

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARIN KLİNİK VE**  
**EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feyzi KANGÜL**

**TRABZON-2015**

**T.C**  
**KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOMLU HASTALARIN KLİNİK VE**  
**EPİDEMİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Feyzi KANGÜL**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Arif Mansur COŞAR**

**TRABZON-2015**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi, beceri ve tecrübelerinden yararlanma olanağına sahip olduğum tez danışman hocam, sayın Yrd. Doç.Dr. Arif Mansur COŞAR'a , İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı Başkanı Prof.Dr.Halil Kavgacı'ya ve uzmanlık eğitimimde emek veren tüm İç Hastalıkları ABD öğretim üyesi hocalarıma, tüm uzmanlarımıza, asistan arkadaşlarıma, tezimin hazırlanma aşamasında yardımlarından dolayı başta Gastroenterohepatoloji BD çalışanlarına olmak üzere ve tüm anabilim dalı personeline,

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan desteklerini ve dualarını benden hiçbir zaman esirgemeyen biricik annem ve babama, beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan ihtisas süremde bütün sıkıntılara katlanan sevgili eşim Demet'e ve aramıza katıldığı günden beri mutluluğumuzu katlayan biricik oğlum Eymen Ensar'a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr.Feyzi KANGÜL

## İÇİNDEKİLER

	<b><u>Sayfa No</u></b>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi	3
2.1.1. Global İnsidans	3
2.1.2. Irk ve Etnisite	5
2.1.3. Cinsiyet	6
2.1.4. Yaş	6
2.2. Risk Faktörlerinin Dağılımı	7
2.2.1. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu	8
2.2.2. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu	9
2.2.3. Alkol	11
2.2.4. Toksik Maddelere Maruziyet	11
2.2.5. NonAlkolik Steatohepatit	12
2.2.6. Obezite	12
2.2.7. Diyabetes Mellitus	13
2.2.8. Sigara	13
2.2.9. Oral Kontraseptifler	14
2.2.10. Hemokromatozis	14
2.2.11. Diyet	15
2.3. Hepatosellüler Kanser'de Tanı	15

2.3.1. Çapı 1 cm'den Büyük Lezyonlar	17
2.3.2. Çapı 1 cm'den Küçük Lezyonlar	17
2.3.3. Karaciğer Biyopsisinin Rolü	18
2.3.4. Serum Markırlarının Rolü	18
2.4. Hepatosellüler Karsinomada Klinik	18
2.5. Hepatosellüler Karsinomada Tarama	20
2.6. Doğal Seyir ve Prognoz	23
2.7. Hepatosellüler Kanser'de Yönetim	23
2.7.1. HSK'da Tedavi	24
2.7.1.1. Küratif Tedavi Yöntemleri	25
2.7.1.1.1. Cerrahi Rezeksiyon	25
2.7.1.1.2. Karaciğer Transplantasyonu	26
2.7.1.2. Non-Küratif (Palyatif) Tedavi Yöntemleri	27
2.7.1.2.1. Trans-Arteryal Embolizasyon-Kemoembolizasyon	27
2.7.1.2.2. Perkütan Ablasyon Tedavileri	27
2.7.1.2.3. Sorafenib	27
2.7.1.2.4. Sistemik Tedavi	28
2.8. Hepatosellüler Karsinomadan Korunma	29
3. MATERYAL VE METOD	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	48
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. ÖZET	60
8. SUMMARY	61
9. KAYNAKLAR	62

**TABLolar LİSTESİ**

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Tablo 1. Ülkelerin cinsiyete göre HSK insidansları	4
Tablo 2. Aynı bölgede yaşayan değişik populasyonlarda HSK insidansı	6
Tablo 3. HSK risk faktörleri dağılımı	7
Tablo 4. HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran faktörler	8
Tablo 5. HCV ile enfekte hastalarda siroza progresyonda kişisel ve çevresel faktörler	10
Tablo 6. Hepatosellüler kanser tanısı (EASL)	16
Tablo 7. HCC hastalarında görülen yakınmalar	19
Tablo 8. Hepatosellüler Kanser Yönünden Taranması Gereken Yüksek Riskli Gruplar	22
Tablo 9. HSK için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi	23
Tablo 10. Child Pugh Skorlama Sistemi	26
Tablo 11. Hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş Milan kriterleri	26
Tablo 12. Hastaların yaş dağılımı	32
Tablo 13. HSK tanısı konulma şekli	33
Tablo 14. HSK'da radyolojik olarak tanı konulma şekli	33
Tablo 15. Tanı sırasında karaciğer hastalığı durumu	35
Tablo 16. Tanı sırasında karaciğer sirozu komplikasyonları	36
Tablo 17. Eşlik eden ek hastalıklar	37
Tablo 18. Toplam çaplara göre hasta dağılım aralığı	38
Tablo 19. Tümörün tutulum şekli ve çap	38
Tablo 20. Ekstrahepatik yayılım durumu	39
Tablo 21. AFP değerlerine göre dağılımı	40
Tablo 22. AFP ile etiyolojik faktörler arasındaki ilişki	40
Tablo 23. HSK'ya yönelik tedavi seçeneklerine göre hasta dağılımı	41
Tablo 24. HSK'da yıllara göre sürvi oranları	42
Tablo 25. Tedavi durumuna göre sağkalım	46

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	<b><u>Sayfa No</u></b>
Şekil 1. HSK'nın Dünya Genelinde Görülme Sıklıkları	4
Şekil 2. HCV İnfeksiyonunun Doğal Seyri	10
Şekil 3. Amerikan Karaciğer Araştırmaları Derneği'nin (AASLD) HCC tanı algoritması	17
Şekil 4. Sirozlu hastalarda HSK yönünden takip algoritması	21
Şekil 5. HSK'lı hastada yönetim algoritması	25
Şekil 6. BCLC evreleme ve tedavi algoritması	28
Şekil 7. Hastaların kadın/erkek dağılımı	32
Şekil 8. HSK etiyojisi	34
Şekil 9. Cinsiyete göre etiyojik faktörler	35
Şekil 10. Karaciğer sirozu olan hastalarda Child evrelemesi	36
Şekil 11. HSK tutulum şekli	37
Şekil 12. Etiyojije göre ortalama tümör çapları dağılımı	39
Şekil 13. Kaplan-Meier analizi ile genel sağkalım analizi	42
Şekil 14. Kaplan-Meier analizi ile cinsiyete göre sağkalım analizi	43
Şekil 15. Kaplan-Meier analizi ile Child-Pugh evresine göre sağkalım analizi	43
Şekil 16. Kaplan-Meier analizi ile etiyojije göre hastaların sağkalım analizi	44
Şekil 17. Kaplan-Meier ilekriptojenik ve viral nedenlere göre hastaların sağkalım analizi	44
Şekil 18. Kaplan-Meier analizi ile AFP düzeyine göre hastaların sağkalım analizi	45
Şekil 19. Kaplan-Meier analizi ile tedavi durumuna göre hastaların sağkalım analizi	46
Şekil 20. Kaplan-Meier analizi ile toplam tümör çapına göre hastaların sağkalım analizi	47

**KISALTMA LİSTESİ**

AFB1	: Aflatoksin B-1
AFP	: Alfafetoprotein
ALT	: Alanin amino transferaz
AST	: Aspartat amino transferaz
AASLD	: American Association for the Study of LiverDiseases
BCLC	: Barselona klinik kanser evreleme sistemi (Barcelona Clinical Cancer Staging system)
DM	: Diyabetes Mellitus
HBsAG	: Hepatit B yüzey antijeni
HBeAG	: Hepatit B e antijeni
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HDV	: Hepatit D virüsü
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
INR	: Uluslar arası normalleştirme oranı (International Normalized Ratio)
MELD	: Son dönem karaciğer hastalığı için model skoru (Model for End Stage Liver Disease)
NASH	: Non Alkolik Steatohepatit
OKS	: Oral Kontraseptif
PTZ	: Protrombin zamanı
PBS	: PrimerBiliyer Siroz
RFA	: RadiofrequencyAblation
SEER	: Surveillance, Epidemiology and Results
TACE	: Transarterial Chemoembolization
TNM	: Tumor, lymph, Nodes, Metastasis
USG	: Ultrasonografi



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatoselluler karsinom (HSK), görülme sıklığı bakımından dünya genelinde 5.sırada yer almakta ve yılda yaklaşık olarak 500.000-1.000.000 'dan fazla ölüme yol açmaktadır (1,2). HSK etiyojisi ve insidansı altta yatan karaciğer hastalığının prevalansına göre dünya genelinde farklılıklar gösterir (3). HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü karaciğer sirozudur. HSK %90 oranında siroz zemininde gelişir (4). Dünya genelinde sirozun en önemli nedeni; Hepatit B ve C virüsleri ile ( HBV ve HCV) oluşan kronik viral hepatitlerdir. HBV siroz gelişmeden de HSK nedeni olabilir. HBV'nün genotipi, viral yükü, bazal core promoter ve precore bölgelerindeki mutasyonlar olası mekanizmalar olarak ileri sürülmüştür (5,6).

Hepatokarsinogenezde, P53 tümör süpressör geninin fonksiyon kaybı kritik bir role sahiptir (7). HSK etiyojisinde en önemli neden Asya'da kronik HBV enfeksiyonu iken gelişmiş ülkelerde alkol veya kronik HCV enfeksiyonuna bağlı sirozdur (4,5,8).

HSK gelişiminde alkol kullanımı ve viral hepatitlerin dışında; cinsiyet, ileri yaş, diyet, aflatoksin B1 (AFB1) ve demir yüklenmesi gibi çevresel faktörler diğer risk faktörleri olarak sıralanabilir. HSK erkeklerde kadınlara göre 2 ile 4 kat daha fazla görülmektedir. Tüm yaş gruplarında görülmesine rağmen yaşla birlikte insidans artmaktadır (9). HSK için önerilen birçok evreleme sistemi mevcut olmakla beraber hangi evreleme sisteminin en iyi olduğu tartışılmaktadır (4). Kötü prognozlu bir kanser olan HSK, batı ülkeleri (Kuzey Avrupa ülkeleri, ABD) ile karşılaştırıldığında ülkemizde daha sık görülmektedir (Şekil 1). Bununla birlikte etiyojisi ve prognoz gibi özellikler açısından benzerlikler göstermektedir. Uzun sağkalım süresi ve etkin tedavi yöntemleri için erken tanı ve uygun tedavi şeklinin belirlenmesi yararlı olacaktır. Bu amaçla 2003 ve 2014 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastane'sine başvuran ve histopatolojik ya da klinik-radyolojik olarak HSK tanısını alan hastaların retrospektif olarak değerlendirildiği bir çalışma planlandı. Hastaların demografik özellikleri, kronik

karaciğer hastalığı etiolojileri, tümör özellikleri, uygulanan tedaviler, sağkalım süreleri incelendi ve istatistiksel olarak analiz edildi.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi**

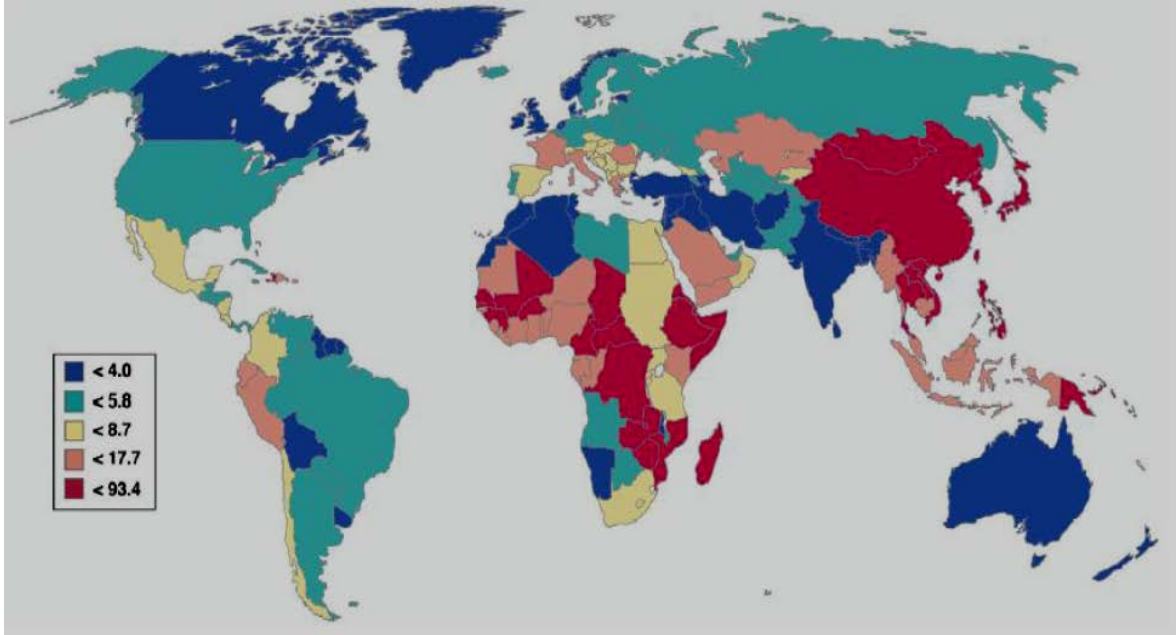
HSK primer karaciğer kanserlerinin %85-90'ını oluşturur. Dünya genelinde görülme sıklığı bakımından beşinci ve kansere bağlı ölüm sıklığında üçüncü sırayı alarak, yılda 500.000 - 1.000.000'dan fazla kişinin ölümüne yol açar (10,11). HSK'ya bağlı 1 yılda ölenlerin sayısı neredeyse HSK'nın yıllık insidansına eşittir. Bu da HSK'nın agresif bir kanser olmasından ve yüksek fatalitesinden kaynaklanmaktadır. ABD'de yetişkinlerde yıllık HSK insidansı 6/100.000 iken çocuklarda 0,05/100.000 olarak tespit edilmiştir. HSK insidansı coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsiyetler arasında farklılık gösterir.

#### **2.1.1. Global İnsidans**

HSK dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez (şekil 1). HSK vakalarının çoğunluğu Sahra altı Afrika ve Doğu Asya'da (%80) görülürken, Kuzey Avrupa ve ABD düşük insidans bölgelerini oluşturur. Çin'den bildirilen vakalar, dünya genelinde görülen vakaların %50'sinden fazlasını oluşturur (erkeklerde 35.2/100.000; kadınlarda 13.3/100.000). Değişik ülkelerde cinsiyete göre HSK insidansları Tablo 1'de özetlenmiştir.

**Tablo 1:** Ülkelerin cinsiyete göre HSK insidansları

Ülkeler	İnsidans (Yüz binde)	
	Erkek	Kadın
Çin	35.2	13.3
Güney Kore	48.8	11.6
Gambia	39.7	14.6
Senegal	28.5	12.2
İtalya	13.5	4.6
Yunanistan	12.1	4.6
İspanya	7.5	2.4
Avustralya	3.6	1.0
Kanada	3.2	1.1
Kolombiya	2.2	2.0
İngiltere	2.2	1.1



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

1. Yüksek insidans bölgesi:

Sahra altı Afrika (Yıllık insidans  $>20/100.000$ ) Güney Afrika, Çin, Tayvan, Singapur

2. Ara insidans bölgesi:

Japonya (Yıllık insidans 10-20/100.000) Yunanistan, İtalya, Güney Pasifik Adaları, Türkiye)

3. Düşük insidans bölgesi:

Kuzey Avrupa (Yıllık insidans 5/100.000), ABD

HSK insidansının Şekil 1’de yüksek olduğu bazı ülkelerde giderek düştüğü görülmüştür. HSK insidansı 1978 ile 1997 arasında Hong Kong ve Şangay’daki Çinli populasyon arasında ve Singapur’da belirgin olarak düşüş göstermiştir (11,12). Bu bölgelere ek olarak 1993 ile 1997 arasında Japonya’da da HSK insidansında azalma bildirilmiştir. Bu duruma yol açan nedenlerden en önemlisi HSK’nın yüksek oranda görüldüğü Asya ülkelerinde tüm yenidoğanların HBV’na karşı aşılansdır (13). Çin Hükümeti’nin 1980’den sonra diyetle ilgili yaptığı düzenlemeler ile hepatokarsinojen olan AFB1 ile karşılaşma oranlarını azalmış ve bununla birlikte HSK insidansında da düşüş görülmüştür. Buna karşılık HSK düşük oranda görüldüğü bölgelerdeki insidans artışı, bu bölgelerde HCV prevelansının ve alkole bağlı karaciğer sirozu sıklığının artmasıyla ilişkili olabilir (4,15). Dünyada HSK vakalarının %80’inde kronik Hepatit HBV ve HCV enfeksiyonları suçlanmaktadır (14).

Ulusal Kanser Enstitüsü’nün verilerine göre, ABD’deki HSK insidansı; 1970 yılından bu yana kısmi artış göstererek 1998 ve 2000 yılları arasında 4.1/100.000 ve 2010’da 6/100.000 olarak tespit edilmiştir. ABD’de yılda yaklaşık 8.500 yeni HSK vakası bildirilmektedir (15).

HSK, Türkiye’de genellikle daha ileri yaşlarda ve sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Uzunalimoğlu ve arkadaşları tarafından yayınlanan toplam 207 hastayı içeren bir araştırmada, Türkiye’deki HSK etiyojisinde birinci sırada HBV (%56), ikinci sırada ise HCV enfeksiyonuna (%23.2) bağlı siroz vakalarının ve üçüncü sırada da alkolik karaciğer hastalığının olduğu bildirilmiştir (16).

### **2.1.2. Irk ve Etnisite**

Aynı bölgede yaşayan değişik populasyonlarda HSK insidansı farklılık gösterebilir (Tablo 2). Singapur’da yaşayan Hint’li ve Çin’li populasyonları arasında yaşa göre ayarlanmış insidans oranları 1993 ile 1997 yılları arasında Çin’li erkeklerde 21.2/100.000, Hint’li erkeklerde 7.8/100.000 oranında saptanırken, aynı bölgede Çin’li kadınlarda 5.1/100.000 ve Hint’li kadınlarda 1.7/100.000 oranında saptanmıştır (11)

**Tablo 2.** Aynı bölgede yaşayan değişik populasyonlarda HSK insidansı

Cinsiyete göre populasyonlar	İnsidans (Yüz binde)
Çinli	
Erkek	21.2
Kadın	5.1
Hintli	
Erkek	7.8
Kadın	1.7

ABD’de siyahlarda beyazlardan 2 kat fazla, Asya’lılarda siyahlardan 2 kat fazla oranda HSK görülmektedir (Asya ırkı>Siyah Amerikalı ırkı>Beyaz Amerikalı ırk). Etnik gruplar arasındaki farklılıklar; karaciğer hastalığı ve HSK’nın major risk faktörlerinin prevalansı ve maruz kalma süresindeki farklılıklardan kaynaklanıyor olabilir.

### 2.1.3. Cinsiyet

Karaciğer kanserleri hemen hemen bütün populasyonlarda, erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda görülür, erkek/kadın oranı 2/1 - 4/1 arasında değişir. Günümüzde bu oranlardaki en büyük farklılık HSK yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4/1). HSK’nın erkeklerde daha sık görülmesinin sebebi cinsiyet ile ilişkili risk faktörlerine bağlı olabilir. Erkeklerin HBV ve HCV ile enfekte olma potansiyelleri, sigara-alkol kullanma oranları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte deneylerde erkek farelerde HSK’nın 2-8 kat daha fazla görülmesi, cinsiyete özgü risk faktörlerine maruz kalma dışında, androjenlerin de bu olaya katkıda bulunduğunu düşündürmektedir. Bu konuyla ilgili Tayvan da yapılan çalışmalarda, HBV ile enfekte erkeklerde artmış testosteron seviyeleriyle HSK arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (17,18).

### 2.1.4. Yaş

HSK’nın görülme yaşı; cinsiyet, etyoloji ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir (11). HSK’nın kadınlarda görülme yaşı neredeyse tüm bölgelerde erkeklerden 5

yaş daha ileridir. ABD, Kanada ve İngiltere gibi düşük riskli populasyonlarda daha ileri yaşlarda (75 yaş ve üzeri) görülen HSK; yüksek riskli birçok Asya populasyonunda da benzer paternde görülür (Hong Kong ve Şanghay). Buna karşılık, yüksek riskli Afrika populasyonlarında (Gambia ve Mali) erkeklerde 60-65 kadınlarda 65-70 yaşlarda pik yaparak düşüşe geçer. Bu yaş gruplarındaki değişiklik sıklıkla populasyondaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Bilhassa, HCV taşıyıcıları genellikle yetişkin yaşta bu virüsle enfekte olurken; HBV taşıyıcılarının çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşılır ve birçoğu doğumda anneden vertikal yolla enfekte olur (2,11).

## 2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı

HSK'da risk faktörleri arasında sıklıkla; HBV, HCV, alkolik karaciğer hastalığı, AFB1 ve muhtemelen non-alkolik steatohepatit yer alırken herediter hemokromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, wilson hastalığı, otoimmün hepatit ve bazı porfiriler nadir nedenler arasında yer alır (3) (Tablo 3).

**Tablo 3.** HSK risk faktörleri dağılımı

<u>Sık</u>	<u>Nadir</u>
HBV	Herediter Hemokromatozis
HCV	Alfa-1 antitripsin eksikliği,
Alkol	Otoimmün hepatit
AFB1	Wilson hastalığı
NASH	Bazı porfiriler

HSK risk faktörleri açısından bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Kronik HBV enfeksiyonu birçok yüksek riskli bölgede dominant risk faktörüdür. HBV enfeksiyonu Asyada çoğunlukla maternal geçişli iken Afrikada genç yaşlarda kardeşler arası geçiş daha sık görülür. HSK' nın yüksek oranda görüldüğü bölgelerde AFB1 ile kontamine gıdaların tüketimi de major risk faktörlerinden birisidir.

Japonya'daki dominant hepatit virüsü diğer Asya populasyonlarının aksine HCV'dir. Japonya'da ikinci dünya savaşından hemen sonra HCV sıklığında artış gözlenmesiyle, 1970'lerden sonra HSK oranları hızlı bir artış göstermeye başlamıştır ve

2016 yılında HCV ilişkili HSK'nın pik yapması beklenmektedir (19). HSK insidansının giderek artmasının bir açıklaması da HSK gelişiminde sirozun major risk faktörü olmasıdır. HCV'nin intravenöz uyuşturucu kullanımına bağlı olarak 1960-1970'lerde Kuzey Amerika, Güney ve Santral Avrupa'da çok sayıda genç yetişkini enfekte etmeye başladığı tahmin edilmektedir (20). Daha sonra virüs kan bankalarına sızramış ve 1990'larda tarama testi bulununcaya kadar birçok kişinin enfekte olmasına yol açılmıştır. HCV'de tarama testinin bulunması ile enfeksiyon oranları zamanla dramatik olarak azalmıştır. Günümüzde HSK'nın düşük oranda görüldüğü ülkelerde 2010-2019 yılları arasında HCV ilişkili HSK oranlarının pik yapacağı düşünülmektedir (21).

### 2.2.1. HBV İnfeksiyonu

Dünyada HSK'nın en sık nedeni HBV enfeksiyonudur. Dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünülmektedir. HBV ilişkili HSK'nın büyük çoğunluğu (yaklaşık %70-90'nı) siroza sekonder olarak gelişir. Bununla birlikte diğer nedenlerden farklı olarak, HBV siroz gelişmeden de HSK'ya yol açabilir. HBV'nin endemik olduğu bölgelerde artmış HSK riski özellikle belirgindir. Bu bölgelerde HBV, sıklıkla anneden yenidoğana geçer (vertikal geçiş) ve bu şekilde enfekte olan bireylerin neredeyse %90'ı kronikleşir. HSK insidansının düşük olduğu bölgelerde bu patern farklıdır, bu bölgelerde HBV yetişkin dönemde seksüel veya parenteral yolla alınır ve vakaların % 90'ında akut enfeksiyon spontan olarak geriler, kronikleşme %5-10 civarındadır. HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran birçok faktör bildirilmiştir (Tablo 4).

**Tablo 4.** HBV taşıyıcılarında HSK riskini artıran faktörler

---

Erkek cinsiyet
İleri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon)
Asya veya Afrika kökenli olma
Zeminde siroz gelişimi
HSK için aile öyküsü
Aflatoksine maruz kalma
Alkol
Sigara
HCV veya HDV ile koenfeksiyon
HBV-DNA düzeyi
Genotip C ile enfeksiyon
HBeAg pozitifliği

---



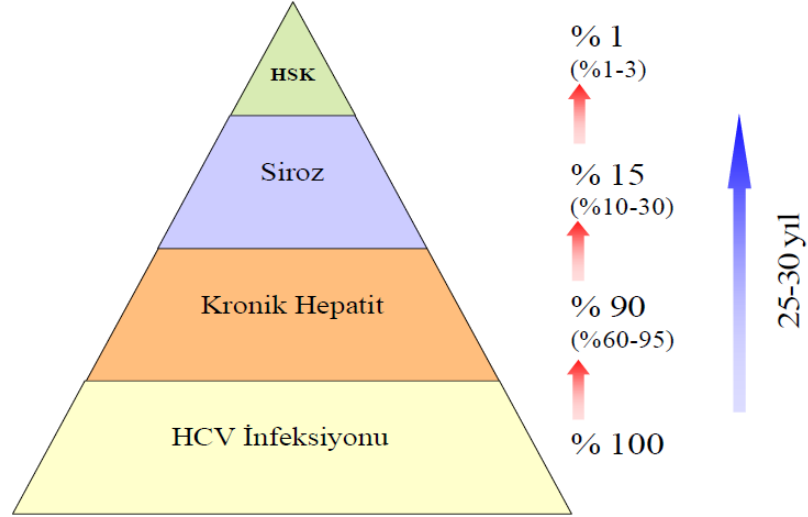
HSK riski ayrıca HBV-DNA düzeyi ve HBeAg antijeniyle belirtilen HBV replikasyonu yüksek olan bireylerde de artmıştır. Asya’da yapılan çalışmalarda ek olarak genotip C ile enfekte kişilerde genotip B ile enfekte olan kişilere göre daha ciddi hepatit enfeksiyonu geçirdiği bildirilmiş ve buna bağlı olarak HSK riskinin de daha yüksek olduğu saptanmıştır. (22,23). HBV enfeksiyonunun doğal seyrinde spontan olarak veya tedavi ile Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) ve HBeAg’ne karşı antikor geliştirenlerde daha iyi klinik gidiş görülür. HSK gelişme riski büyük ölçüde HBV’ye karşı immünizasyon gelişmiş bireylerde azalmıştır. Birçok çalışmada; bazı bireylerde akut HBV enfeksiyonunun serolojik olarak düzeldiği (HBsAg negatif) halde HBV-DNA’nın sensitif amplifikasyon tayinleriyle “occult” HBV enfeksiyonu şeklinde dekatlar boyunca devam ettiği saptanmıştır. Akut HBV enfeksiyonu geçiren hastaların iyileşmeden yaklaşık 10 yıl sonra karaciğerlerinde hafif hepatit ve fibrozis saptanmıştır (24,25). HBV açısından İmmunize hastalarda taşıyıcılara göre HSK insidansı belirgin olarak düşük saptanmıştır (26).

HBV enfeksiyonundan korunmada en etkili yöntemin Hepatit B aşısı olduğu kabul edilmektedir. Ayrıca aşılanmanın, HBV ile ilişkili komplikasyonlara bağlı mortalite de azalma sağladığı saptanmıştır. Bu konuyla ilgili ilk somut kanıt Tayvan’lı çocuklarda görülmüş ve efektif aşılamayla beraber HSK’nın belirgin bir şekilde azaldığı görülmüştür (27). Tayvan’lı 6-14 yaşlarındaki çocuklarda immünizasyon programının başlatılmasından 10 yıl sonra HSK insidansı dramatik olarak azalmıştır. Doğumda ilk dozun uygulandığı rutin infant aşılaması %90’lık kapsama ve %84’lük korumayla HBV ile ilişkili ölümden korumaktadır (28).

### **2.2.2. Hepatit C Virüs İnfeksiyonu**

HSK gelişimi için kronik HCV enfeksiyonu major bir risk faktörüdür. HSK’lı hastalarda HCV pozitifliği; İtalya’da %44-66, Fransa’da %27-58, İspanya’da %60-70 ve Japonya’da %80-90 olarak saptanmıştır (19, 20). Ayrıca daha yüksek ancak tanımlanmamış oranda anti HCV negatif HSK’lı hastaların serumunda veya karaciğer dokusunda, polimeraz zincir reaksiyonu ile HCV-RNA tespit edilebilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasının metaanalizinde HCV ile enfekte hastalarda enfekte olmayanlara göre HSK riskinin 17 kat arttığı saptanmıştır (29). HCV ile enfekte olan hastalarda HSK gelişiminin tespiti uzun dönemli kohort çalışmalarının yetersiz olması nedeniyle zordur,

bununla birlikte bir tahmin yapmak gerekirse 30 yılın sonunda bu oran %1-3 arasında değişir (Şekil 2). HCV enfeksiyonu karaciğerde önce fibrozise sonra da siroza neden olarak HSK riskini artırır.



Şekil 2. HCV İnfeksiyonunun doğal seyri

HCV bağlı siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık olarak HSK gelişmesi %1-4 arasındadır. Bu oran Japonya’da %7’lere kadar çıkar. HCV ile enfekte hastalarda siroza progresyon açısından kişisel ve çevresel faktörler, viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir (29) (Tablo 5).

**Tablo 5.** HCV ile enfekte hastalarda siroza progresyonda kişisel ve çevresel faktörler

---

İleri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon)
Erkek cinsiyet
Ağır alkol alımı (>50gr/gün)
Diyabet
Obezite
HBV veya HIV ile koenfeksiyon

---

Kalıcı viral yanıt elde edilen HCV’li siroz hastalarında HSK riskinin görece azaldığını bildiren çalışmalar vardır (30-31). Fakat kanıtların çoğunlukla gözlemsel ve randomize olmayan klinik çalışmalardan gelmesine bağlı olarak kanıt düzeyi zayıftır.

### **2.2.3. Alkol**

Ağır alkol alımı; 50-70 gr/gün'den daha fazla ve uzun süre alkol alımı olarak tanımlanır. HSK'nın bilinen bir risk faktörüdür. Alkol tüketiminin süresi ve miktarı konusunda fikir birliği yoktur. Düşük veya orta düzeyde alkol alanlarda HSK riskinin belirgin olarak artıp artmadığı açık değildir. Siroz gelişimiyle ağır alkol alımı arasında güçlü bir ilişki olduğu tespit edilmişse de alkolün direkt karsinojenik etkisiyle ilgili çok az kanıt mevcuttur. HCV ve HBV enfeksiyonun ağır alkol alımıyla birlikteliğinin HSK için sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu faktörler çoğunlukla HSK riskini siroz gelişimini hızlandırarak artırır. Donato ve arkadaşları HSK riskinin günde 60 gr'dan fazla alkol alanlarda lineer olarak arttığını bildirmişlerdir (32). Alkol ve HCV birlikteliğinin yalnız alkol alanlara göre HSK riskini ek olarak 2 kat arttırdığı saptanmıştır (pozitif sinerjistik etki).

### **2.2.4. Toksik Maddelere Maruziyet**

AFB1, Aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilen bir mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak ve nemli koşullarda saklanan, mısır ve fıstık gibi gıdalarda kolaylıkla ürerler. AFB1'in güçlü bir hepatokarsinojen olduğu hayvan deneylerinde gösterilmiş ve Uluslararası Kanser Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilmiştir (33).

AFB1 oral olarak alındığında, aktif ara molekülüne metabolize olur, bu molekül de DNA'ya bağlanır ve bu sayede p53 tümör süpresör geninde karakteristik mutasyona neden olarak DNA hasarına yol açar (34). Bu mutasyon aflatoksinin endemik olduğu bölgelerdeki HSK'luların %30-60'ında saptanmıştır (34,35). Aflatoksin metabolitlerinin idrarında tespit edilenlerde, HSK riskinde 4 kat artış sözkonusu iken buna ek olarak HBV taşıyan bireylerde HSK riski dramatik olarak 60 kat artar (35,36). Bazı çalışmalarda vinil kloride maruziyetle karaciğerin anjiosarkomu arasında ilişki saptanırken, karaciğer tümörlerinin diğer histolojik formlarıyla arasında ilişki saptanmamıştır. Diğer taraftan Boffetta ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde HSK ile mesleksi olarak vinil kloride maruz kalma arasında pozitif bir ilişki saptanmıştır (37).

### **2.2.5. Non-alkolik Steatohepatit**

Non-alkolik steatohepatit (NASH)'in ileri formları bazı kriptojenik siroz olgularının ve bu zeminde gelişen HSK'nın altta yatan nedenleri arasında yer alır. Kronik karaciğer hastalığı ve HSK için risk faktörlerini değerlendiren bazı çalışmalarda, hastaların önemli bir kısmında HBV, HCV veya ağır alkol alımını saptanmamıştır. Bir kez siroz veya HSK tanısı koyulduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok klinik tabanlı vaka kontrol çalışmalarında kriptojenik sirozu olan HSK'lı hastalar ile viral ve alkolik nedene bağlı sirozu olan hastalar karşılaştırıldığında, kriptojenik sirozu olan HSK'lı hastalarda daha fazla NASH'ı düşündüren klinik ve demografik bulgular saptanmıştır (38-39). Regimbeau ve arkadaşları HSK nedeniyle rezeksiyon yapılmış 210 hastayı incelemiş ve bu hastaların 18'inde (%8.6) kronik karaciğer hastalığı için tanımlanabilir bir neden bulamamışlardır. Kriptojenik, alkolik ve viral nedenlere bağlı sirozu olan HSK'lı hastalar karşılaştırıldığında kriptojenik vakalarda sırasıyla daha yüksek obezite (%50, >%17, %14) ve diyabet (%56, %17, %11) prevalansı saptanmıştır (40). Bu verilere karşın NASH'dan HSK'ya progresyonu gösteren çok az prospektif çalışma kanıtı mevcuttur. (41-42).

### **2.2.6. Obezite**

ABD'de 16 yıl boyunca 900.000'den fazla bireyin takip edildiği prospektif bir kohortta, normal vücut kitle indeksi (VKİ) olan erkeklerle karşılaştırıldığında yüksek VKİ (35-40 arası değişen) olan erkeklerde HSK ile ilişkili mortalitede 5 kat artış saptanmıştır. Aynı çalışmadaki kadınlarda yüksek VKİ ile HSK arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Obezite ve HSK arasındaki ilişkiyi incelen bazı çalışmalar da, obeziteye bağlı önce insülin direncinin geliştiği ve bu da hepatik steatoza katkıda bulunduğu tespit edilmiştir (43,44). İsveç ve Danimarka'da yapılan iki ayrı populasyon tabanlı kohort çalışmasında, normal VKİ olanlarla karşılaştırıldığında obez erkek ve kadınlarda artmış HSK riski saptanmıştır (artmış relatif risk 2-3 kat) (45,46). Özellikle abdominal obeziteyle ilişkili olan insülin direnci, hepatik steatoza belirgin olarak katkıda bulunur (46,47). Karaciğerde steatozun derecesi arttıkça, daha ciddi nekroinflamatuvar aktiviteye ve fibrozise neden olur. Bazı çalışmalarda steatozdaki artışın fibrozise progresyonun bir göstergesi olduğu bildirilmiştir (47,48).

### **2.2.7. Diyabetes Mellitus**

Diyabetes mellitus (DM); NASH üzerinden, hem kronik karaciğer hastalığı hem de HSK gelişimi için bir risk faktörüdür. ABD, Yunanistan, İtalya, Tayvan ve Japonya'dan birçok vaka kontrollü çalışma diyabetle (sıklıkla tip II diyabet) HSK arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. En az 8 çalışma diyabetle HSK arasında pozitif ilişki saptarken, 2 çalışma anlamlı olmayan pozitif ilişki ve 1 çalışma negatif ilişki saptamıştır (49). Özellikle tip II diyabet hastalarında kullanılan oral antidiyabetik ilaçlardan metforminin, HSK riskini düşürdüğü tespit edilmiştir. Ancak aynı durum insülin ve sülfonilüreler için geçerli olmayıp bazı çalışmalarda tam tersine HSK riskini arttırdığı tespit edilmiştir. HSK'nın risk faktörleri gözden geçirilirken DM önemlidir, çünkü sirozu olan hastaların %10-20'si diyabetiktir ve daha geniş sayıda hastada ise bozulmuş glukoz toleransı mevcuttur. Bundan dolayı bu hastalarda diyabet, sirozun bir sonucu olabilir. Son dönemde yapılan bir kohort çalışmasında HSK insidansına bakılmış (173.643 diyabetik ve 650.620 diyabeti olmayan hastada), bu çalışmada diyabeti olanlarda HSK insidansının iki kat arttığı ve bu oranın uzun dönemli takip edilenlerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (50).

Birçok çalışma her ne kadar HSK'nın düşük oranda görüldüğü bölgelerde yapılmış olsa da diyabet Japonya gibi HSK insidansının yüksek olduğu bölgelerde de belirgin bir risk faktörü olarak bulunmuştur. Ancak bu konuda diyabetin süresi ve tedavi altında olup olmaması ve muhtemel diğer faktörler olan diyet ve obeziteyi de inceleyecek ek araştırmaların yapılması gerekmektedir (51-52).

### **2.2.8. Sigara**

HSK'nın düşük ve yüksek insidanda görüldüğü bölgelerde, sigaranın HSK ile ilişkisi 50'den fazla çalışmada araştırılmıştır. Araştırmaların bazılarında sigara ile HSK arasında pozitif ilişki saptanırken bazı araştırmalarda ise pozitif ilişkisinin olmadığı yönünde sonuçlar bildirilmiştir. Pozitif sonuç bulunan çalışmaların çoğunluğunda etkiler HBV, HCV, genetik polimorfizm ve diğer maruziyetlere göre belirlenmiş subgruplarla sınırlandırılmıştır. Sigara ve alkolün birlikteliğinde alkol kullanımının güçlü etkisi tamamen dışlanamamıştır (53).

### 2.2.9. Oral Kontraseptifler

Oral kontraseptiflerin (OKS) karaciğer neoplazilerinde muhtemel rolüyle ilgili deneysel bulgular mevcuttur. Hepatositlerde nükleer östrojen reseptörleri bulunur ve HSK'da bu reseptörlerin arttığı saptanmıştır. Bu durum karaciğerde neoplastik dokudaki hormonal yanıtı gösterir. OKS'lerin östrojen ve progesteron komponentleri, hayvanlarda karaciğer tümörü gelişimini uyarırlar (54). Östrojenin, proliferasyonu uyarıp spontan mutasyon oranlarını artırarak karaciğer neoplazisine neden olabileceği düşünülmektedir (55). OKS kullanan kadınlarda yapılan birçok çalışmada, hepatik cell adenoma ve fokal nodüler hiperplazi gibi benign karaciğer tümörlerinin gelişiminde artmış risk saptanmıştır (56). Küçük vaka serilerinde OKS kullanımı; HSK, kolanjiokarsinoma ve hepatoblastoma gibi malign karaciğer tümörleriyle ilişkili olarak bulunmuştur (54). Artmış HSK riski ile OKS arasındaki ilişkiyi gösteren epidemiyolojik çalışmalar yetersizdir ve genellikle vaka sayısının az olduğu çalışmalar şeklindedir.

### 2.2.10. Hemokromatozis

HFE mutasyonu yönünden homozigot olan bireylerde artmış HSK riski mevcutken, taşıyıcılarda (heterozigotlarda) artmış riskle ilgili herhangi bir veri yoktur. İsveç'te çok uluslu veri kaynaklarını kullanan toplum tabanlı bir çalışmada herediter hemokromatozisi (çoğunlukla C282Y mutasyonu yönünden homozigot) olan 1800 hastada HSK insidansında 1,7 katlık bir artış saptanmıştır. HFE mutasyonu mevcut olan HSK'lı hastaların oranı belli değildir ve homozigot mutasyonlar için düşük olması muhtemeldir (referans merkez küçük vaka serilerinde %3 ve 144 vakalık bir seride %5 olarak saptanmıştır) (57, 58). Her ne kadar siroz olmayan HSK'lı vakalarda HFE mutasyonlarının prevalansı beklenenden daha yüksek olduğu gösterilse de halen bu durum belirsizliğini korumaktadır (59). Benzer olarak, HFE mutasyonlarıyla viral hepatit arasında HSK riskini artırmada pozitif etkileşimlerinin olduğunu gösteren sadece ön veriler mevcuttur ve bunların daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekir (60). C282Y heterozigotların klinik vaka serilerindeki oranları %4 ile en yüksek %11.8 - 12.5 arasında değişmektedir (59, 61). Çalışmalarda sirotik hastalar ile kontroller arasındaki karşılaştırmalar çelişkili sonuçlar vermiştir. Bazı çalışmalarda istatistiksel anlamlı fark ortaya konamazken, diğerlerinde 3 kat risk artışı bildirilmiştir (61).

### 2.2.11. Diyet

HSK etiolojisinde alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü tam olarak aydınlatılmış değildir. Diyetteki antioksidanlar özellikle selenyum ve retinoik asitin hayvanlardaki karaciğer tümörü gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Tayvanlı erkeklerde yapılan bir kohort çalışmasında, düşük sebze tüketiminin HSK riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir neden olduğu saptanmıştır. Bu çalışmaya alınan hastalar kronik HBV taşıyıcıları ve sigara içenlerle sınırlandırılmıştır (62). Bu çalışmada hepatit B taşıyıcılarında serum retinol seviyelerinin ileride gelişebilecek HSK riskiyle ters orantılı olarak bulunmuştur. Aynı kohortta düşük serum selenyum seviyelerinin artmış HSK riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (63). Hastane tabanlı yapılan bir vaka kontrol çalışmasında; yüksek düzeyde süt, yoğurt, beyaz et, yumurta ve meyve alımının HSK riski yönünden olumlu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Japonya’da atom bombası sonrası yaşayanlarda yapılan bir çalışmada yüksek düzeyde izoflavinden zengin miso çorbası ve tofu tüketenlerde HSK riskinde ortalama %50 azalma bildirilmiştir (64). Diğer taraftan Atina’da yapılan küçük vaka kontrollü bir çalışma da HSK riski ile ilişkili gıda grupları ve beslenme elementleri arasında ilişki saptanmamıştır.

Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada iki bardaktan fazla kahve içimi, tip 2 diyabet ve siroz riskinde azalma ile ilişkili bulunmuş bununla ilişkili olarak hayvan deneylerinde karaciğer karsinogenezini azalttığı saptanmıştır. Japonya ve Güney Avrupa’da kahve içimiyle HSK arasındaki ilişkiyi inceleyen en az 9 çalışma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmalarda kahve içiminin azalmış HSK riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (günde 2-4 fincan kahve içimi, hiç içmeyene göre %25-75 risk azalması ile ilişkili bulunmuştur) (65-66). Bu çalışmaların bazılarında günde 1 fincan veya daha fazla kahve içimiyle HSK riskinde belirgin azalma saptanırken, bazılarında doz bağımlı bir ilişki gözlenmiştir (1-2 fincanla %20 azalma ve 5 fincandan fazla alımda %75 azalma ) (67,68). Genel olarak HSK ve kahve içimi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalara bakıldığında, düzenli kahve içenlerde HSK riskinde azalma olduğu tespit edilmiştir (69, 70).

### 2.3. Hepatoselüler Karsinomda Tanı

Patognomonik belirtisinin olmaması ve karaciğerin fonksiyonel kapasitesi nedenleriyle HSK tanısı gecikmektedir. Dolayısıyla hastaların çoğu tanı esnasında etkin

tedavi açısından geç kalmaktadır. Tanı sonrası sağkalım ortalama 6 ile 20 ay arasında değişmektedir (71). Büyük tümör boyutu, vasküler invazyon, fonksiyonel statünün kötüleşmesi ve nodal metastazlar kötü prognozun göstergesidir. Avrupa Karaciğer Araştırmaları Birliği (EASL) HSK tanısında klinisyenlere yol gösterici olması için bir bildiri yayınlamıştır (Tablo 6), (72).

**Tablo 6.** Hepatosellüler kanser tanısı (EASL)

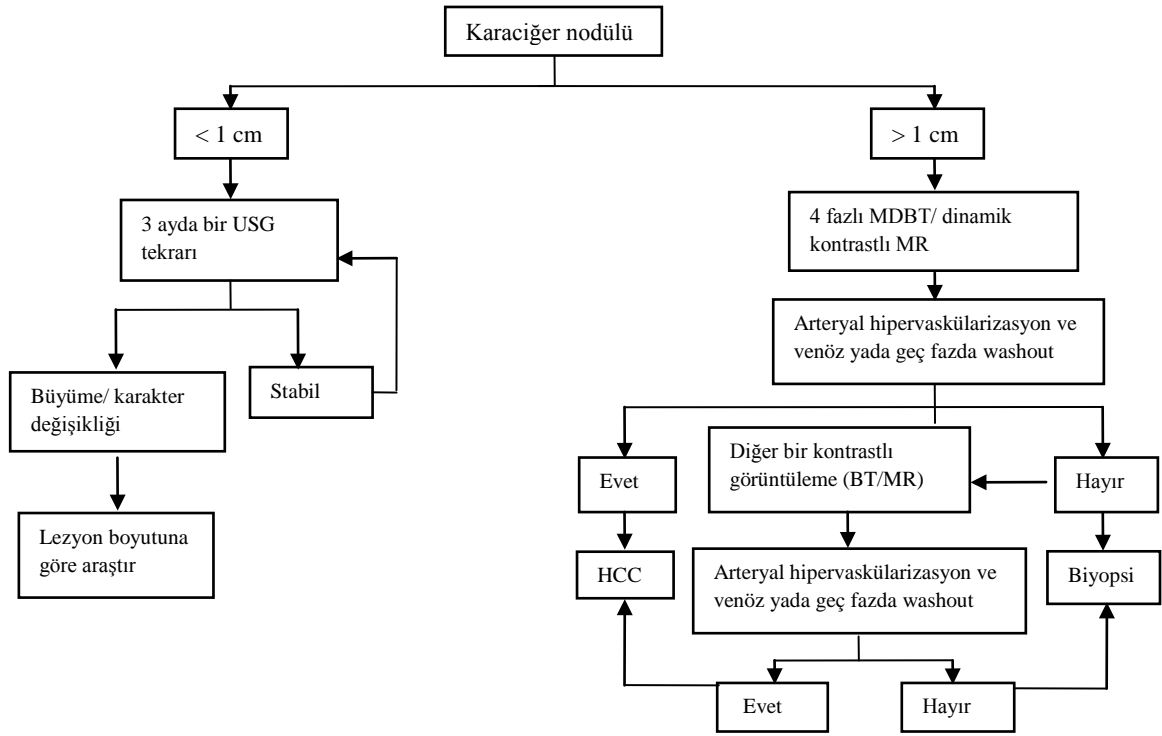
---

<b>1. Histopatolojik kriter veya,</b>
<b>2. Noninvasiv kriter</b> (altta siroz zemini olan hastalarla sınırlıdır).
<b>I. Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Birliği Kriterleri:</b>
<b>a) Radyolojik Kriter:</b>
İki görüntüleme yönteminde 2 cm'den büyük arteriyel hipervaskülarizasyon gösteren lezyonların saptanması.
<b>b) Kombine Kriter:</b>
Bir görüntüleme yönteminde arteriyel hipervaskülarizasyon gösteren 2 cm'den büyük lezyon ve 400 ng/ml'den fazla serum alfa fetoprotein seviyeleri.
<b>II. Ulusal Organ Paylaşım Programı Kriterleri (transplant bekleyen hastaları listelemek için kullanılır):</b>
<b>a)</b> Listeleme öncesi biyopsi gerekli değildir.
<b>b)</b> Tümörü gösteren abdomene yönelik USG, BT veya MRI ve metastatik hastalığı dışlamak için toraksa yönelik BT ile birlikte aşağıdakilerden herhangi biri:
• Yukarıdaki görüntüleme yöntemleriyle tespit edilen alanda vasküler belirginlik
• 200 ng/ml'nin üzerinde alfa fetoprotein düzeyleri.
• Tümörü onaylayan bir arteriyogram.

---

Aradan geçen yıllar içerisinde görüntüleme yöntemlerinin tanıdaki değeri artmış ve AFP'nin yararı sorgulanmaya başlanmıştır dolayısıyla güncellenmiş Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Birliği'nin (AASLD) HSK tanı algoritması yayınlanmıştır (Şekil 3), (73). AASLD'nin HSK tanı algoritmasında görüntüleme yöntemleri sonucunda nodulün boyutuna göre bir yol izlenmesi gerektiği anlaşılmaktadır.





**Şekil 3.** Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırmaları Birliği'nin (AASLD) HSK tanı algoritması

### 2.3.1. Çapı 1 cm'den Büyük Lezyonlar

AASLD'nin HSK tanı algoritmasına göre çapı 1 cm'den büyük lezyonlarda görüntüleme yöntemi (4 fazlı multidedektörlü MR veya dinamik kontrastlı MR) ile arteryal vaskülaritenin artışı ve venöz ya da geç fazda washout yaptığının gösterilmesi HSK tanısının koyulması için yeterlidir. Görüntüleme yöntemi ile bu bulgular görülmezse alternatif olarak uyumlu başka bir görüntüleme yöntemi (bilgisayarlı tomografi) ile tekrar nodülün karakterine bakılabilir veya direkt biyopsi seçeneği ile tanıya gidilebilir. Radyolojik kriterler %99 sensitivite ve %98.8 spesifite gibi iyi bir tanısal doğruluğa sahiptir (74-75). Ortada şüpheli radyolojik bulguları olan vakalarda biyopsisi önerilir (76).

### 2.3.2. Çapı 1 cm'den Küçük Lezyonlar

AASLD'nin tanı algoritmasına göre çapı 1 cm'den küçük lezyonlarda HSK'yı diğer durumlardan ayırmak için görüntüleme yöntemleri yeterli tanısal doğruluğa sahip değildir. 1 cm'den küçük hepatik lezyonların malign olma ihtimali %50'den azdır ve bu tür

lezyonlarda seri ultrason takibi (3 ayda bir) önerilir (77). Lezyonda karakter ve çap değişikliği durumunda lezyon boyutuna göre araştırma önerilir.

### **2.3.3. Karaciğer Biyopsisinin Rolü**

Karaciğer biyopsisi, HSK'da önemli bir tartışma konusudur. Diğer kanser tiplerinin hemen hepsinde tanı koymada histopatolojik doğrulama gereklidir. Bununla birlikte HSK tanısının koyulmasında Tablo 2'de gösterildiği gibi 2 cm'den büyük lezyonlarda hem EASL hemde Birleşik Organ Paylaşım Programı (UNOS)'nın kriterleri biyopsiyi gerektirmemektedir (78). HSK'da biyopsi; 2 cm'den küçük lezyonlarda, kaliteli görüntüleme yöntemlerinin eksikliği ve bu yöntemleri okumada yeterli uzmanın olmadığı yerlerde önerilir. Biyopsiyle küçük de olsa bir tümör ekilme riski mevcuttur. Tümör ekilme prevalansı %0.003 ile %5 arasında bildirilmektedir (79, 80, 81). 2 cm'den küçük lezyonlarda yanlış negatif biyopsi oranı yaklaşık %30-40 arasındadır. Bundan dolayı negatif bir biyopsi sonucu hepatosellüler kanser tanısını tamamen dışlamaz.

### **2.3.4. Serum Markerlarının Rolü**

HSK tanısında serum belirteçlerin sensitivitesi ve spesifitesi kullandıkları eşik değerlerin düzeyine göre değişiklik gösterir. HSK tanısında en çok kullanılan 3 serum belirteci; alfa fetoprotein, alfa-fetoprotein-L3 ve vitamin K antagonisti-II ile uyarılan proteindir (82). Sistematik bir derleme HSK tanısında total alfa-fetoprotein düzeyinin tek başına zayıf tanısal değeri olduğunu göstermiştir (83,84). Karaciğerde kitle varlığında görüntüleme kriterleriyle birlikte kullanıldığında eşik değer olarak 400 ng/ml üzerindeki değerler daha iyi bir tanısal araç olduğu tespit edilmiştir (77,85). Ancak AFP düzeyinin karaciğerdeki inflamatuvar aktivite ve kolanjiyokarsinomalı hastalarda da yüksek bulunabileceği unutulmamalıdır (86).

## **2.4. Hepatosellüler Kanserde Klinik**

Hastaların çoğunda erken dönemde belirgin bir yakınma yoktur. Kompanse sirozu olan hastalarda ani gelişen asit, ensefalopati, sarılık veya varis kanaması gibi karaciğer yetmezliği belirtilerinin ortaya çıkması HSK açısından önemlidir. Bu belirtiler HSK'nın

hepatik veya portal vene invazyonun göstergesi olabilir (88). HSK'ya bağlı sağ üst kadranda ağrı, beraberinde halsizlik, kilo kaybı, erken doyma hissi veya üst batında ele gelen kitle gibi yakınmalar görülebilir. Daha az sıklıkla görülen bulgular;

- Tıkayıcı sarılık (tümörün safra yollarına invazyonu)
- Diyare
- Kemik ağrısı veya dispne, uzak metastaz sonucu ortaya çıkmaktadır
- Ateş, santral tümör nekrozu sonucu görülebilir
- Paraneoplastik sendromlar; hipoglisemi, eritrositozis, hiperkalsemi görülebilir

HSK hastalarında görülen yakınmalar Tablo 7'de özetlenmiştir.

**Tablo 7.** HCC hastalarında görülen yakınmalar

---

Sağ üst kadranda ağrısı
Halsizlik
Kilo kaybı
Ateş
İştahsızlık
Sarılık
Asit
Ensefalopati
Önceki karaciğer hastalığının kötüleşmesi

---

Fizik muayenede HSK hastalarında genellikle altta yatan karaciğer hastalığına bağlı olarak splenomegali, asit, sarılık, veya dekompanse sirozun diğer bulguları tespit edilebilir (87,88).

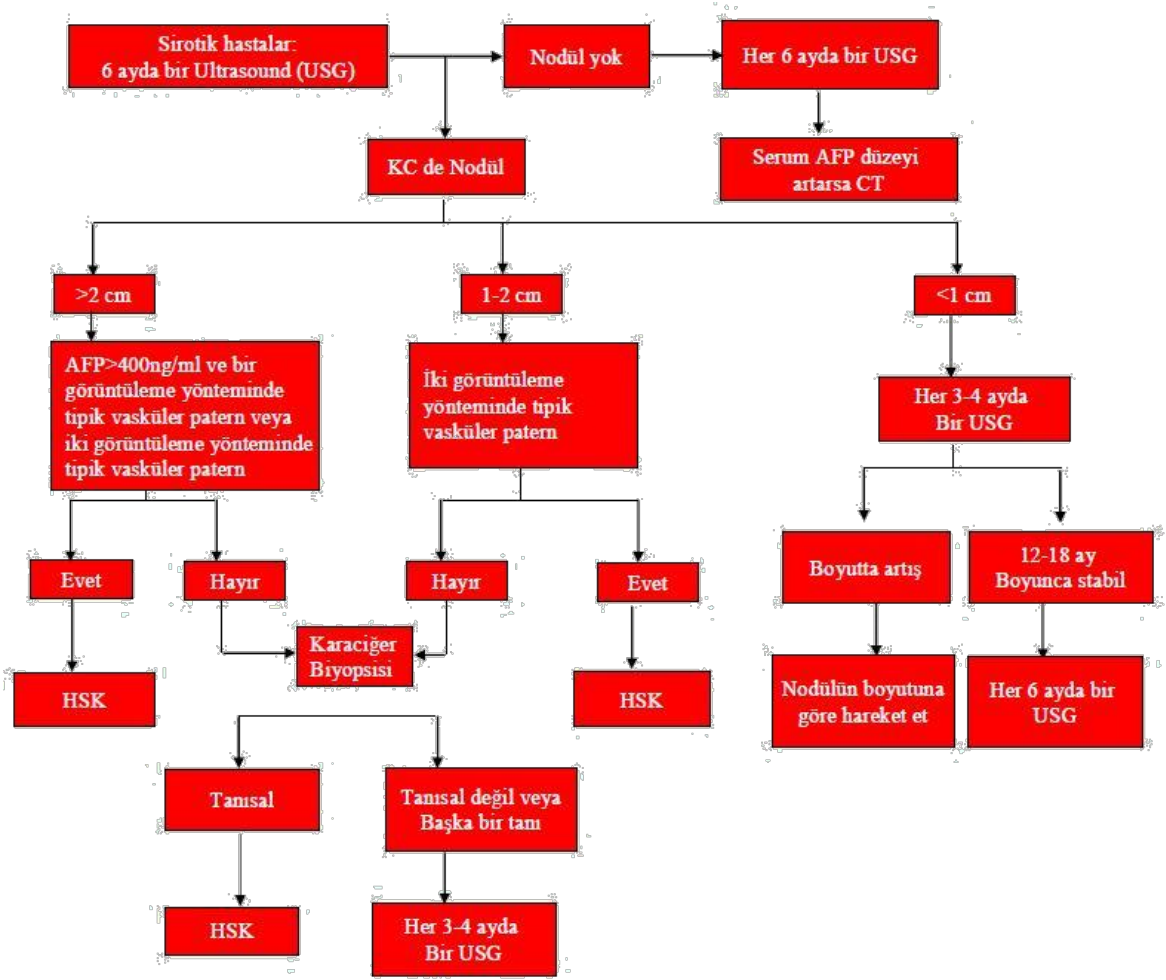
HSK hastalarında laboratuvar incelemeleri genellikle non-spesifiktir. Siroz zemininde gelişen HSK hastalarının çoğunda trombositopeni, hipoalbuminemi ve hiperbilirubinemi görülebilir. Hafif anemi ve diüretik kullanımı sonucu elektrolit dengesizliği (hiponatremi, hipokalemi, metabolik alkaloz) görülebilir. Serum aminotransferaz alkalin fosfat ve gammaglutamil transpeptidaz değerleri çoğunlukla anormal olmakla beraber non-spesifiktirler. Hastaların %10-20'sinde tanı esnasında metastatik yayılım saptanmaktadır (89).

HSK'da tümör çapı 5 cm'den büyük olan hastalarda ekstrahepatik metastaz genellikle ortaya çıkmaktadır. En sık yayılım gösterdiği bölgeler; akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik, beyin, ve adrenal bezlerdir .

## **2.5. Hepatosellüler Karsinoma'da Tarama**

Birçok hekim HSK için yüksek risk grubunda olan hastaları serum alfa-fetoprotein veya karaciğere yönelik USG ile tarar ancak HSK'da tarama yöntemlerinin sağkalımı iyileştirdiği yönünde kesin bir kanıt yoktur. Son dönemde Çin'de HSK açısından yüksek risk gurubunda olan hastaları içeren iki randomize kontrollü çalışmada USG ve alfa-fetoprotein ile taranan hastalarda HSK ilişkili mortalitede belirgin azalma gösterilmiştir (90, 91).

Karaciğere yönelik tercih edilen tarama yöntemi USG dir çünkü sensitivitesi %84 ve spesifitesi %90'dan fazladır (90). USG ve alfa-fetoprotein kombinasyonu sadece USG'ye göre sensitiviteyi %5-10 oranında arttırdığı diğer taraftan maliyet ve yanlış pozitiflik oranlarında da artışa yol açtığı tespit edilmiştir (91). Sirozu olan hastalarda HSK açısından takip algoritması Şekil 4'te gösterilmiştir (92).



Şekil 4. Sirozlu hastalarda HSK yönünden takip algoritması

ABD Ulusal Kanser Enstitüsü sağkallım yararı olmamasına rağmen HSK'da rutin taramayı önermektedir. AASLD ve EASL yüksek riskli hastalarda (Tablo 8) her 6 ayda bir usg ile takip önermektedir.

**Tablo 8.** Hepatosellüler kanser yönünden taranması gereken yüksek riskli gruplar

---

1- Sirozlu Hastalar

- Hepatit B
- Hepatit C
- Alkolik siroz
- Herediter hemokromatozis
- Primer biliyer siroz
- Nonalkolik steatohepatit
- Karaciğer transplantı için bekleme listesinde olan hastalar

2- Sirozlu olmayan hastalar

- Kronik hepatit B taşıyıcıları (erkeklerde >40 kadınlarda >50 yaş üzeri ve ailede HSK öyküsü olan kronik HBV'li hastalar).

3- Alfa-1 anti-tripsin eksikliği, otoimmün hepatit ve Wilson hastalığına bağlı siroz düşük-orta riskli kabul edilir ve bu tür durumlarda tarama için öneri yoktur.

---

HSK'da, hastaların çoğunda zeminde siroz olduğundan dolayı sağkalım tahmini çok zordur. Yapılan birçok çalışmada prognozun, karaciğer rezervi ile orantılı olduğu gösterilmiştir. Bu durum sürvide tümör boyutundan ziyade sirozun ana belirleyici olduğuna işaret etmektedir. Siroz zemininde gelişip yeni tanı konmuş HSK vakaları erken tanı konmadığı ve tedavi edilmediği takdirde ortalama sağkalım aylar hatta haftalar ile ifade edilebilir (93). Sürviye olumsuz etki eden birçok faktör mevcuttur. Bunlar; erkek cinsiyet, ileri yaş, etyolojik ajan (HCV, HBV'den daha kötü seyreder), birden fazla risk faktörünün varlığı, nodüllerin sayısı ve çapın ikiye katlanma zamanı, vasküler invazyon ve uzak metastaz sayılabilir.

HSK için dünya genelinde kullanılan belirli bir evreleme sisteminin ortaya konmamasının nedeni; altta yatan nedene, epidemiyolojik zemine ve karaciğer disfonksiyonunun şiddetine bağlı heterojen doğasından kaynaklanmaktadır. Solid tümörler için yaygın olarak kullanılan TNM klasifikasyonu altta yatan sirozun derecesini içermediği için ciddi kısıtlamalar içermektedir. Bu nedenden bir diğer evreleme sistemi olan Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri Klasifikasyonu geliştirilmiştir (94) (Tablo 9).

**Tablo 9.** HSK için Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi

BCLC evresi	Tümör durumu		
	*PS	Tümörün evresi	Kc fonksiyon durumu
Evre O: Çok erken HSK	0	Tek ≤ 2 cm	Portal HT yok, normal bilirubin
Evre A: Erken HSK	0	Tek nodül veya 3 nodül < 3 cm	Portal HT var yada yok, Bilirubin normal yada yüksek Child-Pugh A-B
Evre B: Orta HSK	0	Geniş multinodüler Vasküler invazyon yada ekstrahepatik yayılım yok	Child-Pugh A-B
Evre C: İleri HSK	1-2	Vasküler invazyon	Child-Pugh A-B
Evre D: Son dönem HSK	3-4	Herhangi biri	Child-Pugh C

\*PS: performans statusu: Doğu Ortak Onkoloji Grubu (ECOG)'nun performans skalası baz alınarak değerlendirildi.0: asemptomatik, 1: semptomatik ve tamamen ambulator, 2: semptomatik ve günün<% 50'sinde yatağa bağımlı, 3: semptomatik ve günün >% 50'sinde yatağa bağımlı,4: tamamen yatağa bağımlı, HT:hipertansiyon.

## 2.6. Doğal Seyir ve Prognoz

Birçok prospektif çalışma, HSK'nın sirotik karaciğer zemininde premalign nodüler lezyondan kanseröz lezyona doğru olan progresif bir süreçle geliştiğini göstermektedir (95). HBV veya HCV enfeksiyonundan sonra siroza progresyon ortalama 2-4 dekati almaktadır. Bundan sonra HSK için yıllık risk HBV ilişkili sirozda %2-3, HCV ilişkili sirozda %1-7 ve alkol ilişkili sirozda %1'dir (96). HSK, HBV enfeksiyonu olan bireylerde siroz gelişmeden de yıllık olarak %0.26-0.6 oranlarında görülebilir. Son dönemde yapılan prospektif çalışmalarda HCV'na bağlı sirozlu hastalarda interferon monoterapisiyle HSK riskinin azaldığı gösterilmiştir. Pegile interferon ve ribavirin kombinasyonunun bu riski daha da azaltacağı beklenmektedir (97, 98).

## 2.7. HSK'da Yönetim

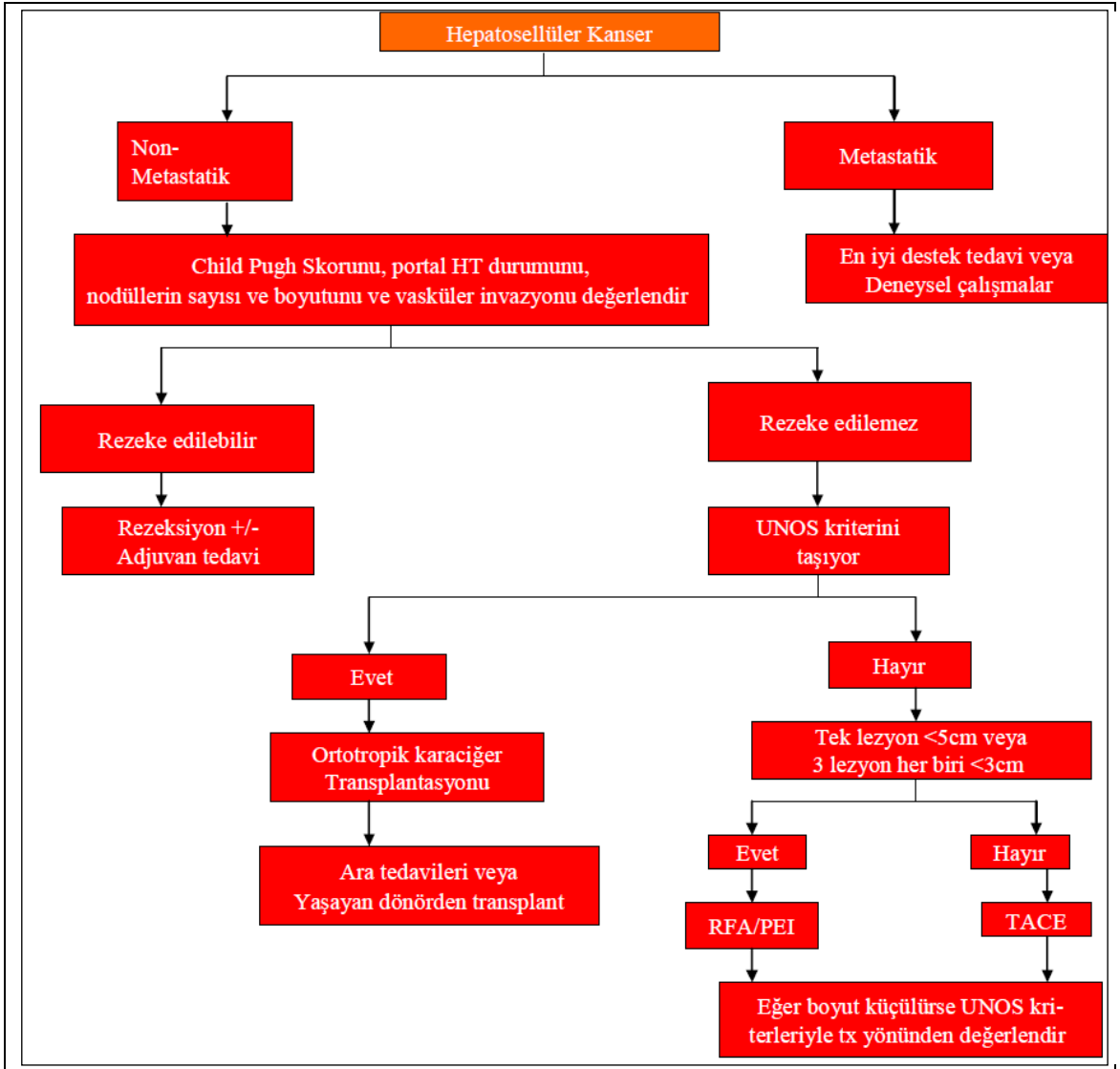
Günümüzde HSK'nın uzun süreli sağkalımı sadece cerrahi yöntemler (karaciğer rezeksiyonu veya karaciğer transplantasyonu) ile sağlanabilmektedir. HSK'lı olgularda diğer malignitelerden farklı olarak zeminde genellikle siroz mevcuttur. Kronik karaciğer hastalığı, siroz ve HSK; tedavi seçimi ve sağkalımda birbirinden ayıramayacak bir ilişki içindedirler. HSK'da tedavi planı yapılırken cevaplanması gereken ilk soru, tümörün

cerrahi rezeksiyon için uygun olup olmadığıdır. Karaciğer rezeksiyonu, HSK'da multidisipliner yaklaşımın temelidir. Karaciğerde siroz ve metastaz olmaması halinde ilk seçenek olarak değerlendirilmelidir. Karaciğer transplantasyonu ise tümörün rezeke edilemediği kötü karaciğer fonksiyonlarında en iyi tedavi yöntemidir.(99).

### **2.7.1. HSK'da Tedavi**

HSK'da hastaların yaklaşık %10'u kansere ilişkin semptomların ortaya çıkmasından sonra 5 yıl yaşayabilmektedir. Semptomlar oluşmadan önce tümör boyutu küçükken tanı konulursa; cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavi yöntemleri uygulanabilir. Küratif tedavi yöntemleri ile 5 yıllık yaşam şansının yüksek olması, HSK'da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (4-11). AASLD 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt ve kür şansının olduğu tedaviler cerrahi rezeksiyon ve transplantasyondur (100). Bununla beraber non-küratif tedaviler transarterial embolizasyon (TAE), transarterial kemoembolizasyon (TACE), sistemik tedavi ve sorafenib'i kapsamaktadır. Tamoksifen, anti-androjenler ve octreotide gibi ajanların tamamıyla etkisiz olduğu kabul edilmektedir (101,102). Sistemik kemoterapinin etkisi ise sınırlı olup sık toksisite yapar ve sağkalım süresini arttırdığı gösterilememiştir. HSK'lı hastada tedavi algoritması Şekil 5'de özetlenmiştir.





Şekil 5. HSK'lı hastada yönetim algoritması

### 2.7.1.1. Küratif Tedavi Yöntemleri

#### 2.7.1.1.1. Cerrahi Rezeksiyon

HSK'da tedavi planı yaparken cevaplanması gereken ilk soru, tümörün cerrahi rezeksiyona uygun olup olmadığıdır. Karaciğer rezeksiyonu, HSK'da multidisipliner yaklaşımın temelidir ve özellikle sirozu olmayan hastalarda, karaciğer dışı hastalığın bulunmaması halinde ilk seçenek olarak değerlendirilmelidir (103). HSK'da cerrahi tedavi açısından en uygun hasta grubu; kitlenin tek olması, karaciğer içinde sınırlı olması, hepatik vasküler yapılara invaze olmaması, portal hipertansiyon durumunun olmaması ve karaciğer

fonksiyonlarının iyi korunmuş olmasıdır. HSK' da rezeksiyon yapılmadan önce Child Pugh skoruyla yeterli karaciğer rezervinin kalıp kalmadığını belirlemek gerekir (Tablo10).

**Tablo 10.** Child Pugh Skorlama Sistemi

	Anormallikle birlikte artan puan		
	1	2	3
Ensefalopati (evre)	yok	1-2	3-4
Asit	Yok	Hafif	Orta
Albumin (gr/dl)	>3.5	2.8-3.5	<2,8
Protrombin zamanında uzama (sn)	1-4	4-6	>6
Billürubin (mg/dl)	<2	2-3	>3

Sınıf A: 5-6 puan (iyi operatif risk), Sınıf B: 7-9 puan (orta operatif risk), Sınıf C: 10-15 puan (kötü operatif risk)

Genellikle Child Pugh A sınıfında olan hastalar güvenli bir şekilde rezeksiyon yapılabilir. Bu kriterlere dikkat edildiği takdirde 5 yıllık survi yaklaşık % 60-70 olarak tespit edilmiştir. Cerrahi uygulanacak olgularda uzun dönem sağkalımın en iyi belirleyicileri preoperatif portal hipertansiyon ve hiperbilirubinemi yokluğudur. Cerrahi sonrası gerçek anlamda kür olguların ancak %5-10'undan görülür. Bu oranın düşüklüğü postoperatif adjuvan tedavilerin uygulanmasını gerektirmektedir (103,104)

#### 2.7.1.1.2. Karaciğer Transplantasyonu

HSK'da karaciğer transplantasyonu için aday gösterilen hasta grubu belirlenmiş olup bugün için erken evre vakalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağkalım oranı %74'e kadar çıkmıştır (100). Uzun yıllar Milan kriterleri olarak da bilinen; 5 cm altında tek tümör veya 3 cm altında en fazla 3 tümör olması durumunda hastalar karaciğer transplantasyon listesine alınmışlardır (Tablo 11), (105).

**Tablo 11.** Hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş Milan kriterleri

- Hasta karaciğer rezeksiyonuna uygun olmayacak
- <5 cm tek kitle veya en büyüğü <3 cm olan en fazla 3 kitle
- Makrovasküler tutulum olmayacak
- Tümörün lenf nodları, akciğer, abdominal organlar veya kemik gibi ekstrahepatik organlara yayılımı olmayacak

## **2.7.1.2. Non-Küratif (Palyatif) Tedavi Yöntemleri**

### **2.7.1.2.1. Trans Arteriyel Embolizasyon-Kemoembolizasyon(TAKE)**

Karaciğerde kan dolaşımının önemli bir kısmını hepatik arter sağlamaktadır. TAKE tümörün kan dolaşımını engellemek ve sitotoksik kemoterapinin direk tümör içine verilmesini amaçlayan bir yöntemdir. Hepatik arterin oklüzyonu ile tümör kan akımı, eşzamanlı veya sonrasında engellenmektedir. Bu şekilde kemoterapi ajanlarının etkinliği artmaktadır. TAKE; cerrahi veya RFA tedavisinin uygun olmadığı büyük kitlesi olan HSK'larda, nakil öncesi köprü tedavisi olarak kullanılsa da, sıklıkla başka tedavi seçeneği olmayan hastalara uygulanmaktadır (106). İleri karaciğer hastalığı (Child Pugh C) ve portal ven trombozu olan vakalarda akut karaciğer yetmezliğini tetikleyebileceği için bu tür tedaviler uygulanmamalıdır.

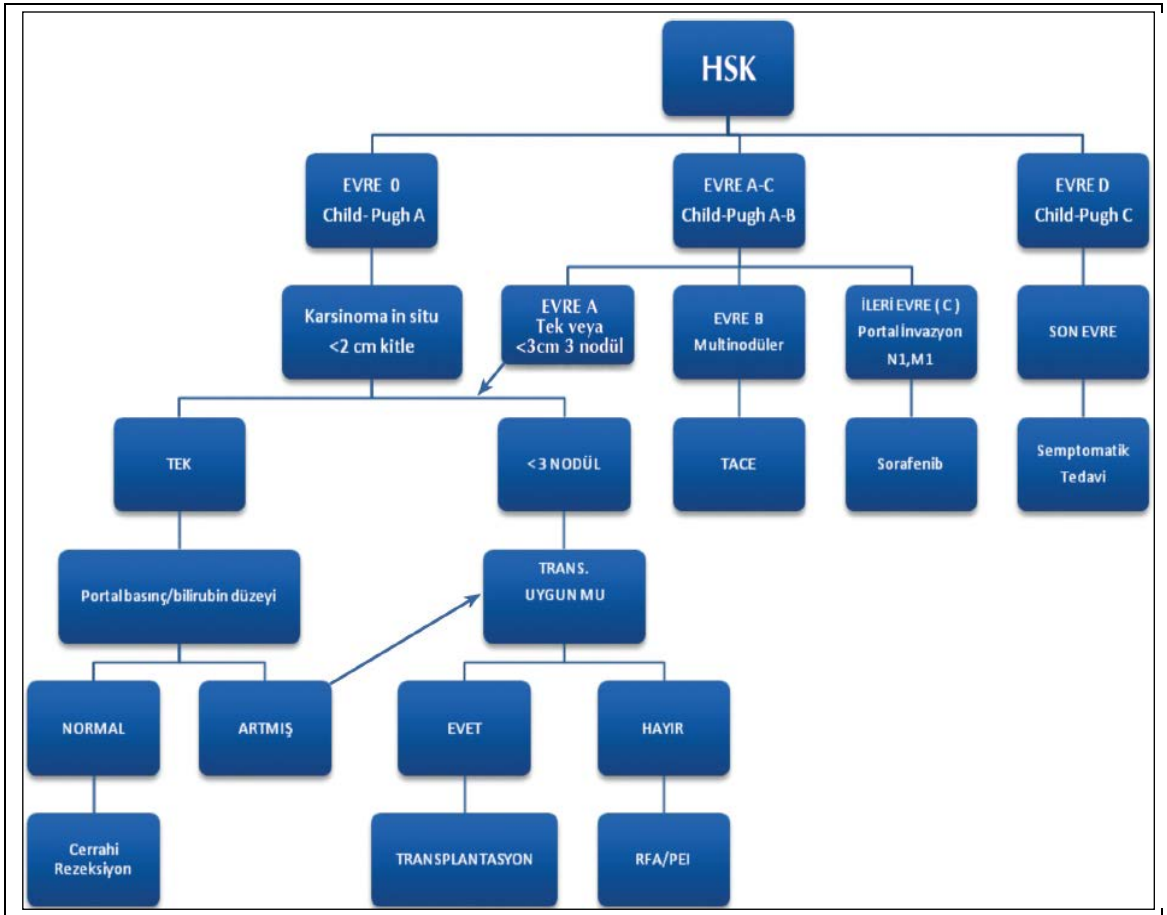
### **2.7.1.2.2. Perkütan Ablasyon Tedavileri**

HSK'da her zaman küratif tedaviler uygulanamayabilir. Hastaların sadece %40'ı cerrahi tedaviler için uygundur. Ablasyon, rezeksiyon sınırlarını aşmış hastalarda alternatif bir tedavi şeklidir ve sürvi oranları rezeksiyona benzerdir. Lokal ablasyonda görüntü eşliğinde kimyasal (etanol, asetik asit) ve termal (radyofrekans, kryoablasyon) teknikler kullanılır. Bazı klinisyenler siroz hastalarında RFA açısından ancak Child-Pugh A ve B grubu hastalarının uygun olduğunu belirtmişlerdir (107). Perkütan etanol injeksiyonu en sık uygulanan tekniklerden biridir ve cevap oranları % 70-100 arasında değişmektedir (108). Bununla birlikte radyofrekans termal ablasyon şimdilerde en sık kullanılan yöntemdir ve perkütan alkol enjeksiyonu ile karşılaştırıldığında hastalığın daha iyi kontrolünü sağlar ve sürvide iyileşmeye yol açar (109). Lokal ablasyonun major kısıtlaması infiltratif lezyonlarda ve boyutu 4-5 cm'den büyük tümörlerde başarı oranlarının düşük olmasıdır.

### **2.7.1.2.3. Sorafenib**

Sorafenib TAKE tedavisinden fayda görmemiş ileri evre hepatosellüler karsinom vakarında kullanılan FDA onaylı tirozin kinaz inhibitörü bir ilaçtır. Buraya kadar

bahsedilen efektif prosedürlerle daha fazla fayda görmeyeceği düşünülen ve karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda palyasyon amacıyla kullanılır. Hastaların %5'inde parsiyel cevap oluşturabilir. Sağkalım ve hastalığın progresyon süresini plasebo grubuna göre yaklaşık 3-4 ay uzattığı belirtilmiştir. HSK'da sorafenib dışında denenmekte olup FDA onayı almamış, faz 3 çalışmaları tamamlanmamış ilaçlar; bevacizumab, cetuximab, erlotinib, sunitinib olarak sıralanabilir (110). Buraya kadar anlatılan tedavilerin özeti olarak; BCLC tarafından belirlenen ve yaygın olarak kullanılan HSK tanısı almış vakalardaki tedavi yaklaşımı Şekil 6'da gösterilmektedir (72).



Şekil 6. BCLC evreleme ve tedavi algoritması

#### 2.7.1.2.4. Sistemik Tedavi

HSK'da kemoterapi bir çok nedenden dolayı rutin olarak kullanılmaz. Hepatosellüler kanser rölatif olarak kemoterapiye dirençli bir tümördür. İlerlemiş HSK'sı

olan hastalarda kemoterapinin yararını ölçmek zordur çünkü survi sıklıkla tümörün agresifliği veya sistemik tedavinin etkisinden ziyade karaciğer disfonksiyonunun derecesiyle ilişkilidir. Ayrıca belirgin sirozu olan hastalarda kemoterapinin etkinliği düşüktür. Doksorubisin, tamoksifen, megestrol asetat, interferon alfa, antiandrojenler ve sorafenibi içeren çeşitli kemoterapotik ilaçlar randomize kontrollü çalışmalarda denenmiş veya karşılaştırılmıştır. Sorafenib hariç bu ajanların kullanımının survi ve tam yanıtta fark edilebilir bir yarar göstermediği ancak belirgin toksisiteye yol açtığı saptanmıştır (111).

## **2.8. Korunma**

Siroz gelişiminin önlenmesi ve etkin tedavisi HSK'da birincil önleyici faktördür. Tayvan'da Ulusal HBV aşı programının başlatılması ile HSK prevalansı belirgin olarak azalmıştır (112). Sirozlular içinde HSK geliştirme riski yüksek olanlar; ileri yaş, erkek cinsiyet, siroz evresi ileri olan hastalardır. Özellikle interferon ve diğer oral antiviral ajanların HBV ve HCV'li siroz hastalarında HSK oluşumunun engellenmesinde kullanılması önerilmektedir (113).

### 3. MATERYAL VE METOD

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne 2003 ve 2014 yılları arasında başvuran ve histopatolojik ya da klinik-radyolojik olarak HSK tanısını alan 129 hasta değerlendirmeye alındı. Uzun süredir kontrole gelmeyen ve kayıtlarda sağ kalım bilgisi bulunmayan hastaların evlerine telefon edilerek bilgilerine ulaşıldı. Genel sağkalım verileri Şubat 2015 itibariyle güncellendi. Hastalara ait kayıtlardan; ilk tanı konulma anındaki yaş, cinsiyet, tanı anındaki radyolojik veriler (USG, BT, MR) ve etiyoloji (HBV, HCV, HDV, kriptojenik, alkol ve NASH) tespit edildi. Viral seroloji (HBsAg, anti-HBs, HBeAg, anti-HBe, HBV-DNA, anti-delta IgG, anti-HCV, HCV-RNA), viral hepatit süresi, viral hepatit için tedavi alıp almadığı eğer aldıysa tedavi olarak ne aldığı, tanı tarihi, karaciğerin durumu (normal veya sirotik karaciğer), sirozlu vakalarda Child-Pugh sınıflaması ve MELD skoru, karaciğer siroz komplikasyonları, gastroskopik değerlendirmeleri, hemogram (lökosit, nötrofil, lenfosit, nötrofil/lenfosit oranı, RDW, PDW, hemoglobin, MCV ve trombosit), glukoz, kreatinin, alfa fetoprotein düzeyi, karaciğer fonksiyon testleri (aspartat amino transferaz, alanin aminotransferaz, gama glutamil transpeptidaz, alkalen fosfataz, total bilirubin, albümin, protrombin zamanı), bilinen karaciğer hastalık durumu ve süresi, karaciğer hastalığı için düzenli takip altında olup olmadığı (altı ayda bir USG ve AFP kontrolü) ve eşlik eden hastalıklar (diyabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, hipotiroidi) değerlendirildi. Hastalar özellikle diyabet açısından ayrıntılı olarak incelendi. Tip1 veya tip2 diyabetin varlığına bakılarak oral antidiyabetik ve/veya insülin kullanım durumları araştırıldı.

İlk tanı anında; HSK'nın tutulum şekli (nodüler veya diffüz-infiltran), nodül sayısı, en büyük nodül ve toplam nodül çapları, ekstrahepatik metastaz, histopatolojik tanı sonucu (fibrolameller, az diferansiye, iyi diferansiye), HSK'nın perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla ilgili durumu (portal ven trombüsü, portal ven invazyonu, hepatik ven invazyonu ve tümör trombüsü) ve asit varlığı değerlendirildi.

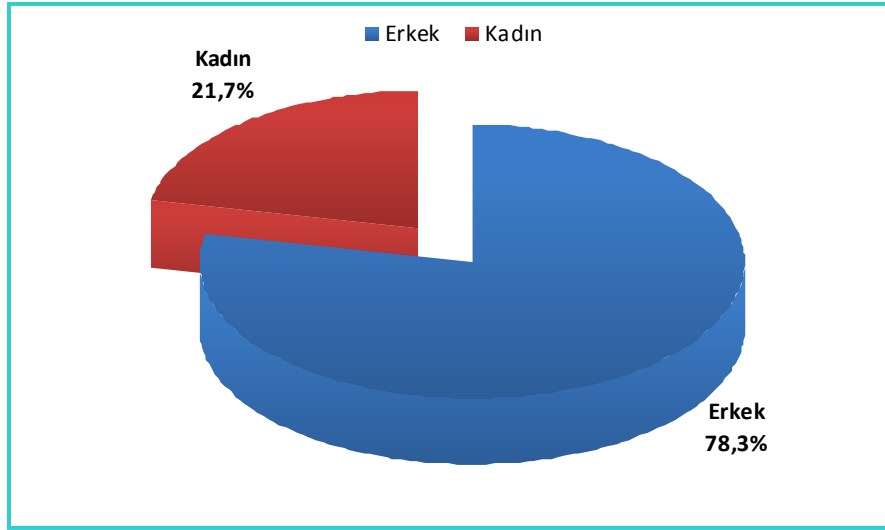
HSK tanı tarihi, tedavi verilip verilmediği, tedavi verildiyse tedavi şekli (cerrahi rezeksiyon, kemoembolizasyon, alkol enjeksiyonu, asetik asit enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon, radyo embolizasyon, transplantasyon, sistemik kemoterapi, sorafenib), toplam takip süresi ve yaşam süreleri ile ilgili veriler kaydedildi. Toplam takip süresi; HSK ilk tanı tarihi ile verilerin son güncellenme tarihi veya ölüm tarihi arasındaki süre (ay) olarak kabul edildi.

### **İstatistiksel Yöntemler**

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesi SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 13.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler, ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı ve yüzdeler olarak sunuldu. Ölçümsel verilerin normal dağılıma uygunluğu One-Sample Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Normal dağılım gösteren ölçümsel verilerin analizinde iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Student t Testi, ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılması için ANOVA Testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümsel verilerin analizinde ise iki bağımsız grubun karşılaştırılması için Mann Whitney U, ikiden fazla grubun karşılaştırılması amacıyla ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Sağkalım oranlarının ve eğrilerinin tahmin edilmesi için Kaplan-Meier analizi uygulandı. Alt grupların kümülatif sağkalım oranları log-rank yöntemi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin değerlendirilmesi amacıyla ise Ki-kare ve gerektiğinde Fisher testleri kullanıldı.  $P < 0.05$  istatistik anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 101'i (%78.3) erkek, 28'i (%21.7) kadın toplam 129 hasta dahil edildi (Şekil 7). Erkek/kadın oranı 3.6/1 idi.



Şekil 7. Hastaların kadın/erkek dağılımı

Tanı sırasında tüm hastaların yaş ortalaması  $65.4 \pm 13.7$  yıl, kadın hastaların yaş ortalaması  $64.4 \pm 19.1$ , erkek hastaların yaş ortalaması ise  $65.7 \pm 11.8$  yıl bulundu. (Tablo 12). Kadın ve erkek hastalar arasında yaş dağılımı istatistiki olarak farklı değildi ( $p=0.74$ ).

Tablo 12. Hastaların yaş dağılımı

Cinsiyet	Minimum yaş	Maksimum yaş	Ortalama
Genel	20	95	$65.43 \pm 13.7$
Erkek	24	93	$65.7 \pm 11.8$
Kadın	20	95	$64.43 \pm 19.1$



Hastaların 83'üne (% 64,3) biyopsi, 46'sına (%35,7) klinik/radyoloji (BT, MR, AFP düzeyi v.s.) ile tanı konuldu. Biyopsi ile tanı konulan hastaların 4'ü iyi differansiye 61'i orta ve kötü differansiye olarak tespit edilirken 18 hastada differansiyasyon derecesi tespit edilemedi (Tablo 13).

**Tablo 13.** HSK tanısı konulma şekli

		Tanı Şekli	
		BX	Klinik -Radyolojik
		83 (%64,3)	46 (%35,7)
Histolojik Tanı	İyi Diferansiye: 4		
	Orta-Kötü Diferansiye: 61		
	Undetermine: 18		

Toplam 129 hastanın 126'sında bilgisayarlı tomografi verisi mevcuttu. Tomografi görüntüsü 46 hastada “tipik olarak HSK ile uyumlu” geri kalan 80 hastada ise “HSK açısından şüpheli” olarak rapor edildi. Hastaların 55'inde MR verisi de mevcuttu; 40 hasta “tipik olarak HSK ile uyumlu” ve 15 hasta da “HSK açısından şüpheli” olarak tespit edildi. Hastaların 91'inde karaciğere yönelik USG incelemesi mevcuttu: USG yapılan hastaların 13'ünde karaciğerde herhangi bir nodül tespit edilemedi. USG yapılan 78 hastada ise nodül mevcuttu. Bu hastaların 3'ünde görülen nodüller “tipik olarak HSK ile uyumlu” iken geri kalan 75 hastanın nodülleri “HSK açısından şüpheli” bulunup ileri inceleme ve tetkik yapıldıktan sonra HSK tanısı kondu (Tablo 14).

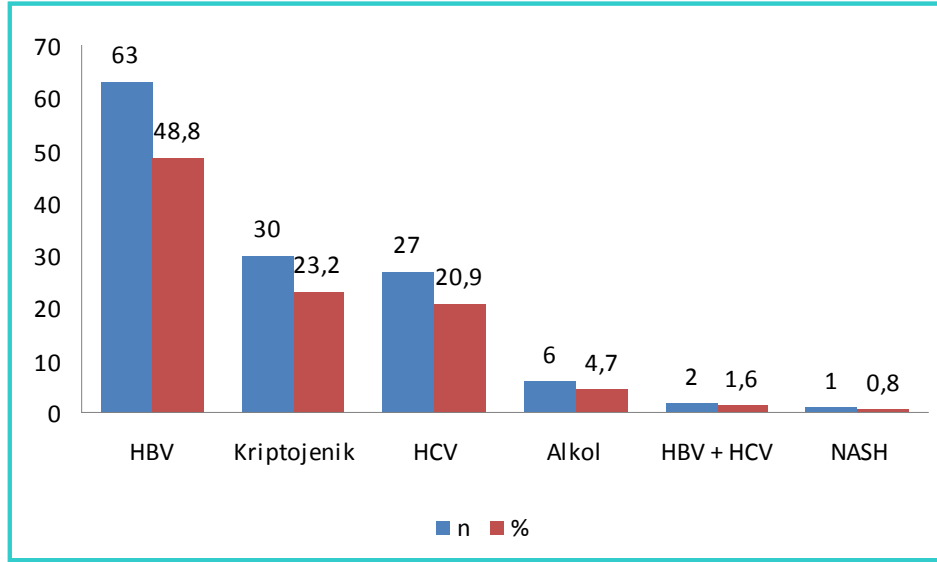
**Tablo 14:** HSK'da radyolojik olarak tanı konulma şekli

Görüntüleme	+	+/-
BT	46	80
MR	40	15
USG	3	75

+: HCC İLE UYUMLU LEZYON VAR

+/-: HCC ŞÜPHELİ LEZYON VAR

HSK etiyojisinde en sık HBV (63 hasta, %48.8) saptandı. Diğer etiyojik nedenler olarak da azalan sıklık sırasına göre HCV (27 hasta, % 20.9), kriptojenik (30 hasta, % 23,2), alkol (6 hasta, %4.7), HBV+HCV (2 hasta, %1.5) ve NASH (1 hasta, %0.7) saptandı (şekil 8).

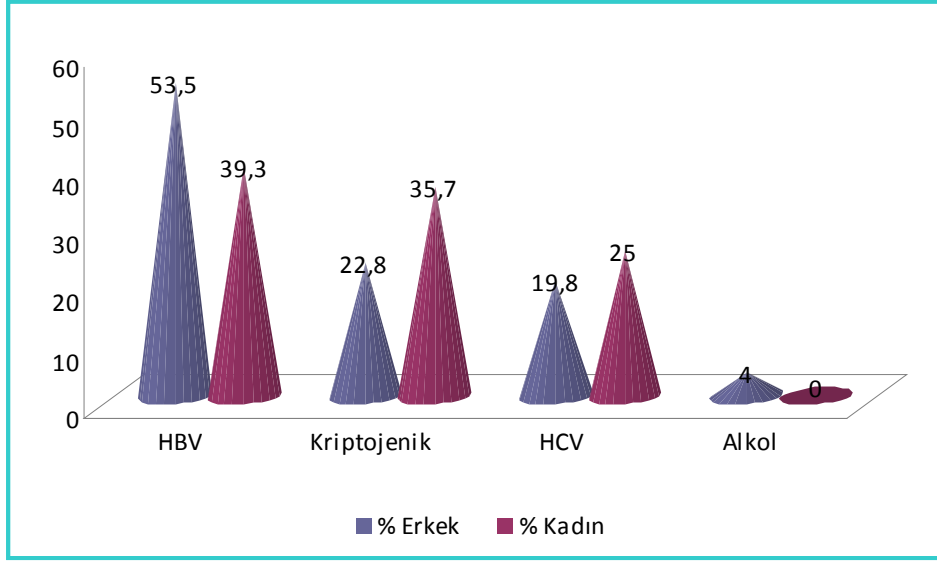


**Şekil 8.** HSK etiyojisini

HBV pozitif olan hastaların 3'ünde HBeAg pozitif, 44'ünde negatif idi. Kronik Hepatit B tanılı 63 hastanın 22'si antiviral tedavi almıyordu. Tedavi alan 41 hasta ise: entekavir 16 hasta, lamivudin 13 hasta, tenofovir 11 hasta ve telbivudin 1 hasta şeklinde idi. HCV pozitif olan 27 hastanın ise sadece 5'i antiviral tedavi (ribavirin ve interferon) almaktaydı.

Etiyoloji ile yaş ilişkisi bakıldığında HCV'ye bağlı olarak HSK gelişen hastaların yaş ortalaması 71,8 iken; HBV ve kriptojenik nedenlere bağlı olarak HSK gelişen hastaların yaş ortalaması sırasıyla 61,8 ve 66,4 olarak tespit edildi. HCV'ye bağlı olarak HSK gelişen hastaların yaş ortalaması daha ileri olduğu görüldü ( $p=0,004$ ).

Cinsiyete göre HSK etiyojisine bakıldığında her iki cinsiyette de HBV'nin en sık neden olduğu tespit edildi. Cinsiyet ile HSK etiyojisini arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0.15$ ) (Şekil 9).



**Şekil 9:** Cinsiyete göre etiyolojik faktörler

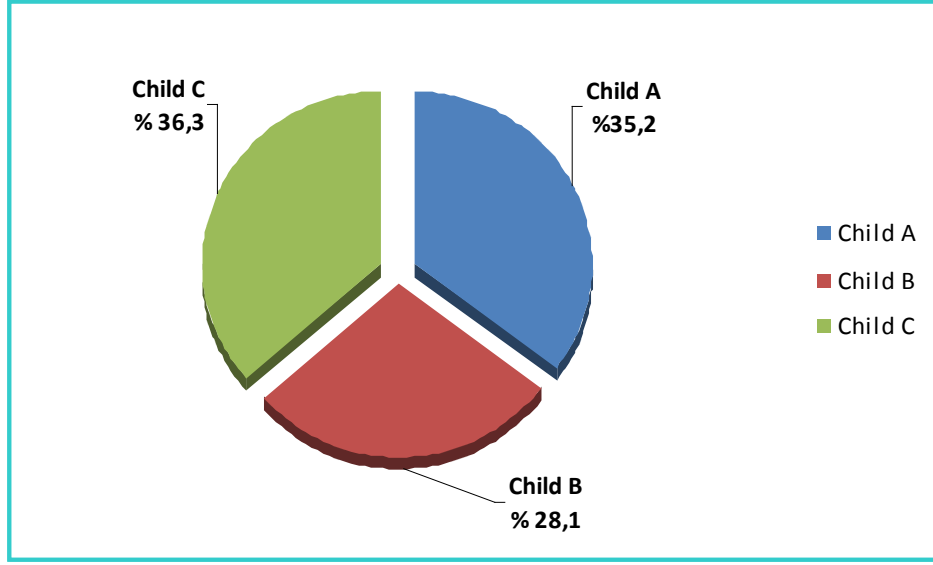
HSK tanısı sırasında 85 (%65.8) hastanın kronik karaciğer hastalığı tanısı bilinirken; 44 (%34) hastaya kronik karaciğer hastalığı ve HSK tanısının eş zamanlı konduğu tespit edildi. HSK ile karaciğer hastalığının ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 2 ay, en uzun süre 420 ay, ortalama süre 75 ay olarak saptandı.

HSK tanısı sırasında hastaların karaciğer hastalığı durumu incelendiğinde 58 hasta (%44.9) normal veya presirotik; 71 hasta da (%55.1) sirotik olarak değerlendirildi (Tablo15).

**Tablo 15.** Tanı sırasında karaciğer hastalığı durumu

Karaciğerin Durumu	n	%
Normal / Presirotik	58	44,9
Sirotik	71	55,1

Karaciğer sirozu tanısı alan 71 hastanın 25'i (%35.2) Child A, 20'si (%28.1) Child B, 26'sı (%36.6) Child C evresinde idi (Şekil 10). Yine karaciğer sirozu tanısı alan hastaların MELD skoruna bakıldığında; 10'dan küçük olan 21 kişi 10-20 arasında olan 44 kişi, 20'den büyük olan 6 kişi mevcuttu.



**Şekil 10.** Karaciğer sirozu olan hastalarda Child evrelemesi

Sirotik, HSK tanısı alan 71 hastanın 45'inde (%63.3) gastroskopi raporuna ulaşıldı. Bunların 35'inde (%77.7) özofagus veya fundus (25'inde özofagus, 9'unda özofagus ve fundus, 1'inde sadece fundus) varisi mevcuttu. Kronik karaciğer hastalığı bilinirken HSK tanısı alan 90 hastadan sadece 5 tanesi altı ayda bir USG ve AFP kontrolü şeklinde HSK düzenli takibi altında idi.

Karaciğer sirozu olan 71 hasta geriye dönük incelendiğinde HSK'nın yanında komplikasyon / dekompanzasyon bulgusu olarak 18 (%25.3) hastada geçirilmiş özafagus varis kanaması, 36 (%50.7) hastada hepatik ensefalopati, 16 (%22.5) hastada spontan bakteriyel peritonit, 9 (%12.6) hastada hepatorenal sendrom ve 33 (%26,8) hastada asit gelişmiş olduğu tespit edildi (Tablo 16).

**Tablo 16.** Tanı sırasında karaciğer sirozu komplikasyonları

Kompikasyonlar	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Geçirilmiş özofagus varis kanaması	18	25,3
Hepatik ensefalopati	36	50,7
Spontan bakteriyel peritonit	16	22,5
Hepatorenal sendrom	9	12,6
Asit	33	26,8

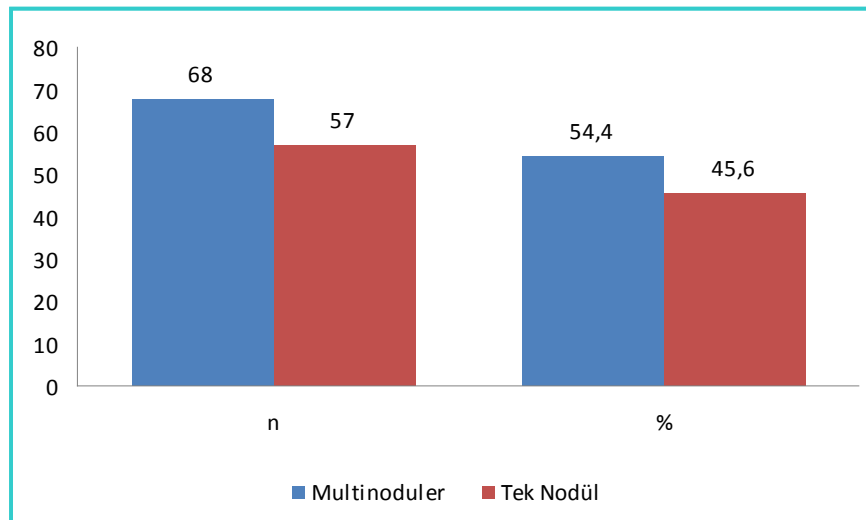
HSK tanısı alan hastalarda kronik karaciğer hastalığına ek olarak hipotiroidi, diyabetes mellitus ve diğer hastalıkların (hipertansiyon, iskemik kalp hastalığı, kronik böbrek yetersizliği, v.s.) varlığı araştırıldı (Tablo 17). Özellikle kriptojenik guruplar dikkate alınarak yapılan analizde bu ek hastalılar ile spesifik hastalık etiyojisi arasında ilişki ve/veya birliktelik istatistiksel olarak anlamlı görülmedi ( $p>0,05$ ).

**Tablo 17.** Eşlik eden ek hastalıklar

Diyabetes Mellitus		Hipotiroidi		Diğer (HT, KBY, İKH, v.b)	
n	%	n	%	n	%
66	55.1	4	3	59	45.7

66 (%51.1) hastada diyabetes mellitus, 4 (%3) hastada hipotiroidi, 59 (%45,7) hastada diğer hastalıkların (HT, KBY, KAH, KOAH v.b) olduğu görüldü. DM tanısı konulan 66 hastadan 23'ünün DM açısından tedavi almadığı, 19'unun oral antidiyabetik ve 24'ünün insülin aldığı tespit edildi. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığından HSK ve DM arasında bir ilişki araştırılmadı ancak HSK hastalarının yarısından fazlasında DM olduğu görüldü.

Hastalar HSK nodül sayısına göre; tek nodül (bir nodül, 57 hasta: %45.6) ve multinodül (iki veya daha fazla nodül, 68 hasta: %54.4) olarak iki guruba ayrıldı (Şekil 11).



**Şekil 11.** HSK tutulum şekli

Erkeklerde ortalama nodül çapı 58.5 mm iken kadınlarda ortalama nodül çapı 48.4 mm olarak tespit edildi; cinsiyet ile tümör çapı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (p=0.23).

Hastalardan tümör çapı bilgisine ulaşılabilen 125'nin toplam tümör çapları her iki grupta da hesaplandı. Hastalar toplam tümör çaplarına göre değerlendirildiğinde 6 hastada <20 mm, 56 hastada 20-49 mm arası, 38 hastada 50-99 mm, 19 hastada >100mm olarak tespit edildi. (Tablo 18).

**Tablo 18.** Toplam çaplara göre hasta dağılım aralığı

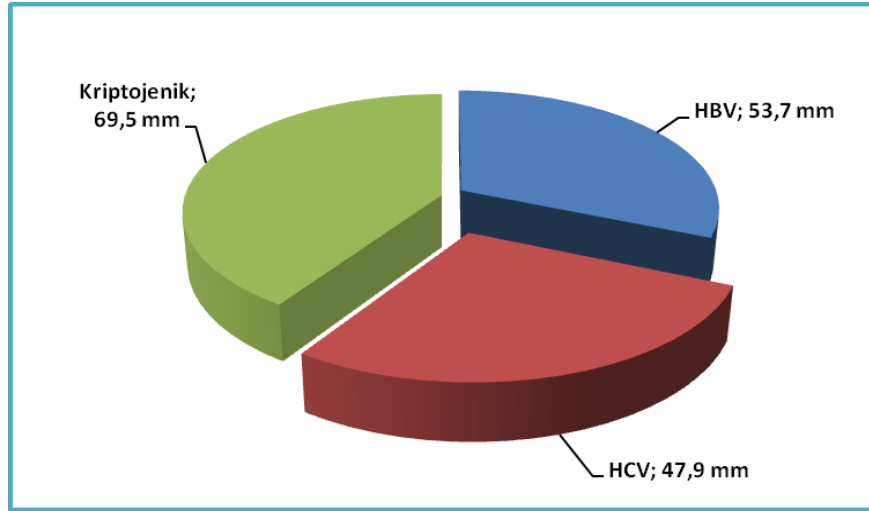
Toplam tümör çapı	n	%
<20 mm	6	5.0
20-49 mm	56	47.1
50-100 mm	38	31.9
>100mm	19	16.0

Genel olarak ortalama tümör çapı  $56,3 \pm 38,1$  mm, tek nodül olan hastaların ortalama tümör çapı  $58,3 \pm 37,8$  mm ve multinodüler olan hastaların ortalama tümör çapları  $55,0 \pm 38,6$  mm olarak tespit edildi. Tek nodül olanlarda en büyük nodül çapın 200 mm, multinodüler olanlarda en büyük nodül çapının 160 mm olduğu saptandı (Tablo 19).

**Tablo 19.** Tümörün tutulum şekli ve çap

Nodul tipi	n	%	Maksimum çap (mm)	Ortalama
Tek nodül	57	44.2	200	$58.3 \pm 37.8$
Multinodüler	68	52.7	160	$55.2 \pm 38.6$
Undetermine	4	3.1	-	-

Tümör çapları ve etiyolojiler kendi arasında tek tek değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) . Bununla birlikte özellikle kriptojenik grup diğerleri ile karşılaştırıldığında ortalama tümör çapları daha yüksek ve fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.002) (şekil 12).



**Şekil 12.** Etiyolojiye göre ortalama tümör çapları dağılımı.

HSK tanıli hastalar metastaz yönünden değerlendirildiğinde; 23 (% 17.8) hasta da metastaz (akciğer, kemik, sürrenal v.s) tespit edildi (Tablo 20). Tek değişkenli lojistik regresyon analizi ile en büyük nodül çapı ve ekstrahepatik yayılım arasında anlamlı ilişki saptanmadı. ( $p=0.095$ ).

Metastaz ile yaş ( $p=0,26$ ) ve ortalama tümör boyutu ( $p=0,74$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken; metastaz ile multinodülerite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı ( $p=0,045$ ).

**Tablo 20.** Ekstrahepatik yayılım durumu

Ekstrahepatik yayılım	Hasta sayısı		Minimum çap (mm)	Maksimum çap (mm)	Ortalamaçap
	n	%			
Olmayan	100	%82.2	20	200	74.8 ± 52.3
Olan	23	%17.8	15	150	53.0 ± 33.6

HSK'da ilk tanı sırasında tümörün perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla ilişkisi incelendiğinde; 3 (%2.4) hastada portal ven invazyonu, 2 (%1.6) hastada hepatik ven invazyonu ve 19 (%15.4) hastada da portal ven trombozu saptandı.

HSK'lı hastalarda vasküler tutulum varlığı AFP yüksekliği ile ilişkili bulundu. Vasküler tutulumu olan vakalarda ortalama AFP düzeyi, vasküler tutulumu olmayanlara göre daha yüksekti.

Hastaların AFP deęerleri incelendięinde; en dūřuk AFP deęeri 1.3 ng/dl, en yūksk AFP deęeri 317.000 ng/dl ve genel AFP ortancası 84 ng/dl olarak tespit edildi (Tablo 21). Toplam 103 hastanın AFP deęerine ulařıldı.

**Tablo 21.** AFP değerlerine gore dağılımı

AFP	n	%
<10 ng/ml	35	34.0
10-399 ng/ml	37	35.9
400-10 000 ng/ml	19	18.4
>10 000 ng/ml	12	11.7

AFP değeri sınır olarak 400 ng/ml alındığında;

- AFP < 400 ng/ml olan hastaların %10 ‘unda metastaz tespit edilirken
- AFP >400 ng/ml olan hastaların %42,9’unda metastaz tespit edildi.

AFP yūksklięi ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki saptandı (p=0,001).

AFP yūksklięi ile yař arasında negatif yūnde zayıf bir iliřki saptandı (p=0,13)

AFP yūksklięi ile cinsiyet arasında da anlamlı bir iliřki saptanmadı(p=0,82)

AFP arttıķa sūrvinin azaldıęı dolayısıyla AFP yūksklięi ile sūrvi arasında negatif yūnde anlamlı bir iliřki saptandı (p=0,001).

Etiyolojik nedenlere gore AFP dūzeyi deęerlendirildięinde istatistiksel olarak anlamlı bir iliřki saptanmadı (p=0.09); ancak HBV’ ye baęlı HSK geliřen hastalarda dięer nedenlere gore daha yūksk AFP deęerleri tespit edildi. (Tablo 22)

**Tablo 22.** AFP ile etiyolojik faktōrler arasındaki ilişki

Etiyoloji	AFP ortalamaları (ng/ml)	P değeri
HBV	3938,5 ± 12619,6	
HCV	2716,5 ± 8475,7	0,09
Kriptojenik	2439,5 ± 65046,5	

AFP ile trombosit sayısı, INR, nōtrofil sayısı, lenfosit sayısı ve nōtrofil/lenfosit oranı arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.



HCV'ye bağı HSK tanısı konan hastaların ortalama trombosit sayısı en düşük değerde; 132.000/mikrolitre iken HBV de 161.000/mikrolitre ve kriptojenik grupta ise 198.000/mikrolitre olarak tespit edildi (p=0,001).

Etiyoloji ile bir inflamasyon kriteri olan nötrofil/lenfosit oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlemlendi (p=0,04): Nötrofil/lenfosit oranı HCV'ye bağı HSK tanısı konan grupta 4,2 iken kriptojenik sirozlularda 4,8 ve HBV'ye bağı HSK tanısı konan grupta da 5,5 olarak tespit edildi.

HSK'ya yönelik 74 (% 57.4) hastaya küratif tedaviler verildiği; 55 (%42.6) hasta ise küratif tedaviler için uygun görülmediğinden genel destek tedavisi verildiği görüldü. Aldıkları tedavilere göre değerlendirildiklerinde 33 hastaya cerrahi rezeksiyon, 6 hastaya transplantasyon, 24 hastaya TAKE işlemleri, 3 hastaya lokal tedaviler (radyofrekans ablsayon, asetik asit enjeksiyonu veya alkol enjeksiyonu) uygulandığı görüldü. Bir protein kinaz inhibitörü olan sorafenib 5 hastaya, sistemik kemoterapi (adriamisin, epirubicin, gemsitabin) 23 hastaya uygulanmışken; 12 hastaya da sistemik kemoterapi ve sorafenibin birlikte verildiği tespit edildi (Tablo 23) (Şekil 14)

**Tablo 23.** HSK'ya yönelik tedavi seçeneklerine göre hasta dağılımı

Tedavi	Hasta sayısı	Yüzde (%)
Tedavi verilmeyen (Palyatif tedavi alanlar)	55	42,6
Sistemik tedavi ve/veya sorafenib	40	54,05
Cerrahi tedavi (rezeksiyon, transplantasyon)	39	52,7
TAKE(Trans Arteriyel Kemo Embolizasyon)	24	32,4
Lokal tedavi (radyofrekans ablsayon, asetik asit / alkol enjeksiyonu)	3	4,05

Toplam 129 hastadan 121 kişinin sağ kalım verilerine ulaşıldı. Veriler son güncelleme tarihine (şubat 2015) göre değerlendiriliğinde; 78 (%64.4) hastanın öldüğü, 43 (%35.5) hastanın yaşadığı tespit edildi. Genel sağkalım süresi 18,2 ay olarak tespit edildi (Şekil 13). Yıllara göre sürvi oranları Tablo 24'de gösterilmiştir.

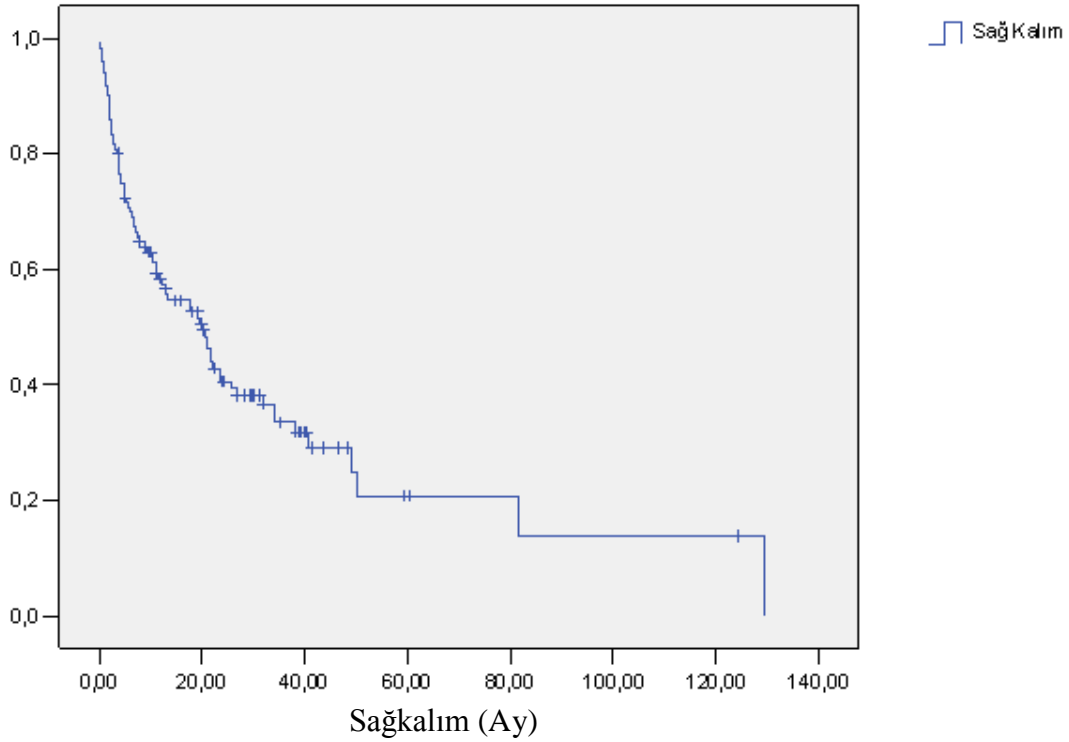
**Tablo 24.** HSK’da yıllara göre sűrvi oranları

1.yıl(%)	2.yıl(%)	3.yıl(%)	4.yıl(%)	5.yıl(%)
54,4	41,5	28,7	20,5	12,9

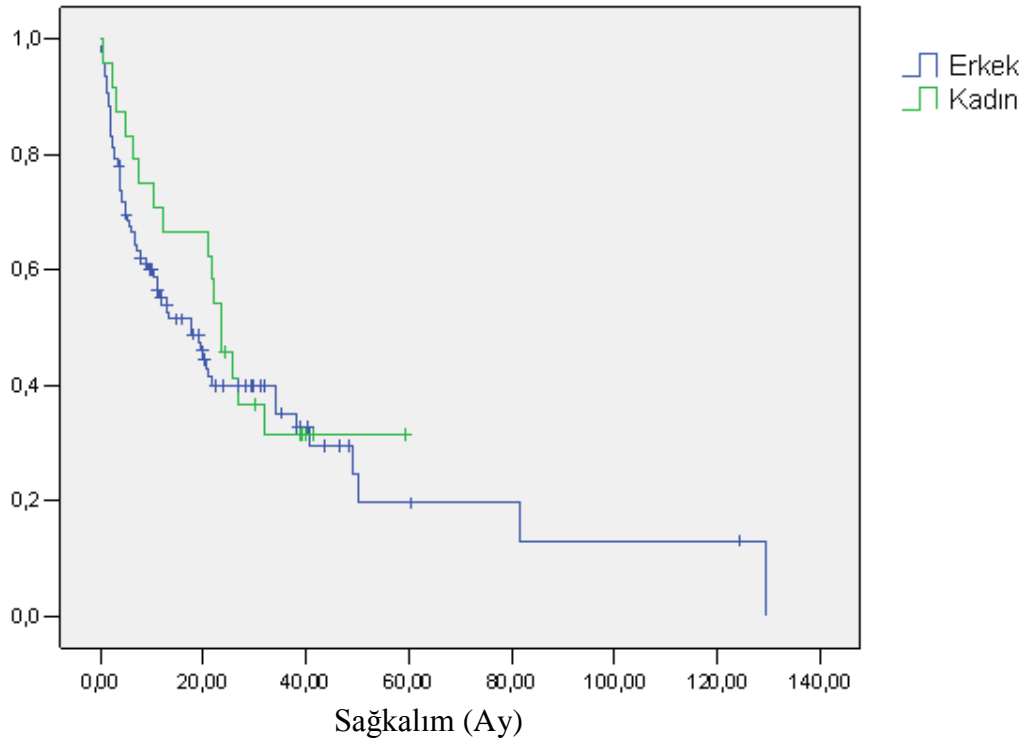
Cinsiyete gre yapılan saėkalım analizinde, cinsiyetin saėkalım űzerine etkisi olmadıėı grűldű (Őekil 14). Erkeklerde ortalama saė kalım sűresi 17.1 ay, kadınlarda ise 19,5 ay olarak tespit edildi ( $p=0.46$ ).

Karaciėer sirozu olan hastalarda Child-Pugh evresi ile sağkalım arasındaki iliŐki Őekil 15’de zetlenmiŐtir. Tanı anındaki Child-Pugh evresi ileri ise sağkalımın anlamlı olarak azaldığı grűlmektedir ( $p=0.004$ ).

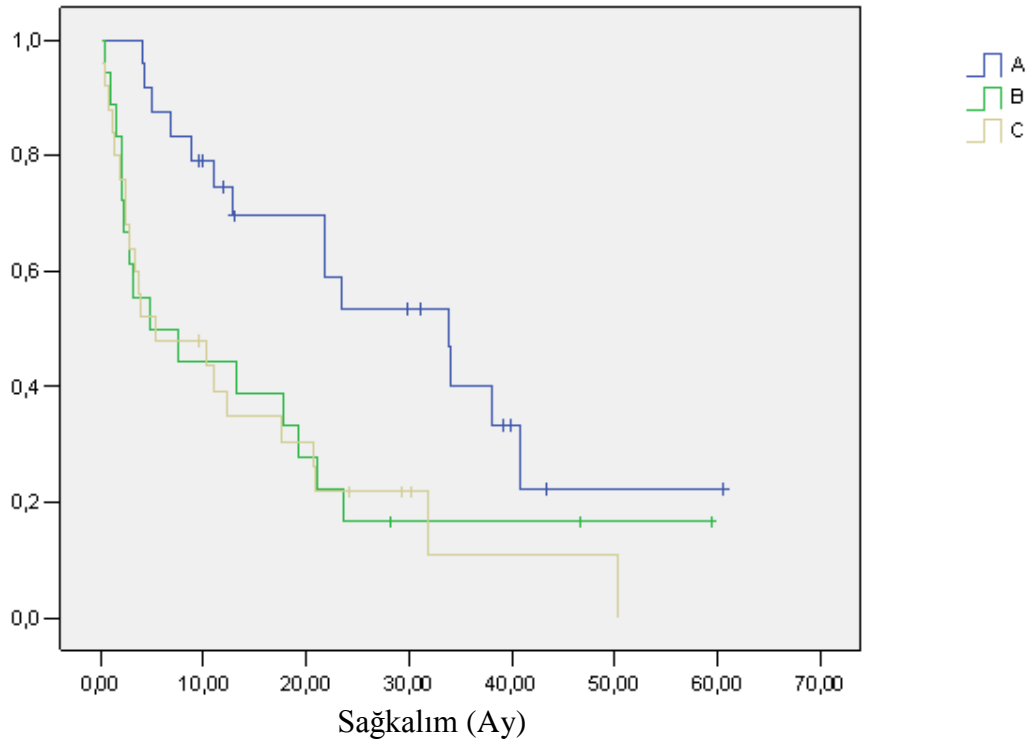
Karaciėer hastalığının etiyolojisi ile sűrvi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir iliŐki tespit edilemedi (Őekil 16). Ancak kriptojenik ve viral nedenlerle saė kalım arasındaki iliŐkiye bakıldığında viral nedenlere bağlı olarak geliŐen HSK’da daha erken tanı konduğundan etkin tedavilerle daha uzun yaŐadıkları tespit edildi ( $p<0.005$ ) (Őekil 17).



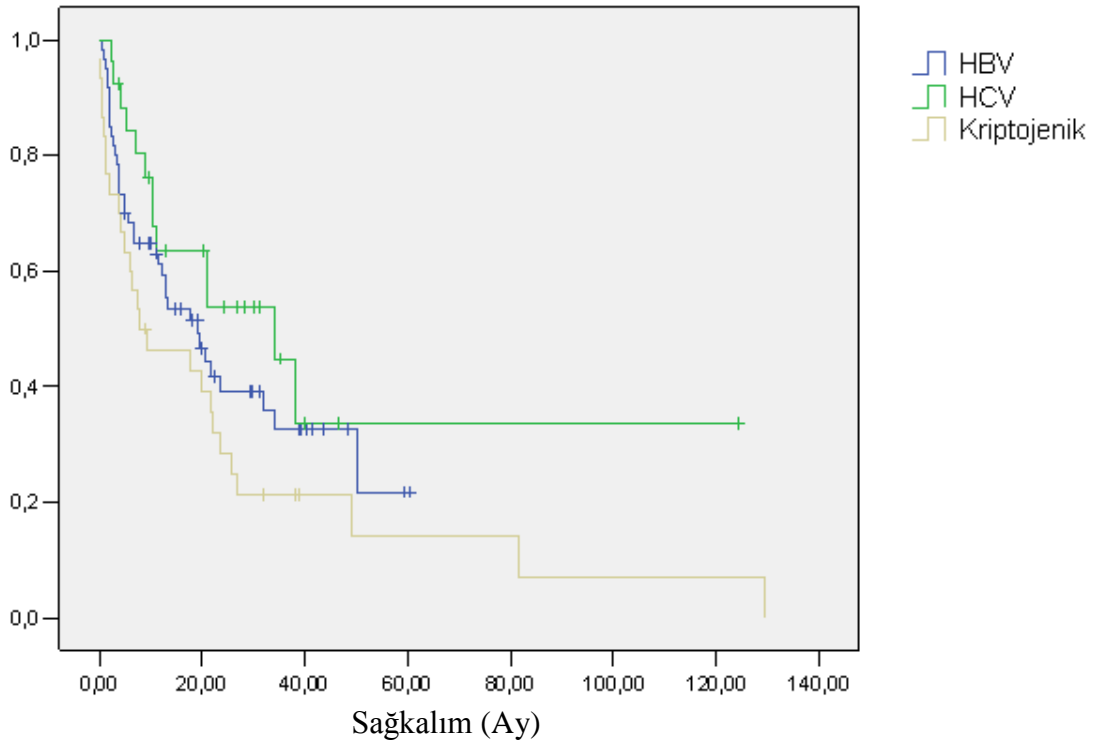
**Şekil 13.** Kaplan-Meier analizi ile genel sağkalım analizi



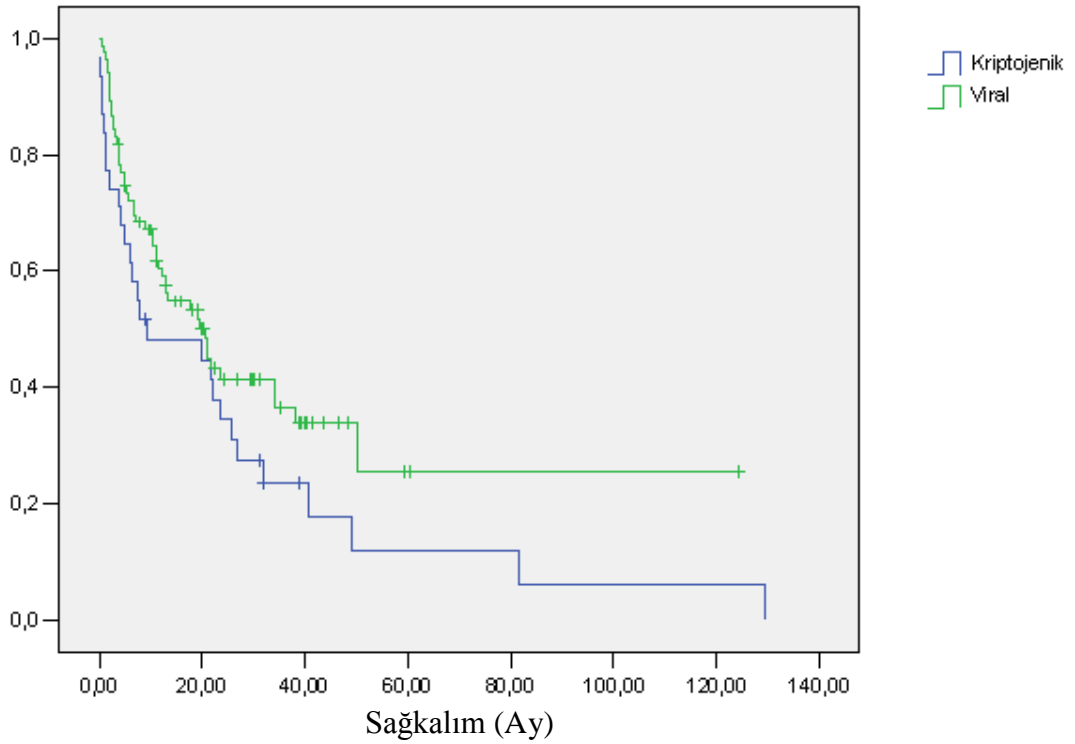
Şekil 14. Kaplan-Meier analizi ile cinsiyete göre sağkalım analizi ( $p=0.46$ ).



Şekil 15. Kaplan-Meier analizi ile Child-Pugh evresine göre sağkalım analizi ( $p=0.004$ ).



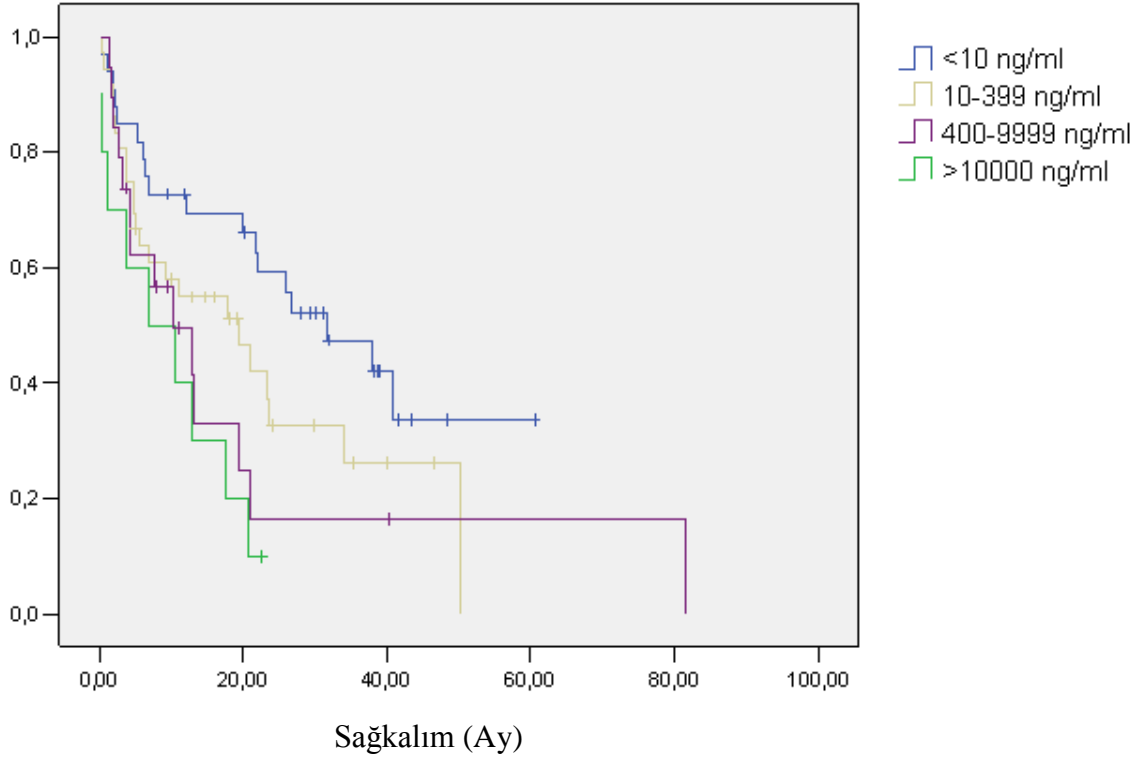
**Şekil 16.** Kaplan-Meier analizi ile etiyolojiye göre hastaların sağkalım analizi. (p=0,09)



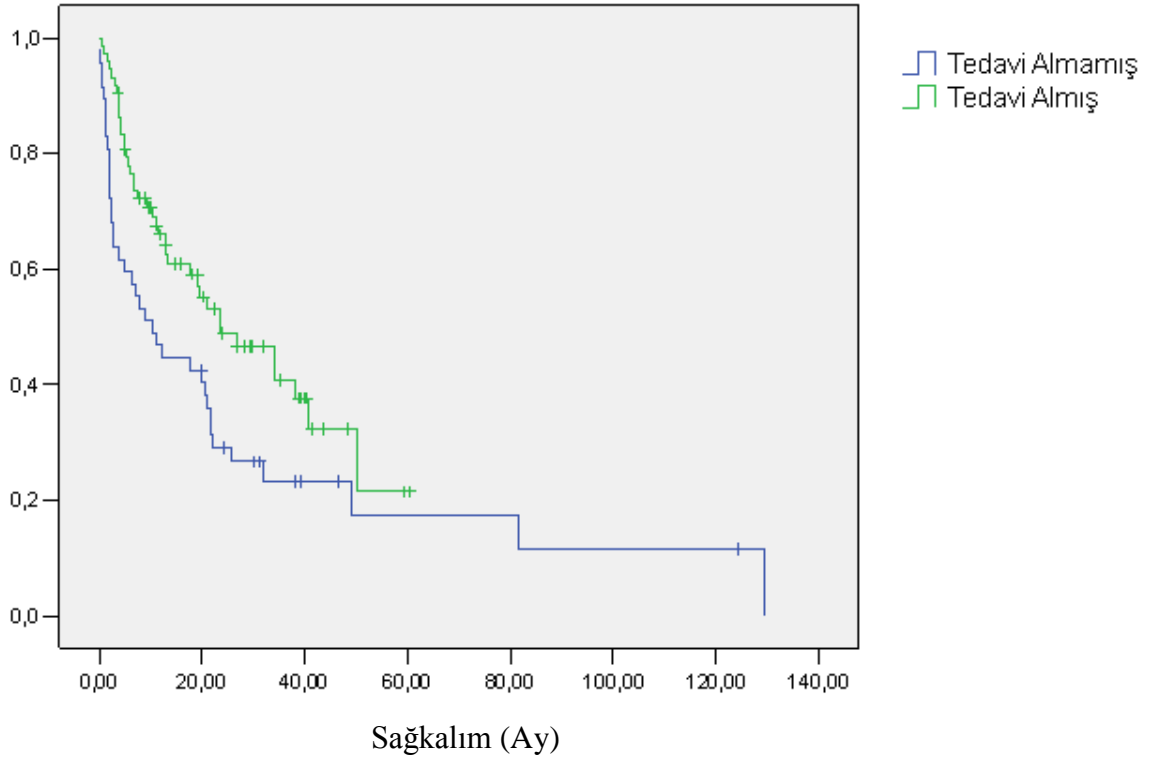
**Şekil 17.** Kaplan-Meier analizi ile kriptojenik ve viral nedenlere göre hastaların sağkalım analizi. (p<0.005)

Sağkalım ile AFP arasındaki ilişki Şekil 18’de özetlenmiştir. Tanı anında AFP düzeyi >400 ng/ml olan hastalarda sağkalım oldukça kötü bulunmuştur. AFP değeri 400-10000 ng/ml arasında olan hastaların ortalama sağ kalım oranları 8,4 ay iken AFP değeri 10000 ng/ml’den büyük olan hastaların ortalama sağ kalım oranları 5,1 aydır. AFP değeri ile sürvi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmıştır ( $p<0.001$ ).

Tedavi verilen ve verilmeyen (palyatif tedaviler alan) hastaların sağkalım analizleri sırasıyla Tablo 25 ve Şekil 19 de özetlenmiştir. Tedavi verilen hastalarda, verilmeyenlere göre yıllara göre sağkalım oranları daha yüksek bulunmuştur. İlk uygulanan tedavi şekline göre analiz yapıldığında, küratif yöntemlerden cerrahi ve transplantasyon uygulanan hastaların yıllara göre sağkalım oranlarının belirgin olarak daha iyi olduğu tespit edildi.



**Şekil 18.** Kaplan-Meier analizi ile AFP düzeyine göre hastaların sağkalım analizi ( $p<0.001$ ).



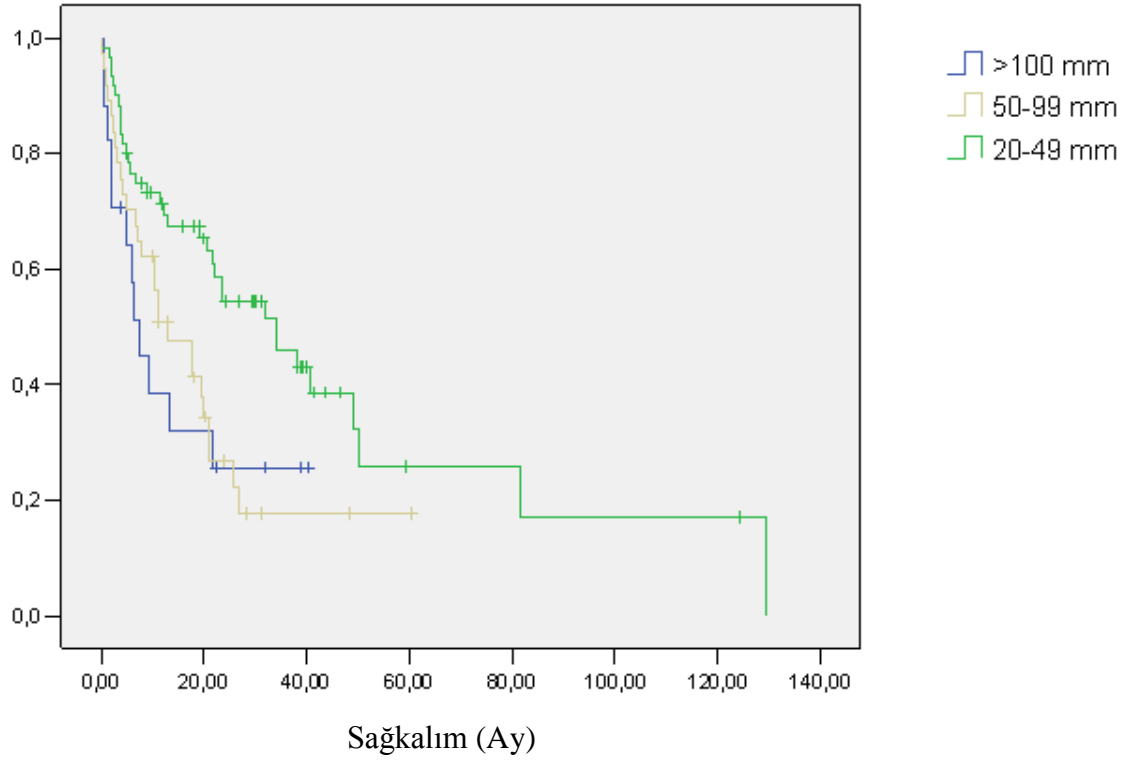
**Şekil 19.** Kaplan-Meier analizi ile tedavi durumuna göre hastaların sağkalım analizi (p=0,001).

**Tablo 25.** Tedavi durumuna göre sağkalım

Tedavi verilme durumu	1.yıl	2. yıl	3. yıl	5. yıl
Tedavi verilen	%66	%55	%40	%21
Tedavi verilmeyen	%41	%28	%18	%0

HSK açısından tedavi verilen ve verilmeyenler arasında sağ kalım oranlarına bakıldığında tedavi verilenlerin ortalama sağ kalım süreleri 21,2 ay iken tedavi verilmeyenlerin 9,4 ay olarak tespit edildi.

HSK tanısı alan hastaların ortalama tümör çapları ile ortalama sağ kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. Tümör çapı 50 mm den küçük olanların ortalama sağ kalım oranları 20,6 ay iken tümör boyutu 50 mm den büyük olan hastaların ortalama sağ kalım oranları 9,3 ay olarak tespit edildi (Şekil 20) (p=0,012). Tümör çapı arttıkça sağkalımın azaldığı görülmektedir.



**Şekil 20.** Kaplan-Meier analizi ile toplam tümör çapına göre hastaların sağkalım analizi ( $p=0.012$ ).

## 5. TARTIŞMA

Ülkemizde kayıtların yetersiz olmasından dolayı HSK'nın insidansı ve epidemiyolojisi konusunda net yorum yapılamamaktadır. Ama coğrafi özellik ve HBV taşıyıcılığı göz önüne alındığında orta insidansdaki ülkeler arasına girmektedir (11). Bizim çalışmamızda değerlendirdiğimiz 129 hasta belli bir coğrafi bölgeyi tam olarak temsil etmediği için kesin sonuçlara varmak mümkün değildir. Buna rağmen çalışmamızda; hastanemize başvuran, takip ve tedavi verilerine ulaşılabilen HSK'lı hastaların genel epidemiyolojik ve klinik özelliklerinin retrospektif analizi amaçlanmıştır.

Dünya genelinde cinsiyete göre HSK dağılımına bakıldığında hemen hemen bütün popülasyonlarda, HSK oranları, erkeklerde kadınlardan daha yüksektir. Erkek/kadın oranları 2/1 ve 4/1 arasında değişmektedir. Erkeklerde HSK'nın daha sık görülmesinin sebebi cinsiyetle ilişkili risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarından kaynaklanır. Erkeklerin HBV ve HCV ile enfekte olma potansiyelleri, sigara-alkol kullanma oranları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Erkeklerde riski arttıran çevresel olmayan risk faktörleri arasında daha yüksek vücut kitle indeksi ve androjenik hormon seviyeleri sayılabilir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada, HBV ile enfekte erkeklerde artmış testosteron seviyeleriyle HSK arasında pozitif ilişki saptandığı bildirilmiştir (17,18).

Ülkemizde Okçu ve arkadaşlarının (114) Erzurum bölgesinde yaptıkları epidemiyolojik bir çalışmada, 46 HSK olgusunun erkek/kadın oranı 2.2 olarak saptanmıştır. Bağcı ve arkadaşlarının (115) Ankara ve yöresindeki HSK olgularını değerlendirdikleri bir çalışmada 51 hastanın 41'nin erkek, 10'nun kadın olduğunu bildirmişlerdir. Yönetici ve arkadaşları (116) İzmir bölgesinde yaptıkları bir çalışmada 31 HSK hastasının 27'sinin erkek, 4'ünün kadın olduğunu bildirmişlerdir. Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (117) 221 HSK'lı hasta ile yaptıkları bir çalışmada erkek/kadın oranı 3.3 olarak bulmuşlardır. Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada 98 HSK'lı hastanın 86'sı erkek, 12'sinin kadın olduğunu bildirmişlerdir.



Ülkemizde geniş kapsamlı yapılan bir başka çalışma ise Uzunlmoğlu ve arkadaşları (119) tarafından 2001 yılında yayınlanmış ve bu çalışmaya ÷lke genelini yansıttığı düşün÷len yedi merkezden 1994-1997 yılları arasında izlenen 207 HSK'lı olgu dâhil edilmiştir. Vakaların 163'ü erkek, 44'ü ise kadın (erkek/kadın oranı 3.7) olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 129 hastanın 101'i (%78.3) erkek, 28'i (%21.7) kadındı. Bu sonuç (Erkek/kadın oranı 3.6/1) genel ortamlar ile benzer kabul edildi.

HSK'nın gör÷lme yaşı; cinsiyet, etyoloji ve coğrafi bölgelere göre değişkenlik gösterir. Dünyada HSK insidansı yaşla birlikte artmakta ve bununla birlikte tanı anında hastaların yaş ortalamaları beşinci-altıncı dekadlarda yoğunlaşmaktadır (11). Yüksek insidanslı toplumlarda (Çin ve Sahra-altı Afrika) HSK sıklıkla daha genç yaşlarda tanı almaktadır. Farklı yaş gruplarındaki bu değişiklik, sıklıkla toplumdaki dominant olan hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyona yakalanma yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır. Özellikle HCV ile enfekte olanlar orta ve ileri yaşta bu virüsü alırken, HBV ile enfekte olanların çoğunluğu virüsle çok genç yaşlarda karşılaşılır. Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında yaş ortalamaları Erzurum yöresinde (114) 56.1, Ankara yöresinde (115) 53 ve Ege'de (116) 61.1 yıl olarak rapor edilmiştir. Uzunlmoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çok merkezli 207 hastalı bir çalışmada yaş ortalaması 57 yıl olarak bildirilmiştir. Yine Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada yaş ortalaması 62 ve Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada 60.6 yıl olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda 129 HSK'lı hastanın yaş ortalaması  $65.4 \pm 13.7$  yıl olarak literatür ile uyumlu tespit edildi. Literatür ile beraber değerlendirildiğinde, yaptığımız çalışma, HSK'nın genelde 6-7. dekadlarda gör÷ldüğü söylenebilir.

HSK için risk faktörleri bölgesel olarak değişkenlik gösterir. Okçu ve arkadaşlarının (114) Erzurum yöresinde yaptıkları bir çalışmada HSK'lı hastaların %45.6'sında HBV enfeksiyonu etiyolojik neden olarak tespit edilmiştir. Ankara bölgesini değerlendiren bir çalışmada (115) hastaların %63'ünde HBV enfeksiyonu, İzmir ve bölgesini kapsayan bir çalışmada (116) %68'inde HBV enfeksiyonu etiyolojik ajan olarak bulunmuştur. Uzunlmoğlu ve arkadaşlarının yapmış olduğu çok merkezli bir çalışmada (119) vakaların %56'sında, Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada vakaların %44,4'ünde ve Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada vakaların % 63.3'ünde HSK nedeni HBV enfeksiyonu olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da HSK etiyolojisinde en sık nedenin HBV (63 hasta / %48.8) enfeksiyonu olduğu tespit edildi.

HSK etiolojisinde diğ er önemli neden HCV enfeksiyonu olup, serilerde genelde HBV'den sonra ikinci sırayı aldığı gösterilmiştir. 21 vaka kontrol çalışmasının metaanalizinde HCV ile enfekte hastalarda, enfekte olmayanlara göre HSK riskinin 17 kat arttığı saptanmıştır (30). Ülkemizde Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (119) Türkiye genelinde %22.3'lük oranla HCV'nin HSK etiolojisinde ikinci sırada olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmanın Batı Anadolu'yu içeren 54 vakalık alt grubunda HCV oranı %37 olup, HSK etiolojisinde ilk sırayı almıştır. Ege Bölgesi'ni ele alan Yönetici ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (116) HCV enfeksiyonu etiolojide ikinci sırada olup % 29 oranında saptanmıştır. Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada HCV % 21.8 oranında ikinci sırada, Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada %22.5 ve yine ikinci sırada yer almıştır. Bizim çalışmamızda da tek başına HCV sıklığı %20.9 (27 hasta) düzeyinde olup etiolojisi bilinenler arasında ikinci en sık neden olarak görüldü. HBV+HCV birlikteliği %1.5 düzeyinde bulundu. Ülkemizde yapılan diğ er çalışmalar ışığında, bizim çalışma değerlendirildiğinde HCV enfeksiyonu; HSK etiolojinde ikinci sıklıkla görülmektedir.

Yoğun alkol alımı siroz gelişimiyle güçlü olarak ilişkili görüls e de, alkolün direkt karsinojenik etkisiyle ilgili çok az kanıt mevcuttur. Ağır alkol alımıyla HCV ve HBV enfeksiyonu birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çoğunlukla bu faktörler HSK riskini siroz gelişimini hızlandırarak artırır lar. Donato ve arkadaşları günde 60 gr'dan fazla alkol alanlarda HSK riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir (32). Ülkemizde Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (119) alkolün HSK etiolojisinde %15.9 oranında sorumlu olduğunu bildirmişlerdir. Yine Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada %5.9, Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada hastaların %5'inde alkolün etiolojiden sorumlu olduğu gösterilmiştir. Özellikle Türkiye'nin batı kesimlerinde alkol %31.5 oranında etiolojiden sorumluyken, Orta Anadolu'da bu oran %8.3, Güneydoğu Anadolu bölgesinde ise %13.2 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise ülkemizde bu konuda yapılan bazı çalışmalardan farklı olarak etiolojide alkol tüketimi düşük oranda bulundu. Çalışmamızda alkol tüketimi etiolojinin %4.7'sinden sorumlu olduğu bulundu. Çalışmamızdaki bazı hastaların alkol kullanıp kullanmadığı bilgisine ulaşamadığından bu oran düşük olmuş olabilir. Bölgeler arası sosyokültürel farklılıkların alkol tüketimini arttırmada ve buna bağlı gelişen HSK'da rol oynadığı düşünölmektedir.

Bizim çalışmamızda diğer HSK etiyojilerinin sıklığı sırasıyla; kriptojenik (30 hasta, %23,2), HBV+HCV (2 hasta, %1.55) ve NASH (1 hasta, %0.77) olduğu tespit edildi. Yine bizim çalışmamızda cinsiyete göre etiyojiler değerlendirildiğinde anlamlı farklılık saptanmadı, her iki cinsiyette de HBV'nin baskın olduğu görüldü.

Çalışmamızda değerlendirdiğimiz 129 hastanın 85'inde (%65.8) kronik karaciğer hastalığı tanısı bilinirken, 44 hasta da (%34.1) ise kronik karaciğer hastalığı ve HSK tanısı eş zamanlı kondu. HSK tanısı alan sadece 5 hasta altı ayda bir USG ve AFP kontrolü şeklinde HSK düzenli takibi altında idi. 85 hastada HSK ile karaciğer hastalığının ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 2 ay, en uzun süre 420 ay, ortalama süre 75 ay olarak tespit edildi. Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı 98 vakalık bir çalışmada daha önceden kronik karaciğer hastalığı öyküsü olan hastalarda, bilinen hastalık süresi ile HSK tanısı arasında geçen ortalama süre 38.4 ay bulunmuştur. Bu sonuçlar ışığında değerlendirildiğinde ülkemizde halen birçok hastaya HSK tanısının geç dönemde konulduğunu ve kronik karaciğer hastalarının HSK yönünden taramalarında eksikler olduğunu ve standardizasyon olmadığını göstermektedir.

Karaciğer sirozu sonucu HSK gelişen hastaları Child-Pugh sınıflaması ile gruplandırıldığında; Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) çalışmasında hastaların %35.6'sı Child A, %18.8'i Child B ve %32.7'i Child C bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise karaciğer sirozu tanısı alan hastaların 25 (%35.2)'i Child A, 20 (%28.1)'si Child B, 26 (%36.6)'sı Child C evresinde olduğu tespit edildi. Çalışmamızda karaciğer sirozu olan HSK'lı hastalarda Child-Pugh evresinin, sağkalım üzerine etkisine bakıldığında evre ilerledikçe sağkalımın azaldığı görüldü ( $p=0.004$ ). Karaciğer sirozu olan 71 hasta geriye dönük incelendiğinde HSK'nın yanında komplikasyon/dekompansasyon bulgusu olarak 18 (%25.3) hastada geçirilmiş özafagus varis kanaması, 36 (%50.7) hastada hepatik ensefalopati, 16 (%22.5) hastada spontan bakteriyel peritonit, 9 (%12.6) hastada hepatorenal sendrom ve 33 (%26,8) hastada asit gelişmiş olduğu tespit edildi.

Çalışmamızda hastaların diyabetes mellitus başta olmak üzere sahip oldukları diğer kronik hastalıkları tıbbi kayıtlarından elde edildi. Özellikle kriptojenik vakalar için yapılan alt grup analizinde bu ek hastalıklar ile spesifik hastalık etiyojisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamadı. Geriye yönelik taranan 129 HSK hastasında DM varlığı %55.2 (66 hasta) olarak tespit edildi. Literatürde yapılan bazı prospektif çalışmalarda; DM'ün tek başına HSK riskini 2-3 kat arttırdığı, DM ve HBV birlikteliğinin ise HSK gelişiminde senerjistik etki yaptığı tespit edilmiş ancak çalışma tasarımı buna

yönelik değildi. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu olmadığından HSK ve DM arasında bir ilişki araştırılmadı ancak HSK hastalarımızın yarısından fazlasında DM olduğu görüldü.

HSK'ya ilişkin semptomların (halsizlik, kilo kaybı, kemik ağrısı, nefes darlığı, ateş, bulantı, kusma, sağ üst kadranda ağrı, karında şişlik ve sarılık) ortaya çıkmasından sonra hastaların sadece %0-10'u, 5 yıl yaşayabilmektedir. Semptomlar oluşmadan önce tümör boyutları küçükken tanı konulursa; cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavi seçeneklerinin uygulanması durumunda 5 yıllık yaşam şansının görece yüksek olması, HSK'da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır. Çalışmamızda değerlendirilen 129 hastanın 83'üne (%64,3) biyopsi, 46'sına (%35,7) klinik/radyoloji (BT, MR, AFP düzeyi v.s.) ile tanı konuldu. Çalışmamızda tanı anındaki toplam tümör çaplarının 2-10 cm (%72.9) arasında yoğunlaştığı görüldü. Özellikle erken evre dediğimiz tümör çapının 5 cm'den küçük olduğu hastaların oranı % 48.1 olarak bulundu. Bu hastaların büyük bir bölümü viral nedenlere bağlı vakalardan oluşuyordu. Etiyolojik nedenlere bağlı çaplar karşılaştırıldığında kriptojenik grupta ortalama tümör çaplarının diğer etiyolojilere oranla daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun nedeninin, viral hepatitlere bağlı HSK olgularının son dönemlerde artan viral tarama programlarının yapılmasına ve tümör çapı küçükken saptanmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Japonya'da Miyagawa ve arkadaşları (120) tarafından yapılan bir çalışmada HCV'ye bağlı HSK'nın genellikle multinodüler, HBV'ye bağlı HSK'nın ise tek soliter olduğu vurgulanmıştır. İtalya'da Strofollini ve arkadaşları (121) ise viral etiyolojiye göre multinodüler ve uninodüler tümör oluşumu açısından anlamlı farklılık bulamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise viral etiyoloji ile tümörün tek veya multinodüler olması arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Literatüre bakıldığında HSK nadir olarak metastaz yapmaktadır. Özellikle akciğer, kemik, beyin ve sürrenal bez metastazları bildirilmektedir. Si MS ve arkadaşlarının yaptıkları 347 HSK olgusundan oluşan retrospektif bir çalışmada (122) 5 cm üzerinde tümör büyüklüğü olan HSK'nın daha sık metastaz yaptığı ortaya koyulmuştur. Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı 221 vakalık bir çalışmada olguların 12'inde (%5) metastaz saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise taramaları yapılan 123 hastanın 23 (% 18.6) 'ünde metastaz (akciğer, kemik, sürrenal v.s) vardı. Çalışmamızdaki hastaların önemli bir kısmında metastaz olması; hastaların 50'sinde en büyük nodül çapı  $>5$  cm ve bunların 19'unda  $>10$  cm idi. Yine hastalarımızın %52'sinin multinodülleri mevcuttu. AFP düzeyi

>400 ng/ml olan 31 hasta vardı. Bunların hepsi beraber değerlendirildiğinde metastazı olan hastalarımızın fazla olması anlaşılabilir. Yaş, cinsiyet ve toplam tümör çapı ile metastaz arasında anlamlı bir ilişki saptanmazken, AFP düzeyi ( $p=0,04$ ) ve nodül sayısı ( $p=0,001$ ) ile metastaz arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptandı. HSK tanısında bu belirteçlerin duyarlılık ve özgüllüğü kullandıkları eşik değerin düzeyine göre değişkenlik gösterir. 10-20 ng/ml arasındaki alfa-fetoprotein seviyeleri %60 duyarlılık ve %90 özgüllüğü sahiptir. Sistematik bir derleme HSK tanısında total alfa-fetoprotein düzeyinin tek başına zayıf tanısal değeri olduğunu göstermiştir (77,85). Karaciğerde kitle varlığında görüntüleme kriterleriyle birlikte kullanıldığında eşik seviye olarak 400 ng/ml üzerindeki değerler daha iyi bir tanısal araç olmasını sağlamaktadır (85). İtalyada yapılan bir çalışmada 1148 HSK hastasının %42.1'inde AFP düzeyinin 20 ng/ml'nin altında, %18'inde ise 400 ng/ml'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı Uzakdoğu'yu kapsayan bir çalışmada (123) 414 vakanın %19'unda AFP 20 ng/ml'nin altında, %20'sinde ise 400 ng/ml'nin üzerinde olduğu bildirilmiştir.

Ülkemizde Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada vakaların %38.9'unda AFP 20 ng/ml'nin altında, %21.7'inde ise 400 ng/ml'nin üzerinde bulunmuş. Ülkemizden bildirilen diğer bir çalışmada AFP düzeyi %51.4 vakada 200 ng/ml'nin üzerinde tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda toplam 103 hastanın AFP değerlerine ulaşıldı en küçük AFP değeri 1.3 ng/dl, en büyük AFP değeri 317.000 ng/dl ve genel AFP ortancası 84 ng/dl olarak tespit edildi. Hastaların %33.9'unda (35 hasta) AFP değerinin 10 ng/ml'nin altında olduğu görüldü. Bu verilere dayanarak AFP düzeyi ile ilgili bu oranların HSK tanısında duyarlılığının yetersiz olduğunu göstermektedir. Takipte AFP, mutlaka görüntüleme yöntemleri ile beraber değerlendirilmelidir. Fakat düşük titredeki AFP düzeyinin bağımsız olumlu prognostik faktörlerden birisi olduğu bildirilmiştir. Ayrıca rezeksiyon yapılmış bir HSK hastasında AFP düzeyindeki artış, nüksün erken bir göstergesi olabilir ve kötü prognozu gösterir.

AFP düzeyi ile tümör çapı ilişkisini gösteren çalışmalar farklı sonuçlar vermektedir. Kashala ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (124) küçük ve semptomatik olmayan tümörlerde AFP düzeylerinin büyük ve semptomatik tümörlere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir. Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte lezyon çapı <3 cm olan vakaların %56.5'inde AFP <20 ng/ml ve %17.4'ünde >200 ng/ml tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ise AFP düzeylerinin tümör çapı ile anlamlı korelasyon göstermediği saptandı ( $p=0.09$ ).

Çalışmamızda ayrıca HSK'nın ilk tanısı sırasında tümörün perihepatik ve intrahepatik vasküler yapılarla durumu da incelendi. Portal ven invazyonu 3 (%2.4) hastada, hepatic ven invazyonu 2 (%1.6) hastada, portal ven trombozu 19 (%15,4) hastada saptandı. HSK tanılı hastalarda vasküler tutulum varlığı AFP yüksekliği ile ilişkili bulundu. Vasküler tutulumu olan vakalarda ortalama AFP düzeyi, vasküler tutulumu olmayanlara göre daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Literatürde AFP düzeyi ile etiyolojinin araştırıldığı çalışmalara bakıldığında Kashala ve arkadaşlarının Zaire'de 223 HSK'lı hastayı değerlendirdikleri epidemiyolojik bir çalışmada (124) HBsAg (+) olan hastaların AFP düzeylerinin HBsAg (-) olanlara kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir. Ülkemize bakıldığında Arhan ve arkadaşlarının (118) yaptığı bir çalışmada HCV ve HBV pozitif hastalar AFP düzeyleri açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark bulunamamış, fakat HCV pozitif hastaların %52.2'de AFP <20 ng/ml iken bu oran HBV pozitiflerde %38.2 olarak tespit edilmiştir. Alacacıoğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı bir çalışmada HBV'ye bağlı HSK hastalarında diğer HSK hastaları ile karşılaştırıldığında her iki cinsiyette de daha yüksek AFP oranları bulunmuştur ( $p=0.15$ ). Bizim çalışmamızda etiyolojik nedenlere göre AFP düzeyi değerlendirildiğinde anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p>0.05$ ), ancak HBV grubunda diğer gruplara göre daha yüksek bulundu.

Kronik karaciğer hastalığı açısından hastaların sadece 5'i (%3,8) düzenli takip edilmekteydi. Düzenli takip edilen hastalarda, edilmeyenlere göre AFP düzeyi ve ortalama toplam tümör çapı genelde daha düşük, ortalama sağkalım ise daha yüksek bulunmuştur. Özellikle riskli grupların erken tarama programlarına alınmasının önemi bir kez daha ortaya çıkmıştır. Bu tarama programlarında kullanımı kolay, nispeten ucuz, taşınabilir, tekrarlanabilir ve noninvaziv bir tanı yöntemi olmasından dolayı karaciğerin incelenmesinde ilk seçilmesi gereken modalite ultrasonografidir. Her ne kadar AFP'nin tanı duyarlılığı düşükse de USG'nin standart bir kalitede yapılamadığı durumlarda, HSK taraması için AFP ile kombinasyonun tercih edilmesi uygun olacaktır. Fakat bu kombinasyonun tanısallığı da tartışılmaktadır.

Çalışmamızda 74 (% 57.4) hastaya HSK'ya yönelik tedavi verildiği, 55 (%42.6) hastaya ise tedavi verilemediği tespit edildi (Tedavi için uygun görülmeyenler). Verilen tedavilere göre değerlendirildiklerinde 33 hastaya cerrahi rezeksiyon, 6 hastaya transplantasyon, 24 hastaya TAKE işlemi, 3 hastaya lokal tedaviler (radyofrekans ablsayon, asetik asit ve alkol enjeksiyonu) uygulandığı görüldü. 5 hastaya protein kinaz

inhibitörü olan sorafenib, 23 hastaya sistemik kemoterapi (adriamisin, epirubicin, gemsitabin) 12 hastaya da sistemik kemoterapi ve sorafenib verildiği tespit edildi (Tablo 21). Bu veriler değerlendirildiğinde HSK vakalarının ne kadar erken evrede yakalanırsa küratif tedavilerin uygulanabilirliği o oranda yüksek olacağı görülmektedir. Türkiyede birçok merkezle karşılaştırıldığında (Arhan ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada 98 HSK hastasının sadece %6'sına, Ekinci ve arkadaşlarının 238 hasta içeren bir çalışmada %15, Doğan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 98 HSK hastasının %9,2'sine küratif tedaviler uygulanabilmiş), bizim merkezimizde küratif tedaviler daha sık uygulandığı ortaya çıkmıştır (%52). Bunun nedeni olarak; hastaların kitlelerinin rezektabl olması, kemoterapi istememeleri, performansların iyi olması, hastaların isteği ve cerrahın tercihi gibi nedenler sayılabilir.

Ülkelere göre genel sağkalım süreleri; Japonya'da 1.6 ay, İspanyada 2.5 ay, Kuzey Amerikada 4.5 ay, Güney Afrika'da 3.5 ay olarak bildirilmiştir. Ülkemizde Alacacioğlu ve arkadaşlarının (120) yaptığı çalışmada ortalama sağkalım 4 ay (min 1 ay, max 50 ay) bulunmuştur. Bizim çalışmamızda genel sağkalım süreleri verilerimizin son güncelleme tarihine göre değerlendirildiğinde 78 (%64.4) hastanın öldüğü, 43 (%35.5) hastanın yaşadığı tespit edildi. Genel sağkalım süresi 18,2 ay olarak tespit edildi. Bu çalışmalar beraber değerlendirildiğinde HSK'nın mortalitesinin yüksek olduğu söylenebilir. Literatüre bakıldığında Dohmen ve arkadaşlarının 704 HSK olgusundan oluşan çalışmalarında 1. yılda erkeklerde sağkalım % 40.6, 3. yılda 23.8, kadınlarda ise 1. yılda %73.5, 3. yılda ise %50.3 olarak rapor edilmiştir (125). Bu çalışmada kadınların sağkalım oranlarının erkeklere göre daha uzun olduğu vurgulanmıştır. Ülkemizde yine Alacacioğlu ve arkadaşlarının (117) yaptığı çalışmada kadınların sağkalım oranlarının erkeklerden uzun olduğu bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda ise cinsiyetin sağ kalım üzerinde etkisi gösterilememiştir. Ekinci ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada cinsiyetin sağ kalım üzerinde etkisi gösterilememiştir. Bizim çalışmamızda da cinsiyetin sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır (şekil 21).

Tümör çaplarına göre yapılan sağkalım analizlerinde, <2 cm tümörlerde sağkalım oranlarının >10 cm tümörlerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Hastalık etiyojisi ile sağkalım arasındaki ilişkiye bakıldığında kriptojenik nedenlere bağlı olarak gelişen HSK'nın viral nedenlere bağlı olarak gelişen HSK'ya göre sağkalımı anlamlı olarak daha kötü bulundu ( $p<0.05$ ). Viral nedenlere bağlı olarak gelişen HSK'nın sürvinin daha iyi olmasının nedeni; hastaların çoğu HSK gelişmeden önce kronik karaciğer hastalığını

bildiği ve belli aralıklarla kontrollere gittiği tespit edildi. Kontrol altındaki hastalar, görüntüleme yöntemleri ile kitleleri erken evrede yakalandığından HSK tanısı konulup küratif tedavilerden yararlanma şansı arttığı görüldü. Yine viral nedenlere bağlı olarak gelişen HSK sürvinin daha iyi olması; viral nedenlere bağlı kronik karaciğer hastalığı olanlarda antiviral tedavi ile HSK riski azaldığı veya HSK'nın yavaş geliştiği düşünülebilir.

Sağkalımı etkileyen faktörleri belirlemek için yapılan tek değişkenli analizlerde; yaş, AFP düzeyi, toplam tümör çapı, multinodüler HSK, ileri Child evresi, tedavi alıp almadığı, ekstrahepatik yayılım ve düzenli takip sağkalım üzerine etkili olduğu tespit edildi.

HSK günümüzde halen %80-90 oranında efektif tedavi uygulanamayacak aşamada tanı koyulan ve bu sebeple vakaların büyük bir kısmının 2 yıl içinde kaybedildiği agresif bir tümördür. Küratif yöntemlerle tedavi edilebilenlerde 5 yıllık sağkalım oranları %70 ve üzerindedir. Ancak diğer bir problem de küratif yöntem sonrası vakalara uygulanacak nüks önleyici tedavilerin yetersizliğidir. Hastaların büyük bir bölümünde 5 yıl içinde nüks görülmektedir. Küratif tedavi uygulanamayan vakalara palyasyon amaçlı tedaviler denenmekte olup sağkalım süresinin uzatılması amaçlanmaktadır. Tirozin kinaz inhibitörleri ve büyüme faktörleri reseptör blokerleriyle yapılan çalışmalarda başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak bunların başarısı da beklenen yaşam süresini en fazla 6 ay uzatmakla sınırlı kalmıştır. Yeni tedavilere duyulan ihtiyaç günümüzde de devam etmektedir. Bu bilgiler ışığında küratif tedaviler uygulanan hastalarımızda beklenen sağkalım oranı, palyatif tedavilerin uygulandığı hastalara göre beklendiği gibi istatistiksel olarak ( $p=0.001$ ) yüksek bulunmuştur. Özellikle cerrahi tedavi grubunda vakaların erken evrede bulunmalarının ve zemindeki karaciğer hastalığının ileri düzeyde olmamasının buna katkıda bulunduğunu düşündük.

Çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne başvuran ve histopatolojik ya da klinik-radyolojik olarak HSK tanısını alan 129 hasta değerlendirmeye alındı. HSK etiyojisinde özellikle HBV enfeksiyonu ilk sırada olmak üzere viral hepatitler ön planda idi. Hastalarımızın çoğunluğuna HSK tanısı 6-7. dekatta kondu ve erkek cinsiyet daha baskın olduğu görüldü. Hastaların büyük çoğunluğunda siroz mevcuttu ve çoğu hastanın orta ve ileri evrede tanı aldığı görüldü. Kronik karaciğer hastalığı olduğu bilinen ve düzenli tarama programı altında olan hastalarda HSK daha erken evrede tanı aldığı tesbit edilir. AFP değerlerine ulaşılan 103 hasta



değerlendirildiğinde, az bir kısmında (31 hasta, %30,9) AFP'nin tanısal değerinin üstünde olması (>400 ng/ml) dikkat çekiciydi. Genel sağkalım süresi 18,2 ay olarak bulundu. Cinsiyetler arasında sağkalım açısından fark bulunmadı. Cerrahi tedavilerin diğer tedavilere kıyasla sağkalım oranını daha olumlu yönde etkilediği görüldü.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu retrospektif çalışmada;

- HSK'nın en önemli risk faktörünün viral hepatit nedenleri olan HBV ve HCV enfeksiyonu olduğu
- 60 yaş üstü ve altta karaciğer sirozu olan erkek hastaların risk altında olduğunu
- Değerlendirilen HSK tanılı hastaların karaciğer sirozu ve tümörün kendisi de orta ve ileri evrede olduğu
- DM'ün HSK gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu
- HSK tanısında histopatolojik doku tanısı şart olmadığı klinik ve radyolojik olarak da tanı konulabileceği
- Kronik karaciğer hastalarının 6 ayda bir USG ve AFP ile yakın takip edilmesi, takiplerinde USG'de >1 cm nodül tespit edilmesi veya USG de HSK açısından şüpheli lezyon tespit edilmesi durumunda ileri inceleme yapılması gerektiği (BT, MR, biyopsi)
- HSK ile karaciğer hastalığının ilk tespit zamanı arasındaki en kısa süre 2 ay, en uzun süre 420 ay, ortalama süre 75 ay olduğu
- HSK tanısı sırasında 71 hasta da (%55.1) siroz mevcut olduğu dolayısıyla HSK tanısı konulan hastaların çoğunda daha önceden bir kronik karaciğer hastalığı olduğu
- Tanı sırasında ortalama en büyük nodül çapının >5 cm (hastalar ileri evrede yakalandığı tespit edildi) ve %52'sinin multinoduler olduğu
- Kriptojenik gurupta ortalama nodül boyutlarının daha büyük olduğu
- Hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz (akciğer, kemik, sürrenal v.s) olduğu
- HSK ve multinodulerite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu (p=0,045).

- Hastaların %34'ünde AFP normal, %18.4'ünde >400 ng/ml olduğu
- AFP <400 ng/ml olanların %10'unda, AFP >400 ng/ml olanların %42,9'unda metastaz olduğu
- HSK tedavisinde hastalarımızın önemli bir kısmına (%52,7) küratif tedaviler olan cerrahi ve transplantasyon uygulandığını
- Genel sağ kalım süresi 18,2 ay ve 5 yıllık sürvi %12,9 olduğu
- Tedavi verilen (sağ kalım süresi 21,2 ay) ve verilemeyen (9,4 ay) hastalar karşılaştırıldığında tedavi verilen hastaların sağ kalım süresinin daha iyi olduğunu tespit ettik.

Bu bilgiler ışığında bulgularımız literatürle genel olarak uyumlu olarak tespit ettik. Ayrıca istatistiki olarak AFP düzeylerinin sağ kalıma etki ettiğini tespit ettik. Etiyolojisi farklı olsa bile HSK geliştikten sonra prognoz başka faktörlere bağlı seyretmektedir. İleri evre HSK'lı hastalar nakil ve palyatif-destek tedaviler yapılmaz ise daha erken kaybedilmektedirler.

Sonuç olarak, HBV ve HCV enfeksiyonları kliniğimizde HSK'nın gelişimi için halen major etiyolojik faktörlerdir. Bu nedenle Türkiye'nin pek çok bölgesinde yapılan araştırmalara paralel olarak kliniğimizde de HBsAg pozitifliği, HSK için önemli bir risk faktörü olmaya devam etmektedir. HBV ilişkili sirozda, HBV replikasyonunun azaltılmasının, HSK riskini azalttığı iyi bilindiğinden dolayı ülke genelinde bir aşı programını ve kronik HBV enfeksiyonlu hastaların yakın takip ve tedavisini zorunlu kılmaktadır.

Ek olarak, hepatitli ve sirozlu hastaların gözlem stratejileri HSK'nın erken tanısı için çok önemlidir. Bu çalışmada, ileri hastalık aşamasında olan birçok olgu bulundu. Ayrıca ileri yaş, erkek cinsiyet ve ileri dönem karaciğer sirozu gibi faktörler HSK için önemli risk faktörleridir. Bu nedenle özellikle sirotik hastalar yakından takip edilmeli ve diagnostik yöntemler daha etkili kullanılmalıdır. Bu durum, ülkemizde ve birimimizde yeterli takip ve tarama programlarıyla etkili tanı ve tedavi metodlarını kullanmayı ve geliştirmeyi gerekli kılmaktadır.

Bu çalışmamızda verileri elde etmedeki zorluklar ve kısmi eksiklikler nedeniyle merkezimizde ve dolayısıyla bölgemizde daha net ve bölgesel epidemiyolojik çalışmaların yapılabilmesi için kayıtların düzenli ve eksiksiz tutulması gerektiğini bir kez daha vurgulamak istiyoruz.

## 7. ÖZET

### Hepatosellüler Karsinomlu Hastaların Klinik ve Epidemiyolojik Özellikleri

**Amaç:** Bu retrospektif çalışmada hepatosellüler karsinom (HSK) tanılı hastaların etiyolojisi, klinik özellikleri ve epidemiyolojik özellikleri incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod:** Bu retrospektif çalışmada Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi'ne, 2003 ve 2014 yılları arasında başvuran ve HSK tanısını histopatolojik ya da klinik-radyolojik olarak alan hastaların demografik özellikleri, etiyolojileri, tümörün özellikleri ve uygulanan tedaviler incelendi.

**Bulgular:** Çalışmaya 129 HSK'lı (101 erkek, 28 kadın, ortalama yaş  $65.4 \pm 13.7$ ) hasta alındı. Erkek/kadın oranı 3.6/1 idi. Etiyolojik olarak bakıldığında özellikle viral nedenler ön planda olmak üzere hastaların %48,8'i hepatit B virus enfeksiyonu (n=63), %20,9'u hepatit C virus enfeksiyonu (n=27) ve % 23,2'side etiyolojisi bilinmeyen kriptojenik vakalardan (n=30) oluşmaktaydı. Alfa-feto protein düzeyi vakaların %69,9'ünde 400 ng/ml'nin altındaydı. Tanı esnasında hastaların 71 (%55.1)'inde siroz zemini mevcuttu. İlk tanı esnasında 57 hastada (%44,2) tek nodül tespit edildi, 68 hasta (%52,7) multinoduler olarak tespit edildi. Hastaların 23'ünde (% 17,8) ekstrahepatik yayılım mevcuttu. Karaciğer hastalığı için düzenli takip altında olan ve AFP-ultrasonografi ile tarama yapılan hastalarda HSK tanısı daha erken evrede konuldu. Genel sağkalım süresi 18,2 ay bulundu. Cerrahi tedavilerin diğer tedavilere kıyasla sağkalım oranlarını olumlu yönde etkilediği gözlemlendi (  $p < 0,005$ ).

**Sonuç:** Bu çalışmada HSK'lı hastaların yaş ortalaması ileri ve erkek cinsiyet baskın bulunmuştur. Viral sebepler ve özellikle HBV en önemli etiyolojik faktördür. Hastalığın geç evrede teşhisi küratif tedavilerin uygulanmasını engellemektedir. Erken tanı, zemindeki karaciğer hastalığının durumu ve cerrahi tedaviye uygunluk sağkalımı artırmaktadır. Dolayısıyla HSK vakaların önemli bir kısmının ileri evre hastalığa sahip olmaları, bölgemizde etkin tarama ve izleme programları ile birlikte tanı ve tedavi yöntemlerinin de daha etkili bir şekilde kullanılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

## 8. SUMMARY

### **The Clinical and Epidemiological Characteristics of Patients that have Hepatocellular Cancer**

**Aim:** The aim of this retrospectif study is to investigate the etiological, clinical and epidemiological characteristics of patients that have hepatocellular cancer (HCC).

**Materials and Methods:** Patients with HCC who were followed-up in KTU Faculty of Medicine Farabi Hosbital between 2003 and 2014 were included in the study. Diagnosis of HCC was established by histopathological and/or clinical-radiological examinations. We retrospectively reviewed demographic data, primary etiology, tumor characteristics and selected treatments of patients.

**Results:** There were 129 patients with HCC (101 male,28 female, mean age  $65.4 \pm 13.7$ ) included in the study. Viral etiologies; especially HBV (63 patients / %48,8),HCV (27 patients /%20,9) were dominant, cryptogenic etyology(30 patients /%23,2). The level of AFP for %69,9 patients is under 400 ng/ml. At diagnosis 71 patients (%55,1) were cirrhotic in this cohort. At diagnosis 57 patients (%44,2) had one nodule; however 68 patients (%52,7) had diagnosed with multinoduler. There were 23 (%17,8) patients who had extrahepatic metastasis.The patients who had regular follow-ups and screening with AFP-ultrasonography were diagnosed at an earlier stage. Overall survival time was 18,2 months. Surgical treatments were found to be associated with a better survival according to other treatments (  $p < 0,005$ ).

**Conclusion:** Advanced age and male predominance were found in our cohort. Viral etiologies, especially HBV were found to be most important etiology. Late diagnosis of HCC significantly diminishes the options of curative treatments available. Early diagnosis, stage of underlying liver disease and suitability for surgical treatment options improve overall survival. It is clear that in addition to the efficient screening and follow up programs, diagnostic and treatment methods should be used more effectively due to those patients having advanced stage of hepatocelluler cancer in our region

## 9. KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J ve Pisani P. Estimating the world cancer burden Globocan 2000. *Int. J. Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Marrero JA Hepatocellular carcinoma. *Curr. Opin. Gastroenterol* 2006; 22:248-253
3. Sherman M Hepatocellular carcinoma, epidemiology, risk factor, and screening. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25:143-154.
4. Collier J ve Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 1998; 27:273-278.
5. Chan HL ve Sung JJ. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin. Liver Dis.* 2006; 26:153-161.
6. Tong MJ, Blatt LM, Kao JH, Cheng JT ve Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int.* 2007; 27:1356-1363.
7. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW ve Haris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Human Mut.* 2003; 21:201-216.
8. Han KH ve Ahn SH. How to predict HCC development in patients with chronic B viral liver diseases. *Intervirology* 2005; 48:23-28.
9. Nissen NN ve Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *J.Clin. Gastroenterol.* 2002; 35:79-85.
10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer Clin* 2005; 55:74.
11. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533-543.
12. McGlynn KA , Tsao L, Hsing AW, Devesa SS, Fraumeni JF Jr. International trends and patterns of primary liver cancer. *Int J Cancer* 2001; 94:290–296.
13. Chang MH, Chen CJ, Lai MS. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336:1855–1859.

14. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol* 2006; 45: 529).
15. El-Serag HB Hepatocellular carcinoma: recent trends in the United States. *Gastroenterology* 2010; 127:S27.
16. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, Tankurt E, Sarioglu M, Ozenirler S, Akkiz H, Tozun N, Degertekin H, Okten A. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001 May; 46(5):1022-8)
17. Yu MW, Chen CJ. Elevated serum testosterone levels and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993; 53:790–794.
18. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary Liver Cancer in Japan*, Tobe T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 2002. p.3.
19. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002; 62 (Suppl 1):8–17.
20. 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; 31:777–782.
21. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, Poynard T. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health* 2000; 90: 1562–1569.
22. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, Bulkow L, Lanier AP. Hepatitis B-related sequelae. Prospective study in 1400 hepatitis B surface antigen-positive Alaska native carriers. *Arch Intern Med* 1990; 150:1051–1054.
23. Kao JH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS. Genotypes and clinical phenotypes of hepatitis B virus inpatients with chronic hepatitis B virus infection. *J Clin Microbiol* 2002; 40:1207–1209.
24. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH, You SL, Lu SN, Wang LY, Su J, Sun CA, Liaw YF, Chen CJ, Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease/Cancer in HBV (REVEAL-HBV) Study Group, *Gastroenterology*. 2010;138(5):1747.
25. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M. Long-term histologic and virologic outcomes of acute selflimited hepatitis B. *Hepatology* 2003; 37:1172–1179.
26. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer*
27. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12:2–3.

28. Goldstein ST, Zhou F, Hadler SC, Bell BP, Mast EE, Margolis HS. A mathematical model to estimate global hepatitis B disease burden and vaccination impact. *Int J Epidemiol* 2005; 34:1329–1339.
29. Serfaty L, Aumaitre H, Chazouilleres O. Determinants of outcome of compensated hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1998; 27:1435–1440.
30. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809–816.
31. Okanoue T, Itoh Y, Minami M. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. *J Hepatol* 1999; 30:653–659.
32. Donato F, Tagger A, Gelatti U. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of life time intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002; 155:323–331.
33. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17:441–448.
34. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B<sub>1</sub> to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer Res* 1999; 59:2058–2066.
35. Qian GS, Ross RK, Yu MC. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3:3–10.
36. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:674–682.
37. Boffetta P, Matisane L, Mundt KA, Dell LD. Meta-analysis of studies of occupational exposure to vinyl chloride in relation to cancer mortality. *Scand J Work Environ Health* 2003; 29:220–222.
38. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Hepatology* 2002; 36:1349–1354. 2572 El-Serag and Rudolph *Gastroenterology* Vol. 132, No. 7 103
39. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:69–73.
40. Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8:125–129.



41. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? *Am J Gastroenterol* 2000; 5:3018–3019.
42. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2002; 37:154–160.
43. Shen C, Zhao CY, Zhang R, Qiao L, Department of Infectious Disease, The Third Hospital Habei Medical University, Shijiazhuang, China, *Frontiers in Bioscience(Landmark Edition)* (2012, 17: 2356-2370)
44. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625– 1638.
45. Moller H, Mellempgaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish recordlinkage study. *Eur J Cancer* 1994; 30A:344–350.
46. Ratziu V, Giral P, Charlotte F, et al. Liver fibrosis in overweight patients. *Gastroenterology* 2000; 118:1117–1123.
47. Ratziu V, Trabut JB, Poynard T. Fat, diabetes, and liver injury in chronic hepatitis C. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:22–29.
48. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001; 33:1358–1364.
49. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1360–1365.
50. El Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 369–380.
51. Adami HO, Chow WH, Nyren O. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:1472–1477.
52. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460–468.
53. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):72–78.
54. Maheshwari S, Kramer J, El-Serag HB. The association between oral contraceptives and hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*.
55. Rosenberg L. The risk of liver neoplasia in relation to combined oral contraceptive use. *Contraception* 1991; 43:643–652.

56. Korula J, Yellin A, Kanel G, Campofiori G, Nichols P. Hepatocellular carcinoma coexisting with hepatic adenoma. Incidental discovery after long-term oral contraceptive use. *West J Med* 1991; 155:416–418.
57. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:442–447.
58. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. *BMC Gastroenterol* 2005; 5:17.
59. Blanc JF, De Ledinghen V, Bernard PH. Increased incidence of HFE C282Y mutations in patients with iron overload and hepatocellular carcinoma developed in non-cirrhotic liver. *J Hepatol* 2000; 32:805–811. 105
60. Fracanzani AL, Fargion S, Stazi MA. Association between heterozygosity for HFE gene mutations and hepatitis viruses in hepatocellular carcinoma. *Blood Cells Mol Dis* 2005; 35:27–32.
61. Hellerbrand C, Poppl A, Hartmann A, Scholmerich J, Lock G. HFE C282Y heterozygosity in hepatocellular carcinoma: evidence for an increased prevalence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1:279–284.
62. Yu MW, Hsieh HH, Pan WH, Yang CS, Chen CJ. Vegetable consumption, serum retinol level, and risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1995; 55:1301–1305.
63. Yu MW, Horng IS, Hsu KH, Chiang YC, Liaw YF, Chen CJ. Plasma selenium levels and risk of hepatocellular carcinoma among men with chronic hepatitis virus infection. *Am J Epidemiol* 1999; 150:367–374.
64. Talamini R, Polesel J, Polesel J, Montella M. Food groups and risk of hepatocellular carcinoma: A multicenter case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2006; 119:2916–2921. 89. Sauvaget C, Nagano J, Hayashi M, Spencer E, Shimizu Y, Allen N. Vegetables and fruit intake and cancer mortality in the Hiroshima/Nagasaki Life Span Study. *Br J Cancer* 2003; 88: 689–694.
65. Gallus S, Bertuzzi M, Tavani A. Does coffee protect against hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer* 2002; 87:956–959.
66. Gelatti U, Covolo L, Franceschini M. Coffee consumption reduces the risk of hepatocellular carcinoma independently of its aetiology: a case-control study. *J Hepatol* 2005; 42:528–534.
67. Shimazu T, Tsubono Y, Kuriyama S. Coffee consumption and the risk of primary liver cancer: pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer* 2005; 116:150–154.
68. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A. Coffee and risk of death from hepatocellular carcinoma in a large cohort study in Japan. *Br J Cancer* 2005; 93:607–610.

69. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, Tsugane S. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:293–300.
70. Ohfuji S, Fukushima W, Fukushima W, Tanaka T. Coffee consumption and reduced risk of hepatocellular carcinoma among patients with chronic type C liver disease: A case-control study. *Hepatol Res* 2006; 36:201–208.
71. Dohmen K, Shigematsu H, Irie K, Ishibashi H. Longer survival in female than male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Mar ; 18(3): 267-72
72. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001; 35: 421-30
73. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011;53:1020-1022.
74. Yu JS, Kim KW, Kim EK. Contrast enhancement of small hepatocellular carcinoma: usefulness of three successive early image acquisitions during multiphase dynamic MR imaging. *Am J Roentgenol*.1999; 173:597-604.
75. Lim JH, Kim CK, Lee WJ. Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic livers: accuracy of helical CT in transplant patients. *Am J Roentgenol*. 2000; 175:693-698.
76. Huang G, Sheu JC, Yang PM. Ultrasound guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma—a study based on 420 patients. *J Hepatol*. 1996; 25:334-338.
77. Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E. Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1988; 33:47-51.
78. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2001; 35:254-258.
79. Bru C, Maroto A, Bruix J. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1989; 34:1765-1769.
80. Takamori R, Wong LL, Dang C, Wong L. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary? *Liver Transpl*. 2000; 6:67-72.
81. Smith EH. Complications of percutaneous abdominal fine-needle biopsy. *Rev Radiol*. 1991; 178:253-258.
82. Yuen MF, Lai CL. Serological markers of liver cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005; 19(1):91-99.

83. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med.* 2003; 139:46-50.
84. Collier J, Sherman M, Mild to moderate elevation in total AFP for hepatocellular carcinoma screening: The Toronto, Canada, Hepatology, 2008; 27 (1) 273
85. Albert E. Human alpha 1-fetoprotein. In Okuda K, Peters RL (eds): *Hepatocellular carcinoma*. New York, Wiley, 1976, p 353
86. Soresi M, Magliarisi C, Campagna P. Usefulness of alpha fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res.* 2003; 23:1747-1753.
87. Bruix J, Castells A, Calvet X, et al. Diarrhea as a presenting symptom of hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci* 1990; 35:681
88. Kew, MC. Tumors of the liver. In: *Hepatology: A textbook of liver disease*, Zakim, D, Boyer, T (Eds), WB Saunders Company, Philadelphia 1996. p.1513.
89. Yoon, KT, Kim, JK, Kim do, Y, et al. Extrahepatic metastasis in pretreatment staging of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1:104.
90. Peterson MS, Baron RL. Radiologic diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis.* 2001; 5:123-144. 107
91. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen.* 1999; 6:108-110.
92. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005; 42:1208-1236.
93. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698- 711.
94. Forner A, Reig ME, Lope CR, Bruix J. Current Strategy for Staging and Treatment: The BCLC Update and Future Prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;30:61-74
95. Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis.* 2005; 25:133-142.
96. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis infection. *Hepatology* 2001; 34:809-816.
97. Ikeda K, Arase Y, Saitoh S. Anticarcinogenic impact of interferon on patients with chronic hepatitis C: a large-scale long-term study in a single center. *Intervirology.* 2006; 49(1-2):82-90.
98. Omata M, Yoshida H, Shiratori Y. Prevention of hepatocellular carcinoma and its recurrence in chronic hepatitis C patients by interferon therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3(10 Suppl 2): S141-3.

99. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-403.
100. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology* 2000; 31: 1019-21.
101. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with long-acting octreotide: a phase III multicentre, randomised, double blind placebo-controlled study. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1788-97.
102. Okada S, Okazaki N, Nose H, et al. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma receiving systemic chemotherapy. *Hepatology* 1992; 16: 112-7.
103. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:519
104. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E. Risk factors contributing to early and late intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol.* 2003; 38:200-207.
105. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncology* 2009; 10: 35–43.
106. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37:429-442.).
107. Tanabe, KK, Curley, SA, Dodd, GD, Siperstein, AE. Radiofrequency ablation. *Cancer* 2004; 100:641
108. Shiina S, Tagawa K, Niwa Y. Percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma: results in 146 patients. *Am J Roentgenol.* 1993; 160:1023-1028
109. Lin SM, Lin CJ, Lin CC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma or equal to 4 cm. *Gastroenterology.* 2004; 127:1714-1723
110. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 25-34.
111. Burroughs A, Hochhauser D, Meyer T. Systemic treatment and liver transplantation for hepatocellular carcinoma: two ends of the therapeutic spectrum. *Lancet Oncol.* 2004; 5:409-418.

112. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu H, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Eng J Med* 1997; 336:1855-1859.
113. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, Takeda T, Fukuda K, Tamori A, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001; 357:196-197
114. Okçu N, Derya M, akarasu H, Doğan C. Bölgemizdeki hepatosellüler karsinomlu hastalarda majör risk faktörleri. *Gastroenteroloji* 1994;5(2): 154-157
115. Bağcı S, Çetin C, Demiriz M, Uygurer C ve ark. Hepatosellüler karsinomlu olgularımızın analizi. *Gastroenteroloji* 1987; 8(1): 36-40
116. Yönetici N, Akarca S, Ersöz G, İşler M ve ark. Hepatosellüler kanser etiolojisinde hepatit virüsleri. *Gastroenteroloji* 1996; 7(2): 127-130
117. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:683-8.
118. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, et al. Data of hepatocellular carcinoma from a single center: A retrospective study. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*, 2009; 8 (1): 18-23.
119. Uzunalimoğlu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-8.
120. Miyagawa S, Kawasaki S, Makuuchi M. Comparison of the characteristics of hepatocellular carcinoma between hepatitis B and C viral infection: tumor multicentricity in cirrhotic liver with hepatitis C. *Hepatology*. 1996 Aug;24(2): 307-10.
121. Stroffolini T, Andreone P, Andriulli A, Ascione A, et al. Characteristics of hepatocellular carcinoma in Italy. *J Hepatol*. 1998 Dec; 29(6): 944-52
122. Si MS, Amersi F, Golish SR, Ortis JA, et al. Prevalence of metastases in hepatocellular carcinoma: risk factors and impact on survival. *Am Surg*. 2003 Oct; 69(10): 879-85
123. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 4148 patients from four countries. *J Med Virol*. 2002 Jul; 67 (3): 394-400
124. Kashala LO, Conne B, Kapancı Y, et al. Hepatitis B virus, alpha-fetoprotein synthesis, and hepatocellular carcinoma in Zaire. *Liver* .1992 Oct; 12(5):330-40
125. Dohmen K, Shigematsu H, İrie K, İshibashi H. Longer survival in female than male with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003 Mar ; 18(3): 267-72