduğu ileri sürülen ve total tümör hacmini temel alan evreleme sistemleri geliştirilmektedir. HCC nedeni ile karaciğer nakli yapılan ve

patoloji labaratuvarında eksplante karaciğerde total tümör hacmi $>115 \text{ cm}^3$ olanlarda transplante edilen karaciğerde HCC nüksünün daha yüksek olduğu görülmüştür. (34). Bir çalışmada CT görüntülerinde tümörün en geniş çapı kullanılarak tümör hacmi hesaplanmıştır. Total tümör hacmi ile yaşam süresi arasında negatif ve istatistiksel anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0,001$). Bu çalışmada total tümör hacmi, Child-Pugh skoru ve AFP' yi kapsayan bir evreleme sistemi kullanılmış ve prognozla iyi bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir ($p<0,001$) (35).

Karaciğer ve tümör kitlesi düzgün bir geometrik şekle sahip olmadığı için en geniş çaplar ölçülerek hacmin hesaplanması doğru sonuç vermeyecektir. Cavalieri yöntemi düzensiz bir şekilde olan maddelerin hacmini hesaplamak için Bonoventura Cavalieri tarafından üç asır önce geliştirilmiştir. Cavalieri, düzensiz şekilde olan maddelerin hacimlerinin paralel kesitlere ayrılarak hesaplanabileceğini ortaya koymuştur. Hacmi hesaplanacak madde birbirlerine paralel olacak şekilde ve eşit aralıkta kesitlere ayrılarak her bir kesitin ayrı ayrı yüzey alanı hesaplanır. Yüzey alanı ile kesit kalınlığı ile çarpıldığında o kesitin hacmi hesaplanır. Bütün kesitlerin hacimleri toplandığında o maddenin hacmi hesaplanmış olmaktadır. Son zamanlarda Cavalieri yöntemi bazı organların hacim hesaplamalarında kullanılmaktadır. Ancak literatürde Cavalieri yöntemi ile HCC' de tümör dokusu ve tümör dışında kalan karaciğer hacminin hesaplanması konusunda yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda Cavalieri yöntemi ile hem MR hem de CT görüntülerinden karaciğer hacim ölçümünün gerçek karaciğer hacminden istatistiksel anlamlı fark göstermediğini ortaya koymuştur ($p>0,05$). Bu çalışmalarda Cavalieri yönteminde gözlemciler arasında da istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (36-38).



Şekil 3: BCLC evreleme sistemi (13. Kaynaktan uyarlanmıştır)

Tablo III: BCLC evrelendirme sisteminde beklenen yaşam süreleri

BCLC Evre	Yaşam Süresi
0	5 yıllık yaşam süresi %100
A	5 yıllık yaşam süresi %50-75
B	3 yıllık yaşam süresi %50
C	1 yıllık yaşam süresi %50
D	Ortalama yaşam süresi 3 ay

2.1.6 Tedavi

HCC’ de küratif tedavi cerrahidir. Ancak HCC gelişen karaciğerlerin çoğunluğunda siroz olduğu için tümörün cerrahi olarak çıkarılması sıklıkla mümkün olmamaktadır.

2.1.6.1 Cerrahi rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon yapılacak olan hastalar karaciğer fonksiyonu ve tümör yayılımı için ayrıntılı şekilde değerlendirilerek seçilmelidir. Vasküler yayılım veya metastaz gelişen hastalarda rezeksiyon yapılmamalıdır. Cerrahi rezeksiyon HCC için küratif tedavi olmasına rağmen 5 yıllık rekürrens oranı %70 civarındadır (39).

2.1.6.2 Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli karaciğerdeki tümörün tamamen çıkarılmasını ve zemindeki sirotik karaciğer yerine sağlam bir karaciğerin konulmasını sağladığı için HCC tedavisinde idealdir. Ancak tümör karaciğer dışına yayılmışsa karaciğer nakli endike değildir. Bir çalışmada; Milan kriterlerine göre (Tek lezyon<5cm veya 3 lezyon ve çapları <3 cm, major damar invazyonu veya metastaz yok) karaciğer nakli yapıldığında 5 yıllık yaşam süresi %75 ve tümör nüksü %10-15’ dir. Başka bir çalışmada, toplam tümör çapı <7 cm olan hastalarda karaciğer naklinden sonra benzer yaşam süresi ve nüks oranı bulunmuştur (40).

2.1.6.3 Lokal Ablasyon

Lokal ablatif tedaviler lezyon boyutu 3-5 cm' ye kadar olan, rezeksiyon veya karaciğer nakli yapılamayan hastalarda uygulanan tedavilerdir. Perkütan etanol injeksiyonu (PEI) 3 cm çapa kadar olan lezyonlara güvenli ve efektif olarak uygulanabilir. Bu yöntemin cerrahi rezeksiyon kadar sağ kalım oranı sağladığı gösterilmiştir. Radyofrekans ablasyon (RFA) 5 cm çapa kadar çapa olan lezyonlara uygulanabilir. Sonuçları cerrahi rezeksiyona benzerdir. RFA perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi yaklaşımla yapılmaktadır. Bu yöntemin komplikasyon oranı PEI' den düşüktür. Ancak lezyon büyük damarlara veya büyük safra yollarına komşuysa RFA yerine PEI tercih edilmektedir (41, 42).

2.1.6.4 Transarteryel Kemoembolizasyon (TACE)

TACE, karaciğer fonksiyonları kısmen korunmuş (Child A veya B evresi) fakat tümörün büyüklüğü, sayısı veya lokalizasyonu nedeni ile lokal ablatif tedavi uygulanamayan veya nakil öncesi köprü olarak kullanılan bir tedavidir. HCC kitlesi arteryel desteğini büyük oranda hepatik arterden sağlamaktadır. TACE, tümörün kan dolaşımını engellemesi ve sitotoksik kemoterapinin tümör içine doğrudan verilmesini sağlayan bir yöntemdir. Bu yöntem, kemoterapi ajanlarının lipiodolle veya tek başına veya prokoagulan maddenin hepatik arter içine enjeksiyonu şeklinde uygulanmaktadır. Lipiodol kemoterapi ajanlarının tümör içinde tutunmalarında yardımcı bir maddedir. TACE uygulaması ile hepatik arterin oklüzyonu sonucunda tümöre gelen kan akımı engellenmekte ve böylece kemoterapi ajanlarının etkinliği artmaktadır.

TACE yöntemi için kesin kontrendikasyonlar; hepatopedal kan akımının olmaması (portal ven trombozu), ensefalopati ve biliyer obstrüksiyondur. Serum bilirubin >2 mg/dl, LDH >425 U/L, AST>100 U/L, tümör büyüklüğünün karaciğerin %50' sinden büyük olması, kalp veya böbrek yetersizliği, asit, son dönem varis kanaması veya ciddi trombositopeni relatif kontrendikasyon durumlarıdır. Bu yöntemle 2 yıllık yaşam süresi %20-60 arasında değişmektedir (13).

2.1.6.5 Kemoterapi

HCC' de alkilleyiciler, antitümör antibiyotikler, bitkisel alkoidler, platin deriveleri, prokarbazin, östrojen reseptör modülatörleri ve somatostatin tek başlarına veya kombinasyon halinde kullanılmıştır. Ancak etkinlikleri %20' yi geçmemiştir ve karaciğer disfonksiyonu nedeni ile yan etkileri fazladır. HCC tedavisinde kemoterapi önerilmemektedir (13,43).

2.1.6.6 Moleküler hedef tedavisi: Sorafenib

Sorafenib oral bir multikinaz inhibitörü olup; Raf kinaz, vasküler endotelial growth faktör reseptör (VEGFR) ve platelet kaynaklı growth faktör reseptör (PDGFR) sinyalizasyon yollarını hedefler. Sorafenibin, ileri evrede HCC' si olan 602 hastada sağ kalımı yaklaşık 3 ay artırdığı gösterilmiştir (44). Asya-Pasifik bölgesinden yapılan başka bir çalışmada; Sorafenib' in toplam sağ kalımda iyileşme ve tolere edilebilir yan etki profili ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Potansiyel olarak küratif rezeksiyon sonrası veya RFA' dan sonra sorafenib kullanılması (STROM çalışması), TACE ile kombine sorafenib kullanılması (SPACE çalışması) halen devam etmektedir (1).

2.1.6.7 Transarteryel Radyoembolizasyon (TARE)

TARE tedavisi, Yttrium-90 ile doyurulmuş mikroküreler veya reçine boncuklar kullanılarak yapılmaktadır. Bu yöntem, rezeke edilemeyen, portal ven invazyonu olan veya multipl odaklı HCC tedavisinde tercih edilmektedir. Yöntemin TACE ile benzer etkinlikte, makul güvenlik düzeyinde ve oldukça iyi tolere edildiği ileri sürülmektedir. Ancak uzun dönemdeki etkinliği ve yan etki profilini değerlendirecek çalışmalara ihtiyaç vardır (46-47).

2.2 Kolanjioselüler Karsinom

2.2.1 Epidemiyoloji

CCC intrahepatik veya ekstrahepatik safra kanalı epitelinden kaynaklanır. Primer karaciğer kanserlerinin, %15'i CCC' dir ve HCC' den sonra en sık görülen primer kanseridir. Tüm kanserlerin %2' sini oluşturur ve gastrointestinal kanserler arasındaki sıklığı 10. sıradadır. CCC, kanser ilişkili ölümlerin dünya genelinde %13' ünden sorumludur (48). CCC, Doğu Asya'da dünyanın diğer bölgelerine göre daha sık görülmektedir. Güney Kore' nin Busan bölgesinde primer karaciğer kanserlerinin %20' si ve Tayland' ın Khon Kaen bölgesinde %90' ı CCC' dir (49). Son yıllarda CCC sıklığında artma gözlenmektedir. Bu artışta endoskopik retrograd kolanjipankreatografinin (ERCP) yaygınlaşması ile tanı oranının artması ve primer sklerozan kolanjitin etkin izlenmesinin payı olmakla birlikte tümör sıklığını artırabilecek başka nedenlerin de olabileceği ileri sürülmektedir (5). Hastalığın görülme yaşı ortalama 65' dir ve hastaların %54'ü kadındır. Zeminde primer sklerozan kolanjiti olan hastalar haricinde, 40 yaşından önce nadiren görülmektedir (45).

2.2.2 Etyoloji ve Risk Faktörleri

CCC' nin etyolojisi hastaların çoğunluğunda belirlenememekle birlikte bazı risk faktörlerinin rolü kesinleşmiştir.

2.2.2.1 Parazitler

Clonorchis sinensis ve Opisthorchis viverrini, International Agency for Research on Cancer (IARC) tarafından CCC için kesin karsinojen olarak kabul edilmiştir. Bu parazitler Doğu Asya' da endemik olarak bulunmaktadır. C. sinensis' in toplumdaki sıklığı, Çin' in değişik bölgelerinde %0.08-%74,7, Tayland' da %20-50, Kore' de %2,9 ve Vietnam' da %33,8 olarak bildirilmiştir. O. Viverrini sıklığı Tayland' ın değişik bölgelerinde %0-19,3, Laos' da %10,9 ve Kamboçya' da %4 olarak belirlenmiştir. Enfestasyon için risk faktörleri; çiğ veya yeterli pişmemiş balıkların yenmesi, sanitasyon koşullarının kötü olması, el ve mutfak eşyalarının temizliğinin yeterli olmaması ve gıda kontrolünün kötü olması olarak tanımlanmıştır.

C. sinensis ve O. viverrini, desendan olarak safra yollarına yerleşmekte, kronik inflamasyon, oksidatif strese bağlı DNA hasarı ve safra epiteli proliferasyonuna neden olarak karsinogenezi tetiklemektedirler. Bu parazitlerin, CCC riskini 4,8 kat, hiler CCC riskini ise 10 kat artırdıkları bulunmuştur (49,50).

2.2.2.2 Primer Sklerozan Kolanjit

Batı ülkelerinde CCC için bilinen en sık risk faktörüdür. PSC' li hastalarda prevalansı %5-15, yıllık insidansı ise %0,6-1,5 arasındadır. Birçok hastada PSC tanısından sonra 2,5 yıl içinde CCC ortaya çıkmaktadır. Hastaların %37' sinde PSC tanısından sonra 1 yıl içinde CCC geliştiği gösterilmiştir (51). PSC' li hastalarda insidental olarak otopsilerinde ve eksplante karaciğerlerinde %30-42 oranında CCC saptanmıştır (52).

2.2.2.3 Hepatit B ve Hepatit C

ABD' de CCC' li hastalarda HCV enfeksiyonu genel popülasyona göre 4 kat fazla bulunmuştur. Benzer sıklık; İtalya, Tayvan ve Japonya' daki çalışmalarda da elde edilmiştir. Japonya' da CCC' li hastaların %23' ünde HCV, %11,5' inde HBV varken bu oran kontrol grubunda sırasıyla %6 ve %5,5 olarak belirlenmiştir (52). Hiler CCC' li hastalarda yapılan bir çalışmada ise HBV ve HCV pozitifliğinin riski arttırmadığı bildirilmiştir (50).

2.2.2.4 Toksikite

Thorotrast (thorium dioksid), 1920-1950 yılları arasında radyolojik kontrast olarak kullanılmıştır. Bu izotopun yarılanma ömrü 400 yıldır. Thorotrasta maruz kalan hastalarda, genel popülasyona göre CCC riskinin 300 kat arttığı görülmüştür (52).

2.2.2.5 Diğer Faktörler

Hepatolitiazis, Caroli hastalığı, konjenital hepatik fibrozis, koledok kisti veya anormal pankreatikobilier bileşke varlığında hastaların %10-15' inde CCC gelişme riski bulunmaktadır. Benign nedenlerle yapılan bilioenterik drenaj da risk faktörleri arasındadır. ERCP ve endoskopik sfinkterotominin risk artışı ile ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (52).

Kolelitiazis ve kolesistektominin hiler CCC için riski sırasıyla 4,4 ve 7 kat artırdığı ileri sürülmüştür (50).

ABD' de popülayon çalışmasında ise hem ekstrahepatik CCC hem de intrahepatik CCC riski bilier siroz, kolelitiazis, alkolik karaciğer hastalığı, kriptojenik siroz, DM Tip 2, tirotoksikoz ve kronik pankreatitle ilişkili bulunmuştur. İntrahepatik CCC; obezite, sigara kullanımı, NASH ve HCV ile ilişkili bulunmuştur (53).

2.2.3 Sınıflandırma

CCC anatomik lokalizasyonuna göre intra ve ekstrahepatik olarak ikiye ayrılır (Şekil 4). Ekstrahepatik CCC ana hepatik duktus ve distalindeki tümörleri tanımlar iken, intrahepatik CCC ise sekonder safra yolarından kaynaklanan tümörleri tanımlar. Ekstrahepatik CCC tüm CCC' nin %80-90' ını oluştururken, intrahepatik CCC %10-20' sini oluşturur. Ekstrahepatik CCC ise perihiler ve distal olarak ayrılırlar. Perihiler CCC ise kendi içinde Bismuth-Corlette klasifikasyonuna göre 4 tipe ayrılır (51).

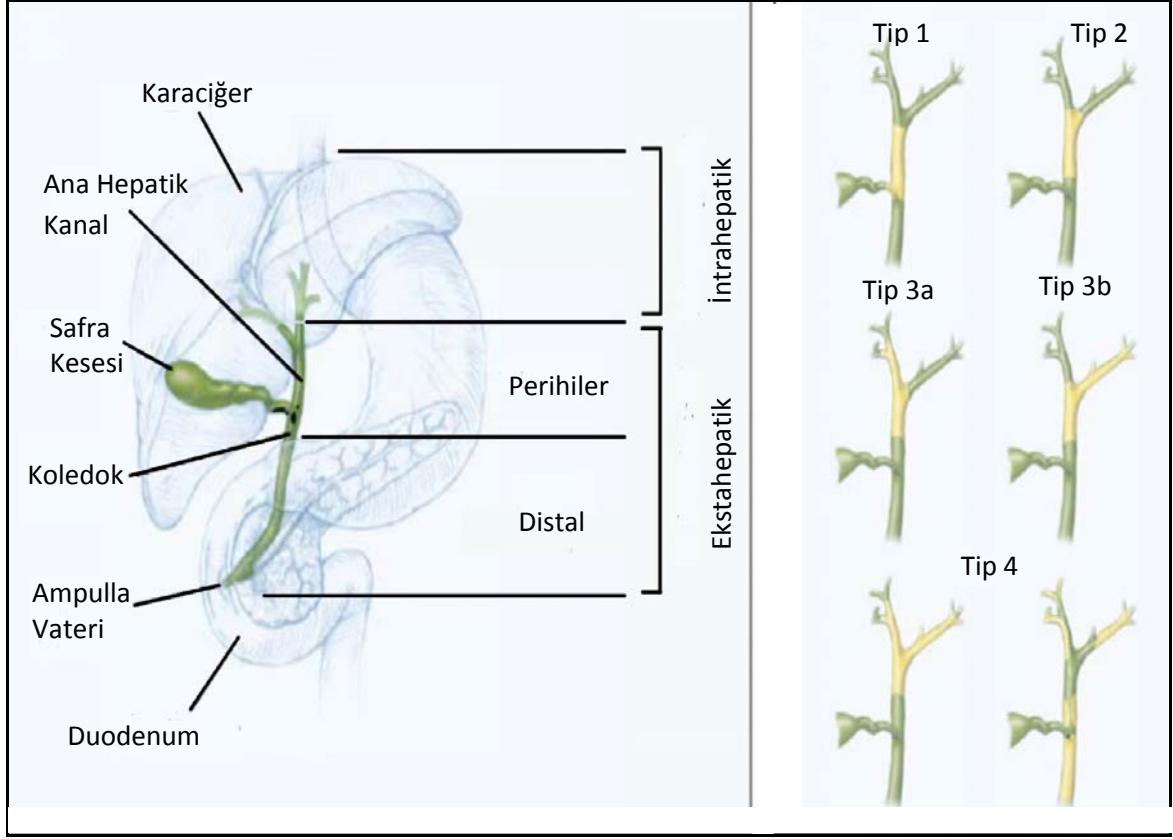
Tip 1: Bilier bileşke distali ve ana hepatik kanal yerleşimli tümör

Tip 2: Bilier bileşke yerleşimli tümör

Tip 3a: Bilier bileşke ve sağ hepatik kanal yerleşimli tümör

Tip 3b: Bilier bileşke ve sol hepatik kanal yerleşimli tümör

Tip 4: Multifokal veya bilier bileşke yerleşimli, hem sağ hem de sol hepatik kanal yerleşimli tümör



Şekil 4: CCC sınıflandırması (Sarı renkli alanlar tümörü göstermektedir) (51. kaynaktan uyarlanmıştır)

2.2.4 Tanı

2.2.4.1 Laboratuvar

Ekstrahepatik CCC' li hastalarda sıklıkla bilirubin, ALP, GGT yüksekliği vardır. İntrahepatik CCC' de ise tek başına ALP/GGT yüksekliği olabilir. CCC' de CA 19-9 en sık yükselen tümör belirteci olmakla birlikte, pankreas, kolorektal, gastrik ve jinekolojik kanserler ve kolanjitte de yükselmesi kullanımını kısıtlamaktadır. Ayrıca CA19-9, popülasyonun %7' sini oluşturan Lewis kan grubu negatif kişilerde tespit edilememektedir. CA 19-9' un cutoff değeri 129 U/ml olarak alındığında sensitivitesi %78,6 ve spesifitesi %98,5 bulunmuştur (54).

2.2.4.2 Radyolojik yöntemler

USG, bilier obstrüksiyonu ayırt etmeye yardımcı olur. Dinamik kontrastlı CT ve MR, lezyonun lokalizasyonunu ve rezeksiyon şansının değerlendirilmesini sağlar. Lezyonun lokalizasyonunun belirlenmesinde; MR ve MR kolanjiopankreatografi (MRCP) CT' den daha duyarlı olarak kabul edilmektedir. CT ve MR görüntüleri ile karaciğer ve tümör kitlesi düzgün bir geometrik şekle sahip olmadığı için en geniş çaplar ölçülerek tümör hacminin hesaplanması tam olarak yeterli sonuç vermeyebilir. Düzensiz şekildeki organların hacim hesaplanmasında Cavalieri yöntemi kullanılmaya başlanılmıştır. Literatürde, CCC' li hastalarda tümör kitlesi ve karaciğer hacminin bu yöntemle değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır (36-38).

ERCP ve perkütan transhepatik kolanjiografi (PTK), tümör lokalizasyonunun belirlenmesinde, tümör dokusundan örnek alınmasında ve rezeksiyon edilemeyen hastalarda obstrüksiyonun giderilmesinde etkin yöntemlerdir (54).

2.2.4.3 Sitoloji

Sitolojinin CCC tanısında sensitivitesi %20 olup, fırçalama ve biyopsi ile sensitivitesi %70' e kadar çıkabilir. Yeni sitolojik teknikler (Aneuploidy ve kromozomal aberasyonlar) sensitiviteyi arttırabilir, fakat yaygın olarak kullanılmamaktadır. Endoskopik ultrasound (EUS) ile ince iğne aspirasyonu, etyolojisi PSC olmayan CCC' lerde primer lezyon ve nodal metastazlardan örnekleme yapılmasını ve böylece sitolojinin sensitivite ve spesifitesini yükseltmektedir. Ancak bu girişimle peritona tümör ekimi olabileceğinden, rezeksiyonu planlanan hastalarda uygulanması önerilmemektedir (51).

2.2.5 Evreleme

İntrahepatik ve ekstrahepatik CCC' de farklı evreleme sistemleri kullanılır. En sık kullanılan TNM evrelemesidir. Aşağıdaki tabloda intrahepatik ve ekstrahepatik CCC' da TNM evrelemesi gösterilmiştir (Tablo IV ve V).

Tablo IV: İntrahepatik CCC' de TNM evrelendirme sistemi

T1: Soliter tümör, vasküler invazyon yok T2: Soliter tümör, vasküler invazyon var veya multiple tümör T3: Viseral periton yayılımı veya invazyon ile ekstrahepatik darlık T4: Periduktal invazyon N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var	Evre 1:T1 N0 M0 Evre 2: T2 N0 M0 Evre 3A:T3 N 0M0 Evre 3B:T4 N0 M0 Evre 4A: Herhangi bir T N1 M0 Evre 4B: Uzak metastaz
--	--

Tablo V: Ekstrahepatik CCC' de TNM evrelendirme sistemi

T1: Tümör safra kanalında T2: Safra kanalı duvar invazyonu T3: Safra kesesi, pankreas veya duodenum invazyonu T4: Çölyak aks veya süperior mezenter arter invazyonu N0: Bölgesel lenf nodu metastazı yok N1: Bölgesel lenf nodu metastazı var M0: Uzak metastaz yok M1: Uzak metastaz var	Evre 1: T1 N0 M0 Evre 1B: T2 N0 M0 Evre 2A:T3 N 0M0 Evre 2B: T1 N1 M0 T2 N1 M0 T3 N1 M0 Evre 3:T4 Herhangi bir N M0 Evre 4: Uzak metastaz
--	--

2.2.6 Tedavi

Hem intrahepatik hem de ekstrahepatik CCC' de küratif tedavi cerrahidir ancak hastaların bir kısmına cerrahi tedavi yapılabilmektedir. Cerrahi tedavi seçenekleri rezeksiyon ve karaciğer naklidir.

Soliter intrahepatik CCC' de rezeksiyon hepatic segmentektomi veya lobektomi olarak yapılır. Rezeksiyon yapılanlarda, 5 yıllık yaşam süresi %22-42 arasındadır. Yaşam süresi tümör evresi, genç yaş ve performans durumu ile bağlantılıdır. Karaciğer nakli ile sağlanan 5 yıllık yaşam süresi %0-18 olduğu için tedavide etkin bir seçenek değildir.

Ekstrahepatik CCC için rezeksiyon seçkin tedavidir. Cerrahi sınır negatif olanlarda, rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam oranı hiler CCC için %11-41, distal CCC için %27-37' dir. Ancak cerrahi sınırı negatif rezeksiyon yapılabilmesi hastaların %50' sinden azında mümkün olmaktadır. Preoperatif portal ven embolizasyonu tümörsüz hepatic lobda kompensatuar hipertrofiye neden olarak rezektabilite sınırlarını genişletebilmektedir. Adjuvan veya neoadjuvan uygulanan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliği gösterilememiştir. Bu nedenle rezeksiyon uygulanacak olan hastalara yapılmamalıdır. Karaciğer nakli, seçilmiş hastalarda 5 yıllık yaşam süresini %76' ya kadar çıkarmaktadır.

Kemoterapide gemsitabin, antimetabolitler, taksanlar, platin deriveleri, antrasiklinler ve mitomisin tek başına kombine kullanılmıştır. Yanıt oranlarının düşük olması nedeniyle palyatif tedavi dışında önerilmemektedir (43).

CCC morbiditesi fazla olan bir tümördür. Hastaların önemli bir kısmında kaşıntı, ağrı ve kaşeksi yaşam kalitesini ileri derecede bozmaktadır. Ağrı için palyatif kemoterapi uygulanabilir. Kolestaz için endoskopik, perkütan veya cerrahi bilier drenaj uygulanmaktadır. Ancak yaşam süreleri arasında fark olmamasına rağmen cerrahi drenajın komplikasyon ve morbidite oranı daha fazladır (51).

3- GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Ana Bilim Gastroenteroloji Bilim Dalı' nda 2005-2010 yılları arasında HCC ve CCC tanısıyla izlenen hastalar retrospektif olarak değerlendirildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, doğdukları ve yaşadıkları yer gibi demografik özellikleri, DM Tip 2 öyküsü, alkol ve sigara alışkanlıkları, tanı sırasındaki semptomları, biyokimyasal, serolojik ve viral hepatit parametreleri, tümör belirteçleri kaydedildi. Tümör yerleşimi, odak sayısı saptandı. Tümör evrelendirmesinde HCC' li hastalarda BCLC ve TNM evrelendirme sistemleri, CCC' li hastalarda TNM evrelendirme sistemi kullanıldı. HCC' li hastalar için siroz, Child-Pugh skoru, özofagus varisi ve portal ven trombozu (PVT) gibi özellikleri kaydedildi. Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ve tanı anından itibaren yaşam süreleri kaydedildi.

CT veya MR görüntülerinden karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi ve total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı Cavalieri yöntemi kullanılarak Onis 2.2 free edition programı ile hesaplandı. Bu yöntemde kesitler aracılığı ile hacim aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$V= t \times (a_1+a_2+\dots+a_n) \text{ cm}^3$$

Formüldeki $(a_1+a_2+\dots+a_n)$ ifadesi, n sayıdaki dilimlerin ya da kesitlerin kesit yüzey alanlarını cm^2 cinsinden (t) ise n sayıdaki ardışık kesitlerin cm cinsinden kesit kalınlığını gösteriyordu. Daha sonra bu yöntem için hazırlanmış bilgisayar programı aracılığı ile MR ve CT görüntülerinin sınırları çizilerek karaciğer ve tümör dokusunun kesit alanı hesaplandı.

Çalışmamızda hastaların CT veya MR' larının DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatındaki görüntüleri alındı. Cavalieri yöntemi kullanılarak, Onis 2.2 free edition programı aracılığı ile karaciğer ve karaciğerdeki kitlelerin kesitsel alanları cm^2 cinsinden bulundu ve daha önce anlatılan formüle göre karaciğer hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, total tümör hacmi ve total tümör hacminin/karaciğer hacmine oranı hesaplandı.

İstatistiksel değerlendirme için SPSS 15 for Windows paket programı kullanıldı. Normal dağılış gösteren verilerde iki grubun karşılaştırılması için Student T testi, ikiden fazla grubun karşılaştırılması için ANOVA ve takiben Tukey çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen verilerin ikili grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, ikiden fazla grubun karşılaştırmalarında Kruskal Wallis varyans analizi ve Bonferroni düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanıldı. Cut off değeri hesaplamasında Roc analizi yapıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde χ^2 analizi kullanıldı. Özellikler arasındaki ilişkilerin bulunmasında ise Speerman korelasyon katsayısı hesaplandı. Yaşam analizleri için Kaplan Meier yaşam analizi yöntemi kullanıldı. p değeri %5' ten küçük olduğunda istatistiki yönden anlamlı olduğu kabul edildi.

4- BULGULAR

Çalışmaya HCC' li 114, CCC' li 36 hasta alındı.

4.1 Hepatoselüler Karsinom

Hastaların 96' sı (%84,2) erkek, 18' i (%15,8) kadındı. Yaş ortalaması 61,42±12,5 (21-84) yılı. Erkek hastaların yaş ortalaması 60,74±12,36 (21-83) yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 65,06±12 (26-84) yılı ve aralarında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Kırk beş hasta (%39,5) Samsun ilinde, 31 hasta (%27,2) Ordu ilinde, 15 hasta (%13,2) Amasya ilinde ve 23 hasta (%20,1) diğer çevre illerde doğmuştu. Elli dört hasta (%47,4) Samsun ilinde, 33 hasta (%28,9) Ordu ilinde, 15 hasta (%13,2) Amasya ilinde ve 12 hasta (%11,5) diğer çevre illerde yaşıyordu.

Hastaların tanı anında en sık semptomları; ağrı: 53 (%46,5), halsizlik: 21 (%18,4), şişkinlik: 10 (%8,8), kilo kaybı: 4 (%3,5), kaşıntı: 2 (%1,8) ve sarılık: 1 (%0,9) hastada vardı. Hastaların 23' ü (%20,2) herhangi bir semptom bildirmemişti. DM tip 2 hastaların 29' unda (%25,4) vardı. Hastaların 52'si (%45,6) sigara kullanıyordu (Tablo VI).

Tablo VI: HCC' li hastaları demografik özellikleri

Demografik Özellik	n= 114 (%)
Cinsiyet	
Erkek	96 (84,2)
Kadın	18 (15,8)
Yaş ortalaması (Yıl)	
Erkek	60,74±12,36 (21-83)
Kadın	65,06±12 (26-84)
Doğduğu İl	
Samsun	45 (39,5)
Ordu	31 (27,2)
Amasya	15 (13,2)
Diğer	23 (20,1)
Yaşadığı İl	
Samsun	54 (47,4)
Ordu	33 (28,9)
Amasya	15 (13,2)
Diğer	12 (11,5)
Klinik	
Semptomsuz	23 (20,2)
Ağrı	53 (46,5)
Halsizlik	21 (18,4)
Şişkinlik	10 (8,8)
Kilo kaybı	4 (3,5)
Kasıntı	2 (1,8)
Sarılık	1 (0,9)
DM Tip 2	29 (25,4)
Sigara	52 (45,6)

Etyolojide viral hepatit en sık nedendi. Viral etkenlerin dağılımı; HBV: 51 hastada (%44,7), HCV: 32 hastada (%28,1), HBV+HDV: 1 hastada(%0,9), HBV+HCV: 1 hastada(%0,9) vardı. Viral hepatit etkenleri bazı hastalarda, alkol kullanımı ile birlikte belirlenmişti. HBV pozitif 4 hasta (%3,5) ve HCV pozitif 1 hasta (%0,9), kronik alkol tüketiyordu. Hastaların 8'inde, anti-HBs pozitifliği, bu hastalarda, hepatit B aşısı öyküsü yoktu ve anti-Hbc IgG pozitifliğinin de olması temelde kronik hepatit B varlığını düşündürüyordu. Alkol 3 hastada (%2,6) tek etyolojik etken olarak görünüyordu. Etyolojik faktörü belirlenemeyen 21 hasta (% 18,4) vardı (Tablo VII). Etyolojik faktörü belirlenemeyen hastaların 7' sinde DM tip 2 öyküsü vardı. Anti-HBs pozitifliği olan 8 hastanın 2'sinde de DM tip 2 belirlenmişti.

Tablo VII: HCC etyolojisinde yer alan faktörler

	n (%)
HBV	51 (44,7)
HCV	32 (28,1)
Bilinmiyor	21 (18,4)
HBV+Alkol	4 (3,5)
Alkol	3 (2,6)
HBV+HCV	1 (0,9)
HCV+Alkol	1 (0,9)
HBV+HDV	1 (0,9)

HBV, HCV, etyolojisi bilinmeyen HCC, HBV+Alkol ve etyolojisi alkol olan hasta gruplarının yaş ortalamaları karşılaştırıldı. Diğer gruplarda birer hasta olduğu için karşılaştırma yapılamadı. HBV ve HBV+Alkol grubunun yaş ortalaması etyolojisi bilinmeyen HCC, HCV ve etyolojisi alkol olan gruplara göre daha gençti ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). HCC nedeni ile cinsiyet ve yaşam süresi arasında istatistiksel ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo VIII).

Tablo VIII: HCC’ deki etyolojik faktörlerin demografik özellikleri

	Yaş (Yıl)*	Erkek, n (%)	Kadın, n (%)	Yaşam Süresi (Ay)
HBV	55,49±12,15 ^a (21-78)	45 (88,2)	6 (11,8)	11,79±10,43 (1-50) (n:47)
HCV	69,13±8,87 ^b (51-84)	24 (75)	8 (25)	13,84±11,56 (1-42) (n:31)
Bilinmeyen	64,58±12,95 ^b (26-83)	17 (81)	4 (19)	10,88±13,57 (1-57) (n:17)
HBV+Alkol	55,5±3,12 ^a (52-59)	4 (100)	0	8,5±8,27 (2-20) (n:4)
Alkol	68,33±3,51 ^b (65-72)	3 (100)	0	9,67±8,33 (3-19) (n:3)
HBV+HCV	45	1 (100)	0	-
HCV+Alkol	64	1 (100)	0	8
HBV+HDV	75	1 (100)	0	14

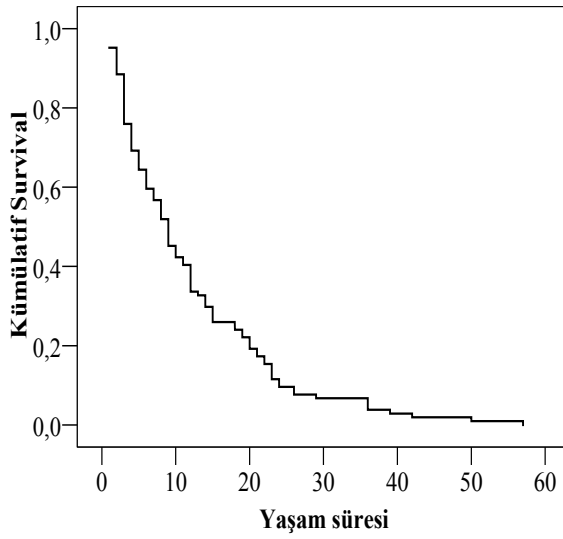
*: a-b arasında istatistiksel anlamlı fark mevcut (p<0,05)

Hastaların 104’ünün yaşam süresi bilgisine ulaşıldı. Hastaların 87’ si kaybedilmiş ve 27’ si yaşıyordu. Bu 104 hastanın ortalama yaşam süresi 12,05±11,02 (1-57) ay idi. Kaybedilen 87 hastanın 77’sinde yaşam süresi öğrenildi. Bu hastaların ortalama yaşam süresi 10,19±9,43 (1-50) ay idi. Ortalama yaşam süresi, kaybedilmiş 63 erkekte, 11,02±9,98 (1-50) ay, ortalama yaşam süresi, kaybedilmiş 14 kadında, 6,5±5,24 (1-20) ay idi. Ortalama yaşam süresi, kaybedilmiş erkek ve kadın hastalar arasında istatistiksel olarak farklı değildi (p>0,05). Erkek hasta grubunda 24 hasta halen yaşıyordu

ve tanıdan sonra geçen süre, ortalama olarak 18 ± 14 (4-57) ay idi. Kadın hasta grubunda 3 hasta halen yaşıyordu ve tanıdan sonra geçen süre ortalama olarak $12 \pm 7,94$ (3-18) ay idi. Yaşayan hastalarda, erkek ve kadın grupları arasında tanıdan sonra geçen süreler anlamlı farklı değildi ($p > 0,05$) (Tablo IX, Şekil 5).

Tablo IX: Cinsiyete göre ölen ve yaşayan hastaların ortalama yaşam süreleri

	Erkek	Kadın	p
Ölen Hastaların Yaşam Süresi (Ay)	$11,02 \pm 9,98$ (1-50)	$6,5 \pm 5,24$ (1-20)	$> 0,05$
Yaşayan Hastaların Yaşam Süresi (Ay)	18 ± 14 (4-57)	$12 \pm 7,94$ (3-18)	$> 0,05$



Şekil 5: HCC' li hastaların yaşam süresi (Ay)

Karaciğer sirozu olan 92 hastanın ortalama yaşam süresi: $11,66 \pm 10,4$ (medyan: 8,5) ay, siroz olmayan 12 hastanın ortalama yaşam süresi: $15 \pm 15,22$ (medyan: 9) aydı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$)

Hastaların 98' inde (%86,0) karaciğer sirozu vardı. Doksan sekiz hastanın Child-Pugh sınıflaması yapıldı. Child A' da 49 (%50,0), Child B' de 36 (%36,7), Child C' de 13 (%13,3) hasta vardı. Özofagus varisi 57 hastada (%50), PVT 23 hastada (%20,2) vardı.

Tümör lokalizasyonunun dağılımı; Sağ lob: 70 (%61,4), sol lob: 11 (%9,5) ve her iki lob: 33 (%28,9) hastada tutulmuştu. Tümör odaklarının sayısı; 51 hastada (%44,7) tek, 11 hastada (%9,6) iki, 10 hastada (%8,8) üç ve 35 hastada (%30,7) üçten fazla idi. Difüz HCC hastaların 7' sinde (%6,1) vardı. Tümör çapı 1,5-19 cm arasında değişiyordu ve ortalama çapı, $6,69 \pm 4,08$ (1,5-19) cm idi.

Hastaların 64' ünde karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi ve total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı Cavalieri yöntemi ile hesaplandı. Bu hastalarda, ortalama karaciğer hacmi $1909,01 \pm 780,84$ (844,8-4062,5) cm^3 , medyan 1716,7 cm^3 , ortalama total tümör hacmi $425,2 \pm 538,47$ (2,8-2198,9) cm^3 , medyan 168,5 cm^3 , ortalama tümörsüz karaciğer hacmi $1483,8 \pm 463,02$ (579,7-2991,6) cm^3 , medyan 1446,8 cm^3 , ortalama total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı $17,6 \pm 18,24$ (%0,2-%66,2), medyan %8,34 olarak bulundu (Tablo X).

Tablo X: Karaciğer ve tümör hacimleri (Cavalieri yöntemi)

	Ortalama±Standart Sapma	Medyan
Karaciğer Hacmi (cm ³)	1909,01±780,84 (844,8-4062,5)	1716,7
Tümörsüz Karaciğer Hacmi (cm ³)	425,2±538,47 (2,8-2198,9)	1446,8
Total Tümör Hacmi (cm ³)	1483,8±463,02 (579,7-2991,6)	168,5
Tümör/Karaciğer Hacmi Oranı (%)	17,6±18,24 (%0,2-%66,2)	8,34

Child sınıfı, BCLC ve TNM evrelendirme sistemine göre hasta sayıları ve ortalama yaşam süreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo XI).

Tablo XI: Hastaların Child sınıfı, BCLC ve TNM evresine göre dağılımları ve yaşam süreleri

	n(%)	Ortalama Yaşam Süresi (Ay)
Child (n=98)		
A	49 (50,0)	16,06±12,69 (3-57)
B	36 (36,7)	9,53±6,67 (1-26)
C	13 (11,3)	2±0,95 (1-4)
BCLC Evre (n=113)		
0	2 (1,8)	14±8,48 (8-20)
A	24(21,2)	20±10,89 (6-50)
B	41 (36,3)	13,65±11,89 (3-57)
C	33 (29,2)	6,97±5,47 (1-23)
D	13 (11,5)	2,08±0,9 (1-4)
TNM Evre (n=113)		
1	24 (21,2)	20,5±10,4 (6-50)
2	13 (11,5)	16,83±12,92 (1-42)
3	61 (54)	8,66±9,27 (1-57)
4	15 (13,3)	6,17±6,12 (1-23)

Yüz on hastanın AFP değerine ulaşıldı. Ortalama AFP düzeyi 6129,57±25810,67 (1-235.000), medyan 58,5 ng/ml idi. AFP düzeyi <5, 5-100, 100-500, 500-1.000, 1000-4.000 ve >4000 ng/ml olarak gruplandırıldığında hasta sayısı sırasıyla 20 (%17,5), 40 (%35,1), 10 (%8,8), 6 (%5,3), 14(%12,3), 20 (%17,5) olarak bulundu (Tablo XII).

Tablo XII: AFP düzeyine göre hasta sayısının dağılımı

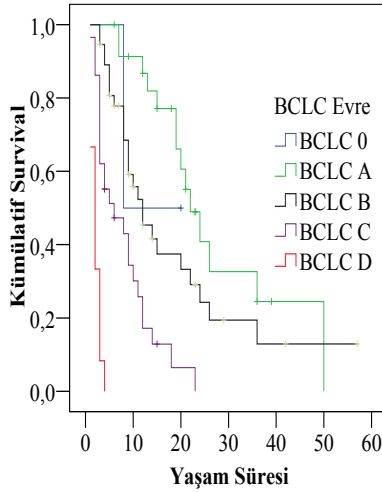
AFP (ng/ml)	n (%)
5<	20 (17,5)
5-100	40 (35,1)
100-500	10 (8,8)
500-1000	6 (5,3)
1000-4000	14 (12,3)
>4000	20 (17,5)

Tablo XIII: AFP düzeyi ile demografik, etyolojik, bazı klinik özellikler, karaciğer ve tümör hacmi, Child sınıfı ve tümör evresinin karşılaştırılması

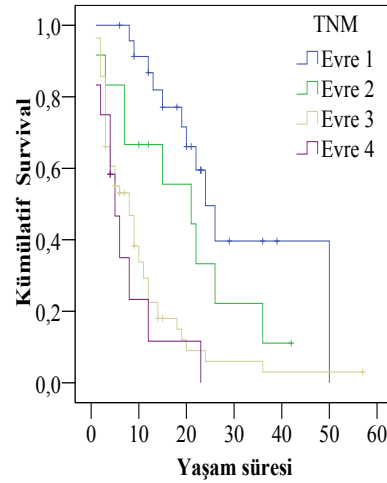
	AFP (ng/ml)						p
	<5	5-100	100-500	500-1000	1000-4000	>4000	
Yaş (Yıl)	63,1±13,4	62,5±11,1	62,6±11,2	58,7±17	64,6±8,3	54,3±13,2	>0,05
Erkek (n,%)	18 (19,6)	33 (35,9)	8 (8,7)	4 (4,3)	10 (10,9)	19 (20,7)	>0,05
Kadın (n,%)	2 (11,1)	7 (38,9)	2 (11,1)	2 (11,1)	4 (22,2)	1 (5,6)	>0,05
HBV (n,%)	8 (15,7)	16 (31,4)	6 (11,8)	4 (7,8)	5 (9,8)	12 (23,5)	>0,05
HCV (n,%)	4 (13,3)	16 (53,3)	3 (10)	1 (3,3)	5 (16,7)	1 (1,1)	>0,05
HCC Nedeni Bilinmeyen (n,%)	7 (36,8)	4 (21,1)	1 (5,3)	1 (5,3)	2 (10,5)	4 (21,1)	>0,05
HBV+Alkol	0	2 (50)	0	0	1 (25)	1 (25)	>0,05
Alkol (n,%)	0	1 (33,3)	0	0	1 (33,3)	1 (33,3)	>0,05
Özofagus Varisi + (n,%)	9 (15,8)	27 (47,4)	3 (5,3)	2 (3,5)	9 (15,8)	7 (12,3)	>0,05
Özofagus Varisi - (n,%)	6 (18,2)	9 (27,3)	3 (9,1)	4 (12,1)	4 (12,1)	7 (21,2)	>0,05
PVT + (n,%)	1 (4,5)	5 (22,7)	3 (13,6)	2 (9,1)	5 (22,7)	6 (27,3)	>0,05
PVT - (n,%)	19 (21,6)	35 (39,8)	7 (8)	4 (4,5)	9 (10,2)	14 (15,9)	>0,05
Antiviral Tedavi+ (n,%)	11(16,7)	28 (42,4)	6 (9,1)	4 (6,1)	7 (10,6)	10 (15,2)	>0,05
Antiviral Tedavi- (n,%)	2 (9,1)	7 (31,8)	3 (13,6)	1 (4,5)	4 (18,2)	5 (22,7)	>0,05
Karaciğer Hacmi (cm3)	1878,3±935,8 (n=10)	1571,4±446,6 (n=26)	2247,8±446,6 (n=5)	2287±1179,9 (n=5)	1572,2±237 (n=5)	1909±780,8 (n=13)	>0,05
Tümör Hacmi (cm3)	502,7±537,8 (n=10)	193,4±274 (n=26)	544,2±805,5 (n=5)	676,2±697,6 (n=5)	109,8±126,6 (n=5)	808,2±641,2 (n=13)	>0,05
Tümörsüz Karaciğer Hacmi (cm3)	1375,6±570,8 (n=10)	1378 ±377,1 (n=26)	1703,9±277,8 (n=5)	1610,8±522,2 (n=5)	1462,4±319,6 (n=5)	1653,4±584,1 (n=13)	>0,05
Tümör/Karaciğer Hacmi (cm3)	20,4±20,7 (n=10)	10,8±14,9 (n=26)	17,7±25,6 (n=5)	23,3±18,3 (n=5)	8,4±7,5 (n=5)	30,7±16,2 (n=13)	>0,05
DM Tip 2 +(n,%)	2 (7,1)	15 (53,6)	3 (10,7)	1 (3,6)	4 (14,3)	3 (10,7)	>0,05
DM Tip 2 - (n,%)	18 (22)	25 (30,5)	7 (8,5)	5 (6,1)	10 (12,2)	17 (20,7)	>0,05
Sigara + (n,%)	7 (14,6)	18 (37,5)	3 (6,3)	1 (2,1)	8 (16,7)	11 (22,9)	>0,05
Sigara - (n,%)	11 (26,8)	17 (41,5)	3 (7,3)	4 (9,8)	3 (7,3)	3 (7,3)	>0,05
Child A (n,%)	12 (21,4)	22 (39,3)	7 (12,5)	3 (5,4)	5 (8,9)	7 (12,5)	>0,05
Child B (n,%)	5 (11,9)	17 (40,5)	2 (4,8)	2 (4,8)	6 (14,3)	10 (23,8)	>0,05
Child C (n,%)	3 (25)	1 (8,3)	1 (8,3)	1 (8,3)	3 (25)	3 (25)	>0,05
TNM Evre 1 (n,%)	2 (8,3)	15 (62,5)	3 (12,5)	1 (4,2)	3 (12,5)	0	>0,05
TNM Evre 2 (n,%)	2 (15,4)	7 (53,8)	1 (7,7)	0	2 (15,4)	1 (7,7)	>0,05
TNM Evre 3 (n,%)	14 (23,7)	17 (28,8)	6 (10,2)	4 (6,8)	8 (13,6)	10 (16,9)	>0,05
TNM Evre 4 (n,%)	2 (14,3)	1 (7,1)	0	1 (7,1)	1 (7,1)	9 (64,3)	>0,05
BCLC Evre 0 (n,%)	0	1 (50)	1 (50)	0	0	0	>0,05
BCLC Evre A (n,%)	2 (8,3)	15 (62,5)	2 (8,3)	1 (4,2)	4 (16,7)	0	>0,05
BCLC Evre B (n,%)	11 (26,8)	17 (41,5)	3 (7,3)	2 (4,9)	3 (7,3)	5 (12,2)	>0,05
BCLC Evre C (n,%)	4 (12,9)	7 (22,6)	3 (9,7)	2 (6,5)	4 (12,9)	11 (35,5)	>0,05
BCLC Evre D (n,%)	3 (25)	0	1 (8,3)	1 (8,3)%	3 (25)	4 (33)	>0,05
Yaşam Süresi (Ay)	15,3±15,1	13,9±9,9	14,1±10,8	8,5±7,1	10,1±13	6,12±4,1	>0,05

AFP düzeyi ile yaş, cinsiyet, karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, total tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı, yaşam süresi, Child-Pugh sınıfı, özofagus varisi, DM tip 2, sigara, klinik, önceden antiviral tedavi alan ve almayan hastalar, BCLC ve TNM evresi arasında istatistiksel ilişki yoktu ($p>0,05$). Etyolojisi HBV olan hastalarda AFP değeri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel ilişki yoktu. PVT olan hastalarda AFP değeri daha yüksek olmasına rağmen aralarında istatistiksel ilişki yoktu ($p>0,05$) (Tablo XIII).

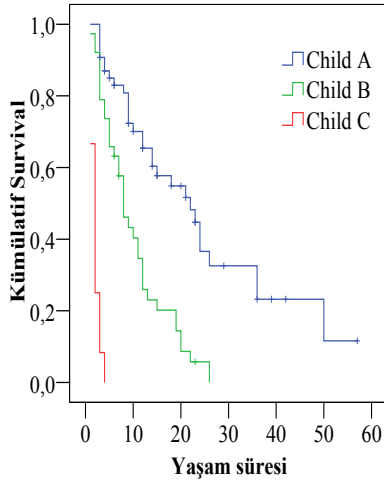
Yaşam süresi ile en güçlü ilişki sırasıyla BCLC evresi ($r=-0,67$, $p=0,000001$), TNM evresi ($r=-0,543$, $p=0,000001$), Child-Pugh sınıfı ($r=-0,499$, $p=0,000001$), total tümör hacmi ($r=-0,366$, $p=0,003$), tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı ($r=-0,376$, $p=0,003$), arasında saptandı. Total tümör hacmi $<50 \text{ cm}^3$, $50-250 \text{ cm}^3$ ve $>250 \text{ cm}^3$ olarak gruplara ayrıldığında, medyan yaşam süresi sırasıyla 12, 10,5 ve 5 aydı. Total tümör hacmi $>250 \text{ cm}^3$ olan grupta yaşam süresi diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak kısaydı ($p=0,0004$). Total tümör hacmi $<50 \text{ cm}^3$ ve $50-250 \text{ cm}^3$ olan gruplar arasında yaşam süresi için istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Şekil 6, 7, 8)



Şekil 6: BCLC evresine göre yaşam süresi (Ay)



Şekil 7: TNM evresine göre yaşam süresi (Ay)



Şekil 8: Child sınıfına göre yaşam süresi (Ay)

DM tip 2 olanlar ve olmayanlar ile ortalama yaş, cinsiyet, HCV, Child sınıfı ve yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Total karaciğer hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, total tümör hacmi, total tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı DM tip 2 olan hastalarda daha küçük bulunmasına rağmen ve yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo XIV).

Tablo XIV: DM tip 2' li hastaların özellikleri

	DM Tip 2 (+)	DM Tip 2 (-)	p
Yaş (Ay)	62,03±9,45	61,21±13,44	>0,05
Erkek (n,%)	23 (24,0)	73 (76)	>0,05
Kadın (n,%)	6 (33,3)	12 (66,7)	>0,05
Anti HCV+ (n,%)	2 (100)	0	>0,05
Child A (n,%)	16 (28,1)	41 (71,9)	>0,05
Child B (n,%)	12 (28,6)	30 (71,4)	>0,05
Child C (n,%)	1 (7,7)	12 (92)	>0,05
Karaciğer Hacmi (cm ³)	1650,6±482	1995,1±844,3	>0,05
Tümör Hacmi (cm ³)	211,1±270,7	496,6±586,9	>0,05
Tümörsüz Karaciğer Hacmi (cm ³)	1439,5±336,2	1498,6±500,4	>0,05
Tümör/Karaciğer Hacmi (%)	10,5±11,8	19±19,5	>0,05
Yaşam Süresi (Ay)	13,08± 9,86	11,71± 11,42	>0,05

HCC tanısından önce 56 HBV' li hastanın 17' si (%30,4) antiviral tedavi almıştı (9 hasta interferon, 8 hasta oral nükleozid analogu). HCV' li 34 hastanın 6' sında (%17,6) antiviral tedavi (İnterferon ve Ribavirin) öyküsü vardı. Ancak antiviral tedavi alanların tedavi süreleri ve kullandıkları tedavi konusunda istatistiki yorum yapacak kadar ayrıntılı veri elde edilemedi. Hastaların önemli kısmında antiviral tedavi yeterli süre ve dozda kullanılmamıştı. Antiviral tedavi alan ve almayanlar arasında PCR HBV DNA ve PCR HCV RNA düzeyleri için istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05), (Tablo XV, XVI).

Tablo XV: HBV' li hastalarda antiviral tedavi alanlar ile almayanlarda PCR HBV DNA düzeyi

	PCR HBV DNA (IU/ml)		
	Ortalama	Medyan	p
Antiviral Tedavi Alan (n=16)	21.967.905±43.781.032 (0-110.000.000)	118.700	>0,05
Antiviral Tedavi Almayan (n=32)	18.148.000±32.897.408 (0-110.000.000)	989.500	

Tablo XVI: HCV' li hastalarda Antiviral tedavi alanlar ile almayanlarda PCR HCV RNA düzeyi

	PCR HCV RNA (IU/ml)		
	Ortalama	Medyan	p
Antiviral Tedavi Alan (n=4)	7.210.000±7.253.808 (0-16.700.000)	6.070.000	>0,05
Antiviral Tedavi Almayan (n=22)	2.150.641±2.615.310 (0-10.800.000)	1.245.000	

Hastaların 104'ünün tedavi bilgilerine ulaşıldı. Semptomatik tedavi 33 (%31,7) hastaya uygulanmıştı . Geri kalan 71 hastaya kemoterapi, cerrahi, TACE, RF, PEI, radioembolizasyon ve sorafenib tek başına veya kombine uygulanmıştı. En sık kullanılan yöntem TACE idi. Kemoterapi protokolü olarak Adriamisin+Cisplatin verilmişti. Sorafenib 7 hastada kullanılmıştı. Cerrahi tedavi olarak hepatektomi, segmentektomi ve kitle eksizyonu yapılmıştı. Karaciğer nakli önceden segmentektomi sonrası 1 hastada yapılmıştı. Hastaların sadece 1'ine radioembolizasyon uygulanmıştı (Tablo XVII ve XVIII).

Tablo XVII: Uygulanan semptomatik tedavi

Semptomatik Tedavi	n (%)
Narkotik analjezik	8 (7)
Parasentez	16 (14)
Narkotik analjezik+Parasentez	3 (2,6)
Varis ligasyonu	1 (0,9)
Katartik	3 (2,6)
Torasentez	1 (0,9)
Antikoagulan	1 (0,9)

Tablo XVIII: Uygulanan tedaviler

Tedavi (n=104)	n (%)
Semptomatik	33(31,7)
TACE	32 (30,8)
TACE+Kemoterapi	2 (1,9)
TACE+RF	1 (1,0)
TACE+Kemoterapi+Sorafenib	3 (2,9)
TACE+PEİ	1 (1,0)
TACE+Kemoterapi+Kitle Eksizyonu	1 (1,0)
TACE+Segmentektomi	1 (1,0)
Segmentektomi	5 (4,8)
Sağ Hepatektomi	1 (1,0)
Sağ Hepatektomi Sonrası Nüks ve RF	1 (1,0)
Segmentektomi Sonrası Transplantasyon	1 (1,0)
Sol Hepatektomi	1 (1,0)
Sol Hepatektomi+Kemoterapi	1 (1,0)
Sağ Hepatektomi+Kemoterapi	1 (1,0)
Segmentektomi+Kemoterapi	2 (1,9)
Sol Hepatektomi+Kemoterapi+Sorafenib	1 (1,0)
Tümör Eksizyonu+Kemoterapi+Sorafenib	1 (1,0)
Kemoterapi	8 (7,7)
Kemoterapi+Sorafenib	2 (1,9)
RF	2 (1,9)
PEİ+RF	1 (1,0)
PEİ	1 (1,0)
Radioembolizasyon	1 (1,0)

Tedavi gruplarının bir kısmında, hasta sayısı az olduğu için, bu gruplar semptomatik tedavi, TACE, kemoterapi, cerrahi ve PEİ/RF tedavisi uygulananlar şeklinde sınıflandırıldı ve yaşam süreleri hesaplandı. Semptomatik tedavi grubunda yaşam süresi tedavi alan gruplara göre belirgin kısaydı ($p=0,000002$) Diğer uygulanan

tedaviler arasında yaşam süresi için istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) çünkü gruplardaki hasta sayısı azdı (Tablo XX).

Tablo XX: Uygulanan tedavilere göre yaşam süreleri

Tedavi	n=104 (n,%)	Ortalama Yaşam Süresi (Ay)	MedyanYaşam Süresi (Ay)
Semptomatik	33 (31,7)	4,6±5,2	3
TACE	40 (35,1)	15,6±11,5	12
Kemoterapi	22 (19,3)	15,8±14,9	12
Cerrahi	17 (14,9)	18,9±12,9	18
PEI/RF	8 (7)	19,5±15,4	13,5
Sorafenib	7 (6,1)	15,3±12,5	14

4.2 Kolanjiyelüler Karsinom

Çalışmaya alınan 36 hastanın 20' si (%55,6) erkek, 16' sı (%44,4) kadındı. Yaş ortalaması $67,06 \pm 12,4$ (36-87) yılı. Erkek hastaların yaş ortalaması $65,85 \pm 13,06$ (53-82) yıl, kadın hastaların yaş ortalaması $67,75 \pm 11,97$ (45-87) yılı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$). On üç hasta (%36,1) Samsun ilinde, 10 hasta (%27,8) Ordu ilinde, 4 hasta (%11,1) Sinop ilinde ve 9 hasta (%25) diğer çevre illerde doğmuştu. On üç hasta (%36,1) Samsun ilinde, 10 hasta (%27,8) Ordu ilinde, 5 hasta (%13,9) Amasya ilinde ve 8 hasta (%22,2) diğer çevre illerde yaşıyordu. Tanı anında en sık semptom; sarılık 25 (%69,4), ağrı 4 (%11,1), kaşıntı 3 (%8,3), halsizlik 2 (%5,6) ve 1 (%2,8) hastada kilo kaybıydı. Bir hasta (%2,8) semptomsuzdu. Dört hastaya (%11,1) CCC tanısından daha önce kolesistektomi yapılmıştı. DM tip 2 hastaların 6' sında (%25,4) vardı. Sigara kullanan 10 (%27,8) hasta vardı. İki hastada (%5,6) HBV, 2 hastada (%5,6) HCV vardı. Hastaların hiçbirinde paraziter hastalık, primer sklerozan kolanjit, ülseratif kolit ve alkol öyküsü yoktu. Hastaların 30' u (%83,3) ekstrahepatik CCC, 6' sı (%16,7) intrahepatik CCC' ydi (Tablo XXI).

Tablo XXI: CCC' li hastaların demografik özellikleri

Demografik Özellik	n= 36 (%)
Cinsiyet	
Erkek	20 (55,6)
Kadın	16 (44,4)
Yaş ortalaması (Yıl)	
Erkek	65,85±13,06 (36-82)
Kadın	67,75±11,97 (45-87)
Doğduğu İl	
Samsun	13 (36,1)
Ordu	10 (27,8)
Sinop	4 (11,1)
Diğer	9 (25)
Yaşadığı İl	
Samsun	13 (36,1)
Ordu	10 (27,8)
Amasya	5 (13,9)
Diğer	8 (22,2)
Klinik	
Sarılık	25 (69,4)
Ağrı	4 (11,1)
Kaşıntı	3 (8,3)
Halsizlik	2 (5,6)
Kilo Kaybı	1 (2,8)
Semptomsuz	1 (2,8)
DM Tip 2	6 (25,4)
Sigara	10 (27,8)
HBV	2 (5,6)
HCV	2 (5,6)
Kolesistektomi	4 (11)
İntrahepatik CCC	30 (83,3)
Ekstrahepatik CCC	6 (16,7)

Total bilirubin, ALP, GGT, CA 19-9 ve CEA düzeyleri tabloda verilmiştir. CA 19-9 düzeyi 29 hastada, CEA düzeyi 24 hastada öğrenildi (Tablo XXII).

Tablo XXII: CCC' li hastaların biyokimyasal özellikleri

Total Bilirubin (mg/dl)	14,23±12,25 (0,3-44)
GGT (IU/ml)	511,41±320,16 (82-1198)
ALP (IU/ml)	1151,38±1075,89 (234-6189)
CA 19-9 (U/ml)	
Ortalama	1125,20±2196,87 (7,6-12.000)
Medyan	900
<35 (n,%)	4 (13,8)
35-100 (n,%)	3 (10,2)
100-500 (n,%)	4 (13,8)
>500 (n,%)	18 (62,2)
CEA (ng/ml)	
Ortalama	24,69±56,17 (0,5-249)
Medyan	4
<5 (n,%)	13 (54,2)
5-25 (n,%)	6 (25)
25-100 (n,%)	3 (12,5)
>100 (n,%)	2 (8,3)

Hastaların 16' sında karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi ve total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı Cavalieri yöntemi ile hesaplandı. Ortalama karaciğer hacmi 1830,26±362,58 (930,6-2396) cm³, ortalama total tümör hacmi 78,84±158,64 (1,7- 627,7) cm³, ortalama tümörsüz karaciğer hacmi 1751,42±368,65 (925,9-2255,4) cm³, ortalama total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı 4,1±7.98 (0,1- 31,3) olarak bulundu (Tablo XXIII).

Tablo XXIII: CCC' li hastalarda karaciğer ve tümör hacimleri (Cavalieri yöntemi)

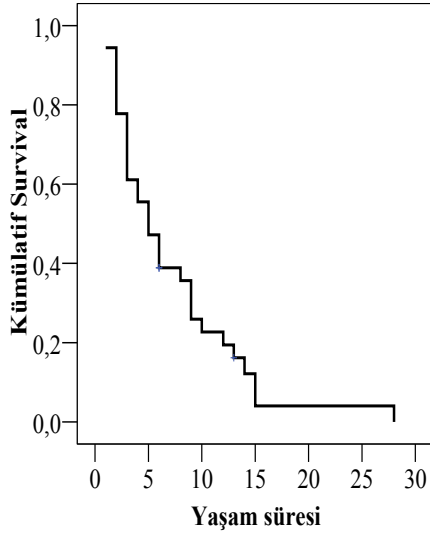
	Ortalama±Standart Sapma
Karaciğer Hacmi (cm ³)	1,830.26±362,58 (930,6- 2396)
Total Tümör Hacmi (cm ³)	78.8438±158,63661 (1,7- 627,7)
Tümörsüz Karaciğer Hacmi (cm ³)	1,751.42±368,65 (925,9- 2255,4)
Tümör/Karaciğer Hacmi Oranı (%)	4.1±7.98 (0,1- 31,3)

Yirmi yedi hastanın tümör evresi bilgisine ulaşıldı. TNM tümör evrelendirme sistemine göre hastaların tümör evresi ve yaşam süreleri tabloda gösterilmiştir (Tablo XXIV).

Tablo XXIV: CCC' li hastaların TNM evresine göre ortalama yaşam süreleri

TNM Evre (n=27)	n (%)	Yaşam Süresi (Ay)
Evre 1	1(3,7)	28
Evre 2	0	
Evre 3	24 (88,9)	6,5±4,3 (1-15)
Evre 4	2 (7,4)	3,5±3,5 (1-6)

Hastaların 33' ü ölmüş (%91,7) ve 3' ü (8,3) halen yaşıyordu. Ortalama yaşam süresi 6,67±5,6 (1-28) aydı (Şekil 9). Ölen ve yaşayan hastaların ortalama yaşam süresi sırasıyla 6,52±5,71 (1-28) ve 8,33±4,04 (6-13) aydı. Erkek ve kadın hastaların ortalama yaşam süresi sırasıyla 6,35±4,41 (2-15) ve 7,06±6,88 (1-28) aydı ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).



Şekil 9: CCC' li hastaların yaşam süresi (Ay)

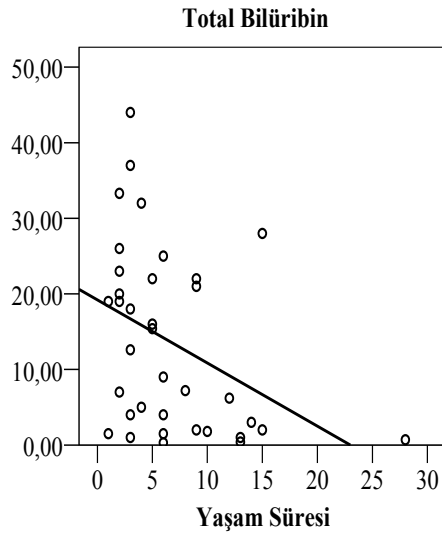
Hastaların 6' sına (%16,7) semptomatik (narkotik analjezik) verilmişti. Geri kalan 30 hastaya tabloda gösterilen tedaviler uygulanmıştı (Tablo XXV).

Tablo XXV: CCC' li hastalara uygulanan tedaviler

Tedavi	n (%)
Semptomatik	6 (16,7)
Kemoterapi	5 (13,9)
Kemoterapi+Eksternal drenaj	1 (2,8)
Eksternal drenaj	15(41,7)
Sağ hepatektomi+Hepatikojejunostomi	1 (2,8)
ERCP+Stent	5 (13,9)
Tümör eksizyonu+Hepatikojejunostomi+Eksternal drenaj	1 (2,8)
Kolesistoenterostomi	1 (2,8)
Sol Hepatektomi+Kolesistektomi+Kaudat Lob Rezeksiyonu+ Roux-en-Y+hepatikojejunostomi	1 (2,8)

Semptomatik tedavi yapılan 6 hastanın ortalama ve medyan yaşam süresi sırasıyla $5,83\pm 6,4$ (1-15) ve 2,5 aydı. Kemoterapi alan 6 hastanın ortalama ve medyan yaşam süresi sırasıyla $9,5\pm 5,08$ (3-15) ve 9,5 aydı. Kemoterapi alan hastalara cisplatin ve 5-fluorourasil verilmişti. Palyatif tedavi yapılan 23 hastanın ortalama ve medyan yaşam süresi sırasıyla $5,22\pm 2,98$ (2-12) ve 5 aydı. Kemoterapi uygulanan hastalarda yaşam süresi uzun olmasına rağmen, semptomatik tedavi, kemoterapi ve palyatif tedavi grubu arasında yaşam süresi için istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) Hastalardan sadece 1' ine küratif tedavi yapılmıştı ve yaşam süresi 28 aydı.

Yaşam süresi ile yaş, cinsiyet, DM tip 2, sigara, kolesistektomi, ALP, GGT, CA 19-9, CEA, karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). Tümör evresi ile yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu. Çünkü gruplarda hasta sayısı homojen değildi. Yaşam süresi ile total bilirübin arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($r=-0,398$, $p=0,02$) (Şekil 10).



Şekil 10: Total bilirubin (mg/dl) ile yaşam süresi (Ay) arasındaki ilişki

HCC ve CCC arasında yaş, cinsiyet, yaşam süresi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, tümör/karaciğer hacmi oranı için istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Sigara, DM tip 2 ve karaciğer hacmi arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$) (Tablo XXVI).

Tablo XXVI: HCC ve CCC' li hastaların demografik özellikleri ile karaciğer ve tümör hacimlerinin karşılaştırılması

	HCC	CCC	p
Yaş (Yıl)	61.42±12.51	66.69±12.451	0,02
Erkek (n,%)	96 (84,2)	20 (55,6)	0,001
Kadın (n,%)	18 (15,8)	16 (44,4)	0,001
Yaşam Süresi (Ay)	12.05±11.023	6.67±5.57	0,006
DM Tip 2 + (n,%)	29 (25,4)	6 (16,7)	>0,05
DM Tip 2 - (n,%)	85 (74,6)	30 (83,3)	>0,05
Sigara + (n,%)	52 (55,9)	10 (35,7)	>0,05
Sigara - (n,%)	41 (44,1)	10 (35,7)	>0,05
Karaciğer Hacmi (cm ³)	1909±780,8	1830,3±362,6	>0,05
Tümörsüz Karaciğer Hacmi (cm ³)	1483,8±463	1751,4±368,6	0,03
Total Tümör Hacmi (cm ³)	425,2±538,5	78,8±158,6	0,01
Tümör/Karaciğer Hacmi(%)	17,6±18,2	4,1±7	0,005

5- TARTIŞMA

5.1 Hepatoselüler Karsinom

HCC dünya genelinde erkeklerde en sık görülen beşinci, kadınlarda sekizinci kanserdir ve kansere bağlı ölümlerin dördüncü nedenidir (1). Dünya genelinde HCC erkeklerde kadınlara göre daha sık görülmekte olup, erkek kadın oranı 2:1 ve 5:1 arasında değişmektedir. Erkeklerde kadınlara göre viral hepatitin, alkol ve sigara kullanımının daha sık olması, artmış vücut/kitle indeksi ve artmış demir depolarının bu farklılığa neden olduğu ileri sürülmüştür (55). Ülkemizde yapılan çalışmalarda erkek/kadın oranı 3,3:1 ve 4:1, yaş ortalaması ise 57-62 yıl arasında bulunmuştur (16-18). Çalışmamızda erkek hasta sayısı kadınlara göre belirgin fazlaydı ve erkek/kadın oranı 5,3:1' di.

HCC, ABD ve Batı Avrupa' da 75 yaş ve üzerinde daha sık görülürken Doğu Asya, Çin ve Afrika bölgelerinde 60-65 yaş arası daha sık görülür (1). HCC için ülkemizde yapılan çalışmalarda yaş ortalaması ise 57-62 yıl arasında bulunmuştur (16-18). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tüm hastaların yaş ortalaması 61,42±12,5 yıldır. Yaş ortalaması erkeklerde kadınlara göre genç olmasına rağmen (60,74±12,36 ve 65,06±12 yıl) istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Gelişmiş olan ülkelerde en sık HCC nedeni kronik HCV enfeksiyonu ve kronik alkol kullanımı, gelişmekte olan ülkelerde en sık HCC nedeni kronik HBV enfeksiyonudur. HBV enfeksiyonunun gelişmekte olan ülkelerde doğumda veya erken yaşta kazanılması, HCV enfeksiyonunun batı ülkelerinde erişkin yaşta kazanılması HCC görülme yaşındaki bu farklılığı açıklamamıza yardımcı olur (1).

Dünyada HCC' nin etyolojik nedenlere göre sıklık dağılımı incelendiğinde, Amerika, Avrupa ve Japonya gibi gelişmiş ülkelerde HCV enfeksiyonu birinci sırada bulunmaktadır (%60). HCC' de HCV enfeksiyonunun payı Asya ve Afrika' daki gelişmekte olan ülkelerde %20 seviyelerinde kalmaktadır. HCC' de HBV enfeksiyonunun payı gelişmiş ülkelerde %20 iken gelişmekte olan Asya ve Afrika ülkelerinde %80 seviyesine ulaşmaktadır. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde HBV etkenli HCC farkı bu toplumlardaki enfeksiyonun kazanılma yaşı ve toplumdaki sıklığı ile ilgili görünmektedir. Gelişmiş ülkelerde toplumda HBV insidansının daha az olması

nedeni ile HCC etyolojisinde HCV enfeksiyonu birinci sırada yer almaktadır (2). Ülkemizde HCC etyolojisinin sıklık dağılımı göz önüne alındığında HBV yine birinci sırada yer almaktadır (%44,4-65,7). HCV' ye bağlı HCC sıklığı %21,3-28,6 arasında bulunmuştur (16-18). Ülkemizde HCC etyolojisini değerlendiren bir çalışmada; Ege ve Marmara Bölgesinde HCV ve HBV' den daha fazlaydı ve HCV %38,3, HBV %33,3 oranında bulunmuştur. Aynı çalışmada İç Anadolu ve Doğu-Güneydoğu Anadolu Bölgesinde ise HBV HCV' den daha sıklı ve İç Anadolu Bölgesinde HBV %62,4, HCV %24,7, Doğu-Güneydoğu Anadolu Bölgesinde HBV %66,2, HCV %10,3 oranında bulunmuştur.

Orta Karadeniz Bölgesinde yaptığımız çalışmada HCC etyolojisinde HBV %44,7 oranındaydı. Çalışmamızda 6 hastada (%5,3) AntiHBs pozitif. Spontan HBs Ag kaybı 30 yaşından genç hastalarda yıllık %0,77, 50 yaşından büyük hastalarda ise yıllık %1,83 oranında olabilir. Bu hastaların karaciğer biyopsilerinde HBV DNA saptanabilir. Presirotik hastalarda HCC riski HBs Ag kaybından sonra devam etmektedir (56). AntiHBs pozitif olan hastalarımızda karaciğer sirozu vardı ve bu hastalarda HBs Ag serokonversiyonu gerçekleşmiş olabilirdi. Çalışmamızda HCC etyolojisinde HCV %28,1 oranındaydı. Bölgemizde etyolojik faktörlerin sıklık dağılımı dünya ülkeleri ile karşılaştırıldığında HBV' nin batı ülkelerine göre daha yüksek oranda, gelişmekte olan ülkelere göre yarısından biraz daha fazla olduğunu gözlemledik.

HCC etyolojisindeki sıklık dağılımında viral hepatitlerin toplumdaki sıklığı ve bu enfeksiyonların kazanılma yaşının önemli olduğu ileri sürülmektedir. Kronik HBV enfeksiyonu prevalansı gelişmiş olan ülkelerde <%2 olup bu oran gelişmekte olan ülkelere %8'in üzerine çıkmaktadır. Kronik HCV enfeksiyonu prevalansı ise gelişmiş olan ülkelere %1-2,5 olup bu oran gelişmekte olan ülkelere %2,5-10 oranındadır (1).

Ülkemizde yapılan çalışmalarda HBV seroprevalansı 0-1 yaş arası %4,6, 2-5 yaş arası %5,2 ve 25 yaş üzerinde %5,6 oranında bulunmuştur (57-65). Samsun' da 25 yaş üzerinde HBV seroprevalansı %4,3 oranında bulunmuştur (60). Ülkemizde Kızılay kan merkezlerinde HCV seroprevalansı %0,41 ve Samsun' da %0,26 bulunmuştur (66). Ülkemizde HCV seroprevalansı %2,2 olup, HCV' nin yaşa göre seroprevalansı Tokat ilinde yapılan bir çalışmada 18-29 yaş arasında %0,6 iken bu oran 50-59 ve 60-69 yaş arasında sırasıyla %4,2 ve %3,4 olarak bulunmuştur (19,63). Bu sonuçlarla ülkemizde

HBV' nin bulaşı esas olarak vertikal yolla, HCV' nin bulaşı horizontal yolla olmaktadır. Ülkemizde Hepatit B için aşılama programı 1998 yılında başlatılmış olup ilerleyen yıllarda HCC etyolojisinde HBV' nin yine ilk sırada olacağı düşünülebilir.

Çalışmamızda HBV' li hastalarda yaş ortalaması HCV' li hastalara göre sırasıyla $55,49 \pm 12,15$ ve $69 \pm 8,87$ yıldır ve aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p < 0,05$). Çalışmamızda hem HBV' nin HCV' den daha fazla olması hem de HBV' li hastaların HCV' li hastalardan daha genç olması, ülkemizdeki HBV ve HCV seroprevalansı ile hastaların enfeksiyon kazanma yaşı ile bağlantılıdır.

Kronik alkol kullanımı HCC etyolojisinde Avrupa ve ABD' de HCV' den sonra ikinci sıradadır ve HCC' lerin %45' inde etyolojik faktör olarak bulunmuştur. Bu oran Japonya' da 20' dir (67). Ülkemizde HCC' li hastalarda alkol kullanma oranı %5,9-15,9 olarak bulunmuştur (16-18). Çalışmamızda HCC' li hastaların 8' i (%7) kronik alkol kullanım öyküsü vermişti. Alkol kullanan hastaların hepsi erkekti. Bu hastaların 4' ünde HBV pozitifliği, 1' inde HCV pozitifliğide vardı. Çalışmamızda alkolün tek etyolojik faktör olduğu hasta sayısı 3' tü. Diğerlerinde etyolojik faktör hem alkol hem de viral hepatitti. Ülkemizde batı bölgelerinde alkol HCC etyolojisinde %31,5 oranında bulunmuştur. Bu oran Doğu-Güneydoğu Anadolu bölgesinde %13,2 ve İç Anadolu bölgesinde %8,3 olup aralarında istatistiksel anlamlı fark vardı (18). Alkol ile viral hepatitin beraber olması sinerjistik etki göstererek HCC riskini 2 kat daha artırdıkları gösterilmiştir (22). Ülkemiz genelinde, alkol HCC için günümüzde önemli bir risk faktörü olmasa bile ilerleyen yıllarda alkol kullanımının artmasıyla önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkabilir.

Dünya genelinde kronik HBV enfeksiyonu olan 350 milyon kişinin, 15-20 milyon kadarının HDV ile enfekte olduğu tahmin edilmektedir. Akdeniz ülkeleri, Afrika ve Orta Asya yüksek endemik bölgeler olup kronik HBV' li kişilerde prevalansı %20' nin üzerindedir. Batı ülkelerinde bu oran daha düşük olup kronik HBV' li intravenöz ilaç alışkanlığı olanlarda %20' nin üzerindedir. Ülkemizin batı bölgelerinde kronik HBV' li hastalarda HDV prevalansı %5' in altında iken bu oran doğu bölgelerimizde %30' a kadar çıkmaktadır (68). HDV, HBV' li hastaların 30' unda çalışılmıştı ve sadece 1 (%3,3) hastada Anti HDV pozitifliği. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HDV oranı HCC'

de %0, 0,9 ve %18,8 oranında bulunmuştur (16-18). Bizim çalışmamızda HDV seroprevalansının düşük olması hem veri yetersizliğinden hem de bölgeler arasındaki farklılıktan kaynaklanmış olabilir.

HCC etyolojisi viral hepatit ve alkol olmayan 15 hasta vardı. AntiHBs pozitifliği olan 6 hastada karaciğer sirozuna yol açan nedenin HBV olmadığını kanıtlayamadığımız için bu grup içinde değerlendirmedik. Çalışmamızdaki bu 15 hastanın 7 sinde DM tip 2 vardı. İlginç olarak diyabetik hastalarımızın 2' sinde Anti HBs Ab pozitifliği mevcuttu. DM tip 2' nin HCC için risk faktörü olduğu ve HCC riskini sırasıyla 1,98, 2 ve 4,8 kat artırdığı bulunmuştur (23, 26, 69). DM Tip 2' in HCC ve kolorektal kanser riskini 2 kat artırdığı ve metformin tedavisi ile bu riskin diyabetik olmayan kişilere benzer orana indiği gösterilmiştir (27). DM Tip 2' nin NAYKH ve NASH' e yol açarak HCC' ye neden olduğu düşünülmektedir. Ülkemizde insanlarda aflatoksin maruziyetine dair yeterli veri olmamasına karşı viral hepatitli hastalarda aflatoksin maruziyeti %24,6, sağlıklı kontrol grubunda %8,1 oranında bulunmuştur ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,005$) (70). HCC etyolojisi bilinmeyen hastalarımızda kesin kanıt olmamasına rağmen bir kısmında bu nedenler etyolojiyi açıklamamıza yardımcı olabilir. Hastaların hiçbirinde otoimmün panel, hemokromatozis, Wilson hastalığı veya aflatoksin maruziyeti araştırılmamıştı.

Çalışmamızda medyan AFP düzeyi 58,5 ng/ml idi. Hastaların %17,5' inde AFP < 5 ng/ ml bulundu. AFP düzeyi ile yaş, cinsiyet, yaşam süresi, HCC etiyoloji, Child sınıfı, tümör evresi, özofagus varisi ve PVT arasında ilişki bulunmadı. AFP düzeyi ile prognoz arasında çelişkili çalışmalar vardır. Ülkemizde yapılan çalışmada AFP düzeyi prognozla ilişkili bulunmuştur (16). Literatürde AFP düzeyi bir çalışmada prognoz ile ilişkili bulunurken, başka bir çalışmada AFP düzeyi ile prognoz arasında ilişki yokken aynı çalışmada DGKP düzeyi ile prognoz ilişkili bulunmuştur (71, 72). AFP' nin yaşam süresine etkisini araştıran başka bir çalışmada ilişki bulunmamıştır (73). AFP' nin prognoz üzerine olan etkisini, 24 çalışmanın sonucuna göre değerlendiren bir çalışmada AFP ile prognoz arasında ılımlı bir ilişki, tedavi monitorizasyonunda daha güçlü bir ilişki bulunmuştur (74).

Literatürde HCC olmayan karaciğer sirozlu hastalarda 1 ve 2 yıllık yaşam oranı Child A' da %100 ve %85, Child B' de %80-60, Child C' de %45 ve 35 olarak

belirtilmiştir (75). Bir çalışmada HCC' li hastalarda Child A olanlarda medyan yaşam süresi 24 ay, Child B veya C' li hastalarda medyan yaşam süresi 13 ay bulunmuştur. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Child sınıfına göre ortalama yaşam süresi Child A, B ve C' de sırasıyla 26,8, 15,3 ve 8 ay bulunmuştur (16). Bu iki çalışmada Child sınıfının yaşam süresini etkileyen bağımsız bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda karaciğer sirozu olan hastalarda Child sınıflamasına göre ortalama yaşam süresi Child A' da 16 ay, Child B' de 9,5 ay, Child C' de 2 aydı. Child sınıfı ile yaşam süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki vardı ($r=-0,499$, $p=0,000001$).

Günümüzde HCC için ideal bir evrelendirme sistemi olmamasına rağmen en çok kullanılan ve prognozla ilişkili olan BCLC evrelendirme sistemidir. BCLC evrelendirme sistemi hem tümör evresini hem de karaciğer fonksiyonlarını içerdiği için güncel olarak kullanılan evrelendirme sistemidir (13). Başka bir çalışmada BCLC evrelendirme sistemi, karaciğer rezeksiyonu sonrası yaşam süresi ile TNM sistemine göre daha yakın bağlantılı bulunmuştur (76). Çalışmamızda iki farklı tümör evrelendirme sistemi kullandık. TNM evrelendirmesinin dezavantajı karaciğer rezervini yansıtmamasıdır. Bizim çalışmamızda da yaşam süresi ile en güçlü ilişki BCLC ($r=-0,67$, $p=0,000001$) sonra TNM evresi ($r=-0,543$, $p=0,000001$) ile ilişkili bulundu.

Son yıllarda prognoz üzerine etkisi olduğu ileri sürülen başka bir faktörde total tümör hacmidir. Üç farklı merkezde karaciğer nakli yapılan hastaların değerlendirildiği bir çalışmada, nakil öncesi total tümör hacmi 115 cm^3 altında veya üzerinde olanlar karşılaştırılmıştır. İki grup arasında 5 yıllık tümör nüksü %13 ve %58, 5 yıllık yaşam süresi %79 ve %47 olup istatistiksel anlamlı fark bulunmuş ($p \leq 0,0001$ ve $p \leq 0,001$). Tümör nüksü için total tümör hacmi, Milan ve University of California, San Francisco (UCSF) kriterlerinin sırasıyla sensitivitesi %71-86-57, spesifitesi %84-47-60, pozitif prediktif değeri %42-20-18 ve negatif prediktif değeri %95-95-90 tespit edilmiştir (34). Başka bir çalışmada anrezektabl olan ve TACE uygulanan hastalarda tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı ile yaşam süresi negatif yönde ilişkili bulunmuştur. TACE sonrası tümör hacmi/karaciğer hacmi oranı %0-25, %25-50, %50-70 ve >70 olanlarda medyan yaşam süresi sırasıyla 18, 12, 7 ve 6 ay saptanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,05$) (77). İki bin otuz HCC' li hastanın değerlendirildiği başka bir çalışmada total tümör hacmi <50 , 50-250, 250-500 ve >500

cm³ olanlarda medyan yaşam süresi sırasıyla 55, 27, 11 ve 5 ay bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001). Bu çalışmada total tümör hacmi, AFP ve Child sınıfının kombine kullanıldığı yeni bir evreleme sistemi kullanılmış ve bu sistemin diğer evreleme sistemlerine göre prognozla daha iyi ilişkili olduğu bildirilmiştir. (35). Lokal tedavi uygulanan 786 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada total tümör hacmi <10,10-50, 50-200, 200-500 ve >500 cm³ olanlarda iki yıllık yaşam oranı sırasıyla %80-74-56-54-34 ve 4 yıllık yaşam oranı sırasıyla %48-47-25-(veri yok)-10 bulunmuş ve istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p<0,001) (78). Çalışmamızda karaciğer ve tümör hacmini hesaplamak için Cavalieri yöntemini kullandık. Bilgilerimize göre HCC' de bu yöntem daha önce kullanılmamıştı. Çalışmamızda total tümör hacmi <50 cm³, 50-250 cm³ ve >250 cm³ olanlarda medyan yaşam süresi sırasıyla 12, 10,5 ve 5 aydı. Hasta sayımız az olmasına rağmen total tümör hacmi >250 cm³ olan grupta yaşam süresi diğer iki gruba göre istatistiksel anlamlı olarak kısa idi (p=0,0004). Total tümör hacmi <50 cm³ ve 50-250 cm³ olan gruplar arasında yaşam süresi için istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). Bu durumda tümör kitlesinin büyük olmasının yaşam süresini olumsuz etkilediği söylenebilir.

DM Tip 2 ile yaş, cinsiyet, yaşam süresi, HCV seroprevalansı ve Child sınıfı arasında ilişki yoktu. Çalışmamızda DM tip 2' li hasta 29 hasta vardı ve 16' sında karaciğer ve tümör hacmi hesaplandı. DM tip 2' li hastaların total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, karaciğer hacmi ve tümör hacmi/karaciğer hacmi DM Tip 2 olmayan hastalara göre daha küçük olmasına rağmen aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu (p>0,05). Literatürde DM tip 2' li hastalarda total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, karaciğer hacmi ve tümör hacmi/karaciğer hacmi konusunda daha önce yapılmış bir çalışma bulamadık. Bu nedenle karaciğer hacminin diğer HCC' li hastalara göre küçük olmasını açıklayamadık. Bu konuda literatürde DM tip 2' de fibrozisin daha yüksek skorda olması karaciğer hacminin daha küçük olmasını açıklayabilir. (23,26).

Çalışmamızda yaşam süresi uygulanan tedavilere göre yorumlandığında en az yaşam süresinin semptomatik tedavi uygulanan hastalar olduğu görüldü. Semptomatik tedavi uygulananlarda medyan yaşam süresi 3 aydı ve bu süre tedavi uygulanan gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı kısa idi (p=0,0002). Çalışmamızda HCC' li hastalarda en sık kullanılan tedavi TACE idi. Tedavi gruplarında yaşam süreleri

arasında anlamlı fark bulunamadı. Tedavi gruplarındaki hasta sayısının az olması gruplar arasındaki farklılığı belirgin duruma getiremediği düşünöldü. Hasta sayısının az olması nedeni ile tedaviler arasında yaşam süresi için istatıksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

5.2 Kolanjioselüler Karsinom

CCC dünya genelinde primer karaciğer kanserlerinin %15' ini oluşturur. Tüm kanserlerin %2' sini oluşturur ve gastrointestinal kanserler arasındaki sıklığı 10. sıradadır (48). CCC, Doğu Asya'da dünyanın diğer bölgelerine göre daha sık görülmektedir. Güney Kore' nin Busan bölgesinde primer karaciğer kanserlerinin %20' si ve Tayland' ın Khon Kaen bölgesinde %90' ı CCC' dir (49). Hastalığın erkek ve kadınlarda görülme yaşı ortalama 65' dir ve hastaların %54'ü kadındır. Zeminde primer sklerozan kolanjiti olan hastalar haricinde, 40 yaşından önce nadiren görülmektedir (45). Çalışmaya alınan 36 hastanın 20' si (%55,6) erkek, 16' sı (%44,4) kadındı. Yaş ortalaması 67,06±12,4 yıldır. Erkek hastaların yaş ortalaması 65,85±13,06 yıl, kadın hastaların yaş ortalaması 67,75±11,97 yıldır ve aralarında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). Bu sonuçlarımız literatürle uyumluydu (50).

CCC' de etyoloji birçok hastada bilinmese de kesin risk faktörleri C. sinensis veya O. viverrini enfestasyonu, PSC ve Thorotrast maruziyetidir (49-52). Japonya' da popülasyon çalışmasında HBV' nin intrahepatik CCC ile ilişkili olduğu ve riski 8 kata artırdığı ileri sürülmüştür. Bu çalışmada HCV' nin intrahepatik CCC ile ilişkisi bulunmamıştır (79). ABD' de başka bir popülasyon çalışmasında ise hem ekstrahepatik CCC hem de intrahepatik CCC riskini artıran faktörler bilier siroz, kolelitiazis, alkolik karaciğer hastalığı, kriptojenik siroz, DM tip 2, tirotoksikoz ve kronik pankreatitle ilişkili bulunmuştur. İntrahepatik CCC obezite, sigara, NASH ve HCV ile ilişkili bulunmuştur (50) Çin' de yapılan bir çalışmada hiler bölge yerleşimli CCC' de riski artıran faktörler olarak hepatolitiazis, kolelitiazis, koledokolitiazis, kolesistektomi, bilier ascariasis, karaciğer parazitleri ve schistosomiasis bulunmuştur. Risk artışıyla ilişkili olmayan faktörler ise ülseratif kolit, alkol, sigara, DM Tip 2, HBV ve HCV olarak bulunmuştur (47). Çalışmamızda DM Tip 2' li 6 hasta (%25,4), sigara kullanan 10 hasta (%27,8), HBV' li 2 hasta (%5,6), HCV' li hasta 2 (%5,6) ve kolesistektomili 4 (%11) vardı. Çalışmamızda CCC ile DM tip 2, sigara, HBV, HCV ve kolesistektomi arasında ilişki bulmadık. Bu sonuç hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir.

CCC' de en sık semptom sarılık, ağrı ve kilo kaybıdır. Kolestaz nedeni ile hastaların büyük bir kısmında kaşıntı vardır (48). Çalışmamızda tanı anında en sık

semptom; sarılık 25 (%69,4), ağrı 4 (%11,1), kaşıntı 3 (%8,3), halsizlik 2 (%5,6) ve 1 (%2,8) hastada kilo kaybıydı. Bir hasta (%2,8) semptomsuzdu.

CCC' de en sık kullanılan tümör belirteçleri CA 19-9 ve CEA' dır. CA 19-9' un hastaların %85' inde yükseldiği bildirilmiştir. CA19-9, toplumun %7' sini oluşturan Lewis kan grubu negatif kişilerde tespit edilememektedir. CA 19-9' un cut-off değeri 129 U/ml olarak alındığında sensitivitesi %78,6 ve spesifitesi %98,5 bulunmuştur (54). Çalışmamızda 29 hastanın CA 19-9 düzeyine ulaşabildik. CA 19-9 düzeyi 25 (%86,2) hastada yükselmişti ve literatürle uyumluydu. CA 19-9 düzeyi ortalama $1125,20 \pm 2196,87$ (7,6-12.000) U/ml, medyan 900 U/ml idi. Hastaların 3' ünde 35-100 U/ml arası, 4' ünde (%13,8) 100-500 U/ml arası ve 18' inde (%62,2) >500 U/ml idi. CEA' nın ise literatürde hastaların %30' unda yükseldiği bildirilmiştir ve CCC için nonspesifiktir (54). PSC' li hastalarda CEA >5,2 ng/ml olduğunda sensitivitesi %68 ve spesifitesi %82 bulunmuştur (80). Çalışmamızda 24 hastanın CEA düzeyine ulaşabildik. CEA düzeyi 11 (%45,8) hastada yükselmişti. CEA düzeyi ortalama $24,69 \pm 56,17$ (0,5-249) ng/ml, medyan 4 ng/ml idi. Hastaların 6' sında (%25) 5-25 ng/ml arası, 3' ünde (%12,5) 25-100 ng/ml arası ve 2' sinde (%8,3) >100 ng/ml idi.

CCC' de sık kullanılan evreleme sistemi TNM' dir. Prognoz ile ilişkilidir fakat hastaların çok azı erken evrede tanı almaktadır (81). Çalışmamızda 1 hasta TNM evre 1, 24 hasta (%88,9) TNM evre 3 ve 2 hasta (%7,4) evre 4' tü. Literatür bilgilerimize göre CCC' de karaciğer ve tümör hacmi için yapılan bir çalışma bulamadık. Çalışmamızda HCC' li hastalarımızda uyguladığımız gibi Cavalieri yöntemi ile karaciğer ve tümör hacimlerini hesapladık. Ortalama karaciğer hacmi $1,830.26 \text{ cm}^3$, total tümör hacmi $78,84 \text{ cm}^3$, tümörsüz karaciğer hacmi $1,751,42 \text{ cm}^3$, tümör/karaciğer hacmi oranını %4,1 olarak bulduk.

CCC' nin küratif tedavisi cerrahidir. Ancak hastaların önemli bir kısmı ileri evrede olduğu için cerrahi tedavi yapılamaz. Kemoterapinin yaşam süresi üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir ve palyasyon amacı ile kullanılmaktadır. Uygulanan palyatif safra drenajı yöntemlerinin de birbirlerine üstünlüğü yoktur (51). Çalışmamızda sadece 1 hasta TNM evre 1' di ve küratif cerrahi uygulanmıştı. Semptomatik tedavi 6 (%16,7), kemoterapi alan 6 (%16,7), palyatif tedavi 23 (%63,2) hastaya uygulanmıştı (1 hastaya hem kemoterapi hem de palyatif drenaj uygulandı).

Çalışmamızda yaşam süresi ile yaş, cinsiyet, DM tip 2, sigara, CA 19-9, ALP, GGT, CEA, karaciğer hacmi, total tümör hacmi, tümörsüz karaciğer hacmi, total tümör hacminin karaciğer hacmine oranı arasında ilişki yoktu ($p>0,05$). Yaşam süresi ile tümör evresi ile ilişki yoktu ($p>0,05$). Çünkü gruplarda hasta sayısı yeterli değildi. Yaşam süresi ile bilirübin düzeyi arasında negatif ilişki saptandı ve bilirübin düzeyi arttıkça yaşam süresinin azaldığını gözlemledik ($r=-0,398$, $p=0,02$). Bizim çalışmamıza benzer şekilde başka bir çalışmada bilirübin düzeyi ile prognoz arasında ilişki varken, yaş ve tümör boyutu arasında ilişki bulunmamıştır (81). Bir metaanalizde küratif cerrahi yapılan hastalarda intrahepatik CCC' un en önemli bağımsız prognostik göstergesi lenf nodu tutulumu olarak bulunmuş. CA 19-9>135 U/ml olan hastalarda lenf nodu invazyonu daha fazla tespit edilmiştir (82). Hiler bölge CCC' da yaş, bilirübin, tümör diferansiasyonu ve lenf nodu metastazı prognozla ilişkili bulunmuştur (83). Başka bir çalışmada ise ekstrahepatik CCC' da bilirübin ile prognoz arasında ilişki bulunmamış, CEA' nın >30 ng/ml olması kötü prognostik faktör olarak bulunmuştur (84). Bir çalışmada CA 19-9' un >1000 U/ml veya CEA' nın >14,4 ng/ml olması prognozla negatif ilişkili bulunmuştur (85).

HCC ve CCC' li hastalarımızı karşılaştırdığımızda, yaş, cinsiyet, yaşam süresi, karaciğer ve tümör hacimleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk. DM Tip 2 ve sigara için istatistiksel anlamlı fark yoktu. HCC' li hastalarımız 5 yıl daha gençler ve erkek cinsiyet daha fazlaydı. Bunun nedeni HCC' de etyolojisinde yer alan viral hepatitler olabilir. HCC' li hastaların tümör hacminin daha fazla ve karaciğer sirozu olmalarına rağmen CCC' li hastalara göre yaşam sürelerinin daha uzun olması, CCC' nin HCC' den daha agresif ve daha çok komplikasyonlu olduğunu (Malnutrisyon, bilier sepsis, kanser kaşeksisi) göstermektedir (51).

Dünyada HCC ve CCC epidemiyolojisinde değişimler olmaktadır. HCC insidansı gelişmiş ve düşük riskli toplumlarda artarken, gelişmekte olan ve yüksek riskli toplumlarda azalmaktadır. Gelişmiş olan ülkelerde artan HCV, alkol, obezite, NASH ve DM tip 2' nin bu artıştan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ise HCC insidansının azalmasının nedeni HBV aşılama programıdır (5, 6, 56, 86).

Son yıllarda CCC sıklığında artma gözlenmektedir. Bu artışta endoskopik retrograd kolanji pankreatografinin (ERCP) yaygınlaşması ile tanı oranının artması ve

primer sklerozan kolanjitin etkin izlenmesinin payı olmakla birlikte tümör sıklığını artırabilecek başka nedenlerin de (Viral hepatit) olabileceği ileri sürülmektedir (5,87).

Çalışmamızın retrospektif olması ve karaciğer ile tümör hacmi hesaplanan hasta sayısının az olması dezavantaj oluşturuyordu.

Sonuç olarak, ülkemizde HCC için en sık etyolojik faktör HBV olmasına rağmen batı bölgelerimizde HCV en sık neden olarak bulunmuştur ve dünyadaki değişime paralellik göstermektedir (18). Yaşam süresi ile en güçlü ilişki literatürle benzer olarak BCLC evresi arasında bulduk. Hasta sayımız olmasına rağmen total tümör hacminin yaşam süresi ile istatistiksel anlamlı olarak ilişkili olduğunu gösterdik. HCC' nin erken tanı ve tedavisi dünya üzerinde henüz mortaliteyi düzeltmemiştir (88). Bu nedenden dolayı en önemli yaklaşım HCC' nin önlenmesi olup bu yönde tedbirler alınmalıdır. Hepatit B' nin önlenmesi için ülkemizde ulusal aşı programı başlatılmıştır ve en önemli stratejidir. HCV için kan ve kan ürünleri kullanımında kurallara uyulmalı, damar içi ilaç kullanımı ve cinsel yolla bulaşmayı engellemek için gerekli tedbirler alınmalıdır. Efektif antiviral tedavi ile HCC riskinin azaldığını gösteren güçlü kanıtlar vardır ve hastalar bu yönden değerlendirilmelidir. Riskli gruplarda mutlaka HCC taraması düzenli yapılmalıdır. Ülkemizde aflatoksin maruziyeti için daha geniş çalışmalar yapılmalıdır. CCC için ülkemizde epidemiyolojik veri yoktur. Bizim çalışmamızda CCC riskini artıran bir faktör bulamadık ve bilirübin düzeyi ile prognoz arasında ilişki bulduk. CCC riskini artıran faktörlerin tanımlanması için çalışmalara ihtiyaç vardır.

6-KAYNAKLAR

1. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:448-58.
2. Firozi A, El-Sarag HB, Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in Carr BI ed, *Hepatocellular Carcinoma*, 2nd ed, Humana Press, Philadelphia 2010 p:1-26
3. Dondog B, Lise M, Dondov O, Baldandorj B, Franceschi S. Hepatitis B and C virus infections in hepatocellular carcinoma and cirrhosis in Mongolia. *Eur J Cancer Prev.* 2011;20:33-9.
4. Evans AA, O'Connell AP, Pugh JC et al. Geographic variation in viral load among hepatitis B carriers with differing risks of hepatocellular carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7:559-65.
5. McGlynn KA, Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer.* 2001;2:290-6.
6. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol.* 2009;9:1485-91.
7. Armstrong GL, Alter MJ, McQuillan GM, Margolis HS. The past incidence of hepatitis C virus infection implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology.* 2000;3:777-82.
8. 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;5:1372-80.
10. Eser S, Olcayto E, Karakılınç H. ve ark. 2004-2006 yılları arası Türkiye kanser insidansı. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı
9. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL et al. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology.* 2002;6:1349-54.

11. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;1:3-23.
12. Sanyal AJ, Yoon SK, Lencioni R. The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment. *Oncologist.* 2010;4:14-22.
13. Bruix j, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked/PracticeGuidelines/HCCUpdate2010.pdf>
14. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;10:1942-56.
15. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology.* 2010;5:1747-54.
16. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol.* 2008;10:683-8.
17. Ozer B, Serin E, Yilmaz U et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2003;2:85-90.
18. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci.* 2001;5:1022-8.
19. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011;2:107-15.
20. Sun CA, Wu DM, Lin CC et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol.* 2003;8:674-82.
21. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2001;4:809-16.

22. Donato F, Tagger A, Gelatti U et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol.* 2002;4:323-31.
23. Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2010;29:3603-15.
24. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. *Hepatology.* 2010;5:1820-32.
25. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010;6:1972-8.
26. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;2:460-8.
28. Maheshwari S, Sarraj A, Kramer J, El-Serag HB. Oral contraception and the risk of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2007;4:506-13.
27. Lee MS, Hsu CC, Wahlqvist ML et al. Type 2 diabetes increases and metformin reduces total, colorectal, liver and pancreatic cancer incidences in Taiwanese a representative population prospective cohort study of 800,000 individuals. *BMC Cancer.* 2011;11:20-26
29. Cavazza A, Caballería L, Floreani A et al. Incidence, risk factors, and survival of hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: comparative analysis from two centers. *Hepatology.* 2009;4:1162-8.
30. Xu R, Bu-Ghanim M, Fiel MI et al. Hepatocellular carcinoma associated with an atypical presentation of Wilson's disease. *Semin Liver Dis.* 2007;1:122-7.
31. Dragani TA. Risk of HCC: Genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol.* 2010;2:252-7.

- 32.Kok KF, Wahab PJ, Houwen RH et al. Heterozygous alpha 1 antitrypsin deficiency as a co-factor in the development of chronic liver disease: a review. *Neth J Med.* 2007;5:160-6.
- 33.Houwert AC, Giltay JC, Lentjes EG, Lock MT. Hereditary persistence of alpha-fetoprotein (HPAF P) review of the literature. *Neth J Med.* 2010;11:354-8.
- 34.Toso C, Trotter J, Wei A et al. Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;8:1107-15.
- 35.Hsu CY, Huang YH, Hsia CY et al. A new prognostic model for hepatocellular carcinoma based on total tumor volume The Taipei Integrated Scoring system. *J Hepatol.* 2010;1:108-17.
- 36.Sahin B, Ergur H. Assessment of the optimum section thickness for the estimation of liver volume using magnetic resonance images a stereological gold standard study. *Eur J Radiol.* 2006;1:96-101.
- 37.Sahin B, Emirzeoglu M, Uzun A et al. Unbiased estimation of the liver volume by the Cavalieri principle using magnetic resonance images. *Eur J Radiol.* 2003;2:164-70.
- 38.Emirzeoglu M, Sahin B, Selcuk MB, Kaplan S. The effects of section thickness on the estimation of liver volume. *Eur J Radiol.* 2005;3:391-7.
- 39.Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003;2:200-7.
- 40.D'Amico F, Schwartz M, Vitale A et al. Predicting recurrence after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma exceeding the up-to-seven criteria. *Liver Transpl.* 2009;10:1278-87.
- 41.Liu JG, Wang YJ, Du Z. Radiofrequency ablation in the treatment of small hepatocellular carcinoma A meta analysis. *World J Gastroenterol.* 2010;27:3450-6.

- 42.Chen MS, Li JQ, Zheng Y et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006;3:321-8
- 43.Di Bisceglie AM, Befeler AS, Tumors and Cysts of the Liver, in Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis Management, 9 th ed Elsevier, Philadelphia 2010 p:1171-1184
- 44.Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;4:378-90.
- 45.Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;1:25-34.
- 46.Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;2:83-8.
- 47.Sangro B, Bilbao JI, Boan J et al. Radioembolization using 90Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;3:792-800.
- 48.Blechacz B, Gore GJ, Tumors of the Bile Ducts, Gallbladder and Ampulla, in Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ eds, Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease Pathophysiology Diagnosis Management, 9 th ed Elsevier, Philadelphia 2010 p:1171-1184
- 49.Shin HR, Oh JK, Masuyer E et al. Epidemiology of cholangiocarcinoma an update focusing on risk factors. *Cancer Sci.* 2010;3:579-85.
- 50.Cai WK, Sima H, Chen BD, Yang GS. Risk factors for hilar cholangiocarcinoma A case-control study in China. *World J Gastroenterol.* 2011;2:249-53.
51. Blechacz BRA, Gores GJ. Cholangiocarcinoma. *Clin Liver Dis.* 2008;12:131-50

52. Gatto M, Bragazzi MC, Semeraro R et al. Cholangiocarcinoma update and future perspectives. *Dig Liver Dis.* 2010;4:253-60.
53. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;10:1221-8.
54. Ustundag Y, Bayraktar Y. Cholangiocarcinoma a compact review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2008;42:6458-66.
55. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2010;3:206-14.
56. Chan HL, Jia J. Chronic hepatitis B in Asia-new insights from the past decade. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26:131-7.
57. Sidal M, Ünüvar E, Oğuz F et al. Age-specific seroepidemiology of hepatitis A, B, and E infections among children in Istanbul, Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2001;2:141-4.
58. Kuyucu N, Dökmen A, Yöney A, Teziç T. Seroprevalance of hepatitis B infection in Turkish Children. *Infection.* 1998;5:317-8.
59. Değertekin H, Tuzcu A, Yalçın K. Horizontal transmission of HBV infection among students in Turkey. *Public Health.* 2000;5:411-2.
60. Kanra G, Tezcan S, Badur S. Hepatitis B and measles seroprevalence among Turkish children. *Turk J Pediatr.* 2005;2:105-10.
61. Hepatitis B virus and hepatitis C virus seroprevalence in rural areas of the southwestern region of Turkey. *Int J Infect Dis.* 2009;2:274-84.
62. Ozsoy MF, Oncul O, Cavuslu S et al. Seroprevalences of hepatitis B and C among health care workers in Turkey. *J Viral Hepat.* 2003;2:150-6.
63. Yildirim B, Barut S, Bulut Y et al. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol.* 2009;1:27-30.

- 64.Bozdayi AM, Aslan N, Bozdayi G et al. Molecular epidemiology of hepatitis B, C and D viruses. *Arch Virol.* 2004;11:2115-29.
- 65.Sunbul M, Leblebicioglu H. Distribution of hepatitis B virus genotypes in patients with chronic hepatitis B in Turkey. *World J Gastroenterol.* 2005;13:1976-80.
- 66.Gurol E, Saban C, Oral O, Cigdem A, Armagan A. Trends in hepatitis B and hepatitis C virus among blood donors over 16 years in Turkey. *Eur J Epidemiol.* 2006;4:299-305.
67. Bosch X, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2005;9:191-211
68. Wedemeyer H, Manns MP. Epidemiology, pathogenesis and management of hepatitis D: update and challenges ahead. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:31-40.
- 69.Gao C, Zhao HC, Li JT, Yao SK. Diabetes mellitus and hepatocellular carcinoma comparison of Chinese patients with and without HBV-related cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2010;35:4467-75.
- 70.Mizrak D, Engin B, Onder FO et al. Aflatoxin exposure in viral hepatitis patients in Turkey. *Turk J Gastroenterol.* 2009;3:192-7.
- 71.Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol.* 2000;4:302-8.
- 72.Kim HS, Park JW, Jang JS et al. Prognostic values of alpha-fetoprotein and protein induced by vitamin K absence or antagonist-II in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma a prospective study. *J Clin Gastroenterol.* 2009;5:482-8.
- 73.Martins A, Cortez-Pinto H, Marques-Vidal P et al. Treatment and prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2006;6:680-7.
- 74.Chan SL, Chan AT, Yeo W. Role of alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma prognostication, treatment monitoring or both. *Future Oncol.* 2009;6:889-99.

75. Ahmad J, Bryce CL, Cacciarelli T, Roberts MS. Differences in access to liver transplantation: disease severity, waiting time, and transplantation center volume. *Ann Intern Med.* 2007;146:707-13.
76. Xu LB, Wang J, Liu C et al. Staging systems for predicting survival of patients with hepatocellular carcinoma after surgery. *World J Gastroenterol.* 2010;16:5257-62.
77. Zhang JW, Feng XY, Liu HQ et al. CT volume measurement for prognostic evaluation of unresectable hepatocellular carcinoma after TACE. *World J Gastroenterol.* 2010;16:2038-45.
78. Huo TI, Hsu CY, Huang YH et al. Prognostic prediction across a gradient of total tumor volume in patients with hepatocellular carcinoma undergoing locoregional therapy. *BMC Gastroenterol.* 2010;31;10:146-57.
79. Tanaka M, Tanaka H, Tsukuma H et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma a possible role of hepatitis B virus. *J Viral Hepat.* 2010;10:742-8.
80. Siqueira E, Schoen RE, Silverman W et al. Detecting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2002;56:40-7.
81. Park J, Kim MH, Kim KP et al. Natural History and Prognostic Factors of Advanced Cholangiocarcinoma without Surgery, Chemotherapy, or Radiotherapy A Large-Scale Observational Study. *Gut Liver.* 2009;4:298-305.
82. Weber A, Landrock S, Schneider J et al. Long-term outcome and prognostic factors of patients with hilar cholangiocarcinoma. *World J Gastroenterol.* 2007;9:1422-6.
83. Uchiyama K, Yamamoto M, Yamaue H et al. Impact of nodal involvement on surgical outcomes of intrahepatic cholangiocarcinoma: a multicenter analysis by the Study Group for Hepatic Surgery of the Japanese Society of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2010 Dec 4. [Epub ahead of print]
84. Zhang BY, Lu Y, Dong Q, Sun CD, Mu P. Surgical treatment and prognostic analysis of 93 cases of hilar cholangiocarcinoma. *Am J Med Sci.* 2010;3:221-4.

85. Juntermanns B, Radunz S, Heuer M et al. Tumor markers as a diagnostic key for hilar cholangiocarcinoma. *Eur J Med Res.* 2010;8:357-61
86. McGlynn KA, Tarone RE, El-Serag HB. A comparison of trends in the incidence of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;6:1198-203.
87. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis.* 2004;2:115-25.
88. Farrell GC, Chan HL, Yuen MF et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in the Asia-Pacific region consensus statements. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:657-63.