



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM'DA TEDAVİ MALİYETİ VE
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Neziha ULUSOYLAR

Adana / 2015



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELLÜLER KARSİNOM'DA TEDAVİ MALİYETİ VE
TEDAVİ YÖNTEMLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Neziha ULUSOYLAR

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Birol ÖZER

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no: KA14/177) ve Başkent Üniversitesi Araştırma fonunca desteklenmiştir.

Adana / 2015

TEŞEKKÜR

Başkent Üniversitesi kurucusu Sayın Prof. Dr. Mehmet Haberal başta olmak üzere İç Hastalıkları uzmanlık eğitimimi en iyi şekilde tamamlamış olmamı sağlamak için yapmış oldukları çok değerli katkılarından dolayı başta Başkent Üniversitesi Rektörü Sayın Prof. Dr. Ali Haberal, Başkent Üniversitesi Dekanı ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanı Sayın Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu, İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Eftal Yücel'e ve Adana Hastanesi İç Hastalıkları Bölüm Sorumlusu Prof. Dr. Ayşegül Zümrütdal'a şükranlarımı sunarım.

Yüksek bilgi ve engin tecrübesi ile dört yıllık İç Hastalıkları Uzmanlık eğitimim süresinde büyük rolü olan ve tez danışmanlığımı üstlenen Başkent Üniversitesi Adana Hastanesi Gastroenteroloji Bölüm Sorumlusu Sayın Prof. Dr. Birol Özer başta olmak üzere, Uzm Dr. Filiz Araz'a ve diğer İç Hastalıkları Öğretim Üyelerine ve tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını gördüğüm Sayın Prof. Dr. Gülşah Seydaoğlu'na en derin saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bütün hayatım boyunca desteklerini gördüğüm, sevgilerini hoşgörülerini esirgemeyen anneme, babama ve ablama ve üzerimde büyük emeği olan rahmetli anneannem Emine Karaca'ya teşekkür ederim.

Dr. Neziha ULUSOYLAR

Adana, 2015

ÖZET

Neziha Ulusoylar, Hepatosellüler Karsinom'da Tedavi Maliyeti ve Tedavi Yöntemlerinin Sağkalım Üzerine Etkisi

Hepatosellüler karsinom (HSK) tanısı alan hastaların sağkalım verileri farklılık göstermektedir. Çalışmamızın amacı, HSK tanısı alan sirotik hastaların tedavi ile ilişkili olarak maliyet ve sağkalım verilerini incelemektir.

Mayıs 1998 ve Mart 2015 tarihleri arasında tek merkezde tedavi gören, 157 hastanın bilgileri retrospektif olarak tarandı. Etiyoloji, biyopsi sonucu, Child-Pugh-Turcotte (CPT) skoru, BCLC evrelemesi, tedavi cevabı, maliyet ve prognostik faktörleri kaydedildi. Siroz komplikasyonları ve diğer hastalıklara bağlı vefat edenler çalışmadan çıkarıldı.

157 hastanın (% 82.8 erkek) tanı anındaki ortalama yaşı 62.2 ± 11.4 yıl idi. Etiyoloji de HBV (% 56), HCV (% 26.1), kriptojenik (% 11.7) ve diğer patolojiler (% 19.1) mevcuttu. Ortanca kitle boyutu 4 (0.5-28) cm'di. Kitle sayılarına göre % 46.5 tek kitle, % 19.1'inde 2 adet kitle ve % 34.2 hastada ise ≥ 3 kitle saptandı. Uygulanan tedaviler, palyatif (n:53), TAKE (n:53), RF (n:14), radyoembolizasyon (n:3), alkol (n:5) ve kemoterapi (n:14) idi. Rezeksiyon (n:9) ve transplantasyon (n:6) sadece birkaç hasta için uygundu. Tedavi öncesi, 114 (% 72.6) hasta CPT A/B idi. Fakat başlangıçta tüm hastaların % 59.3 (n:93)'ünde BCLC evrelemesi B/C'ydi. Ortalama sağkalım 11.6 ± 0.9 ay ve 1 senelik sağkalım olasılığı % 33 olarak saptandı. Kaplan-Meier analizi ile incelendiğinde tedavi öncesi CPT skoru, BCLC evresi (evre B: HR=9.58, % 95 G.A.=1.03-88.98, p=0.047; evre C: HR=13.41, % 95 G.A.=1.37-130.85, p=0.026, evre D: HR=24.72, % 95 G.A.=2.33-262.46, p=0.008), TAKE yapılması (HR=2.36, % 95 G.A.=1.18-4.71, p=0.015) ve rezeksiyon yapılmasının sağkalımla anlamlı olarak ilişkili olduğu bulundu. Cox regresyon analizine göre BCLC evrelemesinin, sağkalım üzerinde bağımsız risk faktörü olduğu saptandı. Tedavi modaliteleri arasında maliyet açısından anlamlı fark saptanmadı. (p= 0.656)

HSK tanı anında, öncelikle rezeksiyon, transplantasyon ve küçük kitlelerin varlığında ise RF için değerlendirilmelidir. Erken dönemde uygulanan küratif tedaviler, palyatif bakım ve lokal ablatif tedavilere göre, maliyet ve sağkalım açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, siroz, tedavi modaliteleri, sağkalım, maliyet etkinliği.

ABSTRACT

Neziha Ulusoylar, Cost and Survival Analysis for Treatment Modalities in Hepatocellular Carcinoma

Survival data for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) is heterogeneous. We aimed to analyze the survival and cost related with treatment in cirrhotic patients with HCC.

From May 1998 to March 2015, 157 patients with HCC diagnosed and treated in a single center were assessed retrospectively. Etiology, biopsy findings, Child-Pugh-Turcotte (CPT) scores, BCLC stages, treatment response, cost and prognostic factors were recorded. Deaths due to complications of cirrhosis or other diseases were excluded.

157 patients (82.8% male) with mean age of 62.2 ± 11.4 years at diagnosis were included. Etiology was HBV (56%), HCV (26.1%), cryptogenic (11.5%) and others (6.4%). Median lesion diameter was 4 (0.5-28) cm. 1, 2 and ≥ 3 lesions were present in 46.5%, 19.1% and 34.2% of patients, respectively. Treatments were as follows: palliative (n: 53), TACE (n: 53), RF (n: 14), radioembolisation (n: 3), alcohol (n: 5), and chemotherapy (n: 14). Resection (n: 9) and transplantation (n: 6) were amenable in few patients. Before treatment, 114 (72.6%) patients were in CPT A/B group, but 93 (59.3%) of all patients were initially staged as BCLC-C/D. Overall survival was 11.6 ± 0.9 months with 32% probability of surviving 1 year. Kaplan-Meier analysis revealed pre-treatment CPT score, BCLC stage, TACE and resection as factors affecting survival significantly. Cox regression defined BCLC stage (stage B: HR=9.58, 95% CI=1.03-88.98, p=0.047; stage C: HR=13.41, 95% CI=1.37-130.85, p=0.026, stage D: HR=24.72, 95% CI=2.33-262.46, p=0.008) and TACE (HR=2.36, 95% CI=1.18-4.71, p=0.015) as independent predictors of survival. Treatments modalities were not significantly different for cost (p= 0,656)

HCC was usually diagnosed at late stage and treatment modalities were similar in terms of cost. BCLC stage and TACE were predictive on survival.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, cirrhosis, treatment modality, survival, cost-effectiveness.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER.....	VI
KISALTMALAR	VIII
ŞEKİLLER DİZİNİ	X
TABLolar DİZİNİ.....	XI
GRAFİKLER DİZİNİ	XII
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepatosellüler Karsinomannın Epidemiyolojisi	2
2.1.1. Global İnsidans	2
2.1.2. Irk.....	3
2.1.3. Cinsiyet	4
2.1.4. Yaş	4
2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı	5
2.2.1. Hepatit B & HSK.....	7
2.2.2. Hepatit C & HSK.....	9
2.2.3 Alkol & HSK	10
2.2.4. Nash & HSK	11
2.2.5. Obezite & HSK.....	12
2.2.6. Diyabetes Mellitus & HSK.....	12
2.2.7. Toksik Maddelere Maruziyet.....	12
2.2.8. Diğer Nedenler & HSK	14
3. TANI.....	15
3.1. Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri.....	15
3.2. AFP	16
3.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri	17
4. EVRELEME ve PROGNOZ	18
5. TEDAVİ	20
5.1. Cerrahi Tedavi	21

5.2. Lokal Ablatif Tedaviler.....	22
5.2.1. Transarteriel Kemoembolizasyon	22
5.2.2. Perkütan Alkol Enjeksiyonu	23
5.2.3. Radyofrekans Ablasyon	24
5.3. Sistemik Kemoterapi.....	24
5.3.1. Monoterapiler	24
5.3.2. Kombinasyon Tedaviler.....	24
5.3.3. Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler	25
5.3.4. Hormonal Tedavi	26
6. GEREÇ ve YÖNTEM	27
6.1. Maliyet Analizi	29
6.2. İstatistiksel Metod.....	29
7. BULGULAR	30
7.1. Hastaların Genel Özellikleri	30
7.2. Tedavi Sonucunu Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi	33
7.3. Hastaların Yaşam Sürelerinde Etkili Olan Faktörlerin Belirlenmesi.....	35
7.4. HSK Hastalarının Tedavi Maliyetleri	40
8. TARTIŞMA.....	41
9. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	47
10. KAYNAKLAR.....	48

KISALTMALAR

AASLD	: Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği
AFB1	: Aflatoksin B1
AFP	: Alfa-fetoprotein
BCLC	: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BÜTF	: Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi
CI/GA	: Confidence Interval / Güven Aralığı
CLIP	: Karaciğer Kanseri İtalyan Programı
CPT	: Child-Pugh Sınıflaması
DM	: Diyabetes Mellitus
EASL	: European Association for the Study of the Liver
GETCH	: Karaciğer Kanseri Fransız Evreleme Sistemi
HBV	: Hepatit B virüsü
HCV	: Hepatit C virüsü
HH	: Herediter Hemokromatozise
HIV	: Human Immunodeficiency Virüs
HPS	: Hepatopulmoner Sendrom
HR	: Hazard Ratio - Hazard Fonksiyonu
HRS	: Hepatorenal Sendrom
HSK	: Hepatosellüler Karsinom
IFN- α	: İnterferon alfa
IL-6	: İnterlökin-6
KSK	: Kolanjiosellüler Karsinom
MELD	: Model of End Stage Liver Disease
MERNİS	: Merkezi Nüfus İdare Sistemi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NASH	: Non alkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
OKS	: Oral Kontraseptif
PEE	: Perkutan Etanol Enjeksiyonu
PHT	: Pulmoner Hipertansiyon

RF	: Radyofrekans Ablasyon
SIRT	: Selektif İnternal Radyoterapi
TAE	: Transarterial Embolizasyon
TAKE	: Transarterial Kemoembolizasyon
TNF	: Tümör Nekrotizis Faktör
TÜRKHEP	: Türkiye Karaciğer Araştırmaları Derneği
USG	: Ultrasonografi
VEGF	: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. HSK'nın dünya genelinde görülme sıklıkları (100.000 kişide)	3
Şekil 2.2. Hepatosellüler karsinom patogenezi	5
Şekil 2.3. NASH ve HSK patogenezi	11
Şekil 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastalar	28
Şekil 7.1. Genel sağkalım eğrisi	35
Şekil 7.2. Child-Pugh skorlaması için genel sağkalım eğrisi	37
Şekil 7.3. BCLC evrelemesi için genel sağkalım eğrisi	37
Şekil 7.4. TAKE için genel sağkalım eğrisi	38
Şekil 7.5. Rezeksiyon için genel sağkalım eğrisi	38

TABLolar DİZİNİ

Tablo 3.1. HSK Takip Algoritması.....	16
Tablo 4.1. Child Pugh Sınıflaması.....	18
Tablo 4.2. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evrelemesi.....	19
Tablo 4.3. Barselona Evrelerine Göre Medyan Sağkalım ve Tedavi ile Beklenen 5 Yıllık Sağkalım Oranları.....	19
Tablo 5.1. Milan Kriterleri.....	21
Tablo 5.2. HSK’de Karaciğer Transplantasyonu İçin Genişletilmiş Kriterler.....	22
Tablo 5.3. AASLD’ye Göre BCLC Evrelerinde Önerilen Tedaviler ve Kontraendikasyonları.....	23
Tablo 7.1. Hastaların Etiyoloji Gruplara Göre Demografik Özellikleri.....	30
Tablo 7.2. Kitle Sayısı, Tanı Yöntemi ve Biyopsi Sonuç Dağılımı.....	31
Tablo 7.3. Hastaların Tedavi Öncesi CPT ve BCLC Evrelemeleri.....	31
Tablo 7.4. Child-Pugh Skoru ile Kitle Sayısının Karşılaştırması.....	32
Tablo7.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Child-Pugh Skoru.....	32
Tablo 7.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Barcelona Evrelerinin Karşılaştırılması.....	32
Tablo 7.7. Hastalara Uygulanan Tedavilerin Dağılımı.....	33
Tablo 7.8. Sağkalıma Göre Karşılaştırmalı Sonuçlar.....	34
Tablo 7.9. Sağkalıma Göre Demografik Bulgular, Etiyoloji ve Kitle Sayısının Karşılaştırmalı Sonuçları.....	34
Tablo 7.10. Tedavilere Göre Exitus Olan ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırmalı Sonuçları.....	35
Tablo 7.11. Tedavi Yöntemleri ve Skorlama Sistemlerinin Yaşam Süresi Üzerine Etkisi.....	36
Tablo 7.12. Tedavi Yöntemleri ve Skorlama Sistemlerinin Yaşam Süresi Üzerine Etkisi.....	39
Tablo 7.13. Tedavi Şekline Göre Maliyet Dağılımı.....	40
Tablo 7.14. Hastalık Evresine ve Kitle Sayısına Göre Maliyet Dağılımı.....	40

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 2.1. Yıllık HSK vakalarının, cinsiyet ve yaşa göre dağılımı.....	4
Grafik 2.2. Tüm popülasyonlarda hepatit virüsleri taşıyıcılık oranları	6
Grafik 2.3. Hepatit B virüsü taşıyıcılığı oranlarının bölgesel dağılımı	7
Grafik 2.4. HSK patogenezi	10
Grafik 2.5. AFB ve HSK patogenezi	13

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hepatosellüler Karsinom (HSK) primer olarak karaciğerden köken alan bir tümördür.⁽¹⁾ Dünyada en sık görülen beşinci tümör olup, mortalite açısından üçüncü sırada yer almaktadır. Her yıl 250000 ile 1000000 arasında insan HSK nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Daha çok ileri yaş ve erkeklerde görülmekte olup, 50-70 yaş arasında sıklığı artmaktadır.⁽²⁾ Vakaların çoğu ileri evrede tanı alır. Bu aşamada hastaların tedavi şansı düşüktür. Ortalama sağkalım 6-20 ay arasındadır.

HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sirozdur.⁽³⁾ Hepatit B virüsü (HBV) ve Hepatit C virüsüyle (HCV) olan kronik enfeksiyonlar dünya genelinde sirozun en önemli nedenleridir ve coğrafi bölgelere göre görülme sıklıkları değişkenlik göstermektedir. Türkiye, Hepatit B taşıyıcılığı yönünden endemik bölgede olduğundan, HSK yönünden orta insidans grubunda yer almaktadır.⁽⁴⁾ Asya'da kronik HBV enfeksiyonu HSK etiyojisinde en önemli neden iken, gelişmiş ülkelerde bunun yerini alkol ve kronik HCV'ye sekonder siroz almaktadır.⁽⁵⁾ Ayrıca aflatoksin B1, hematokromatozis, wilson hastalığı, kutanöz porfiri tarda, herediter tirozinemi, alfa-1 anti tripsin eksikliği, metabolik sendrom ve otoimmün hepatit, HSK gelişimi için risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁽⁶⁾

Tedavi seçenekleri arasında cerrahi rezeksiyon, transplantasyon, perkütan ablasyon, transarterial kemoembolizasyon (TAKE), transarterial embolizasyon (TAE) ve sorafenib yer almaktadır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği' nin (AASLD) 2010 yılında yenilenmiş klavuzunda, Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemine göre HSK tedavisi, küratif, palyatif ve semptomatik tedavi olarak ayrılmıştır. Uygulanan tedavi yöntemlerinin hastalığın evresine bağlı olarak sağkalıma etkileri farklıdır. Literatürde tedavi yöntemlerinin maliyet ve etkinliği ile sağkalım üzerine etkilerini araştıran çalışmalar sınırlı sayıdadır.

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde gerçekleştirilmiştir. Prospektif-retrospektif olan bu çalışmanın amacı HSK tanısı almış hastalara uygulanan tedavilerin sağkalıma etkisini ve maliyetini hesaplamaktır.

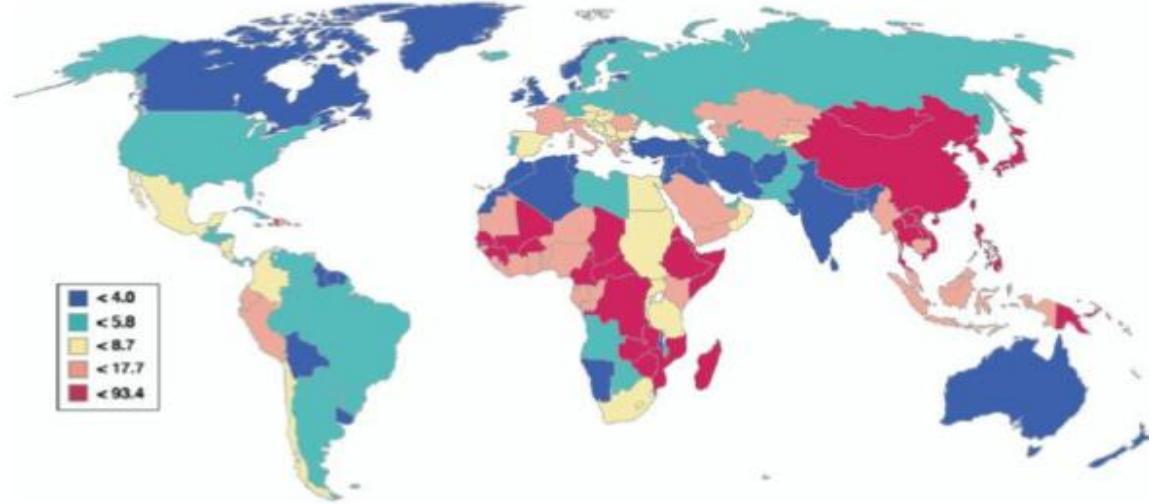
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepatosellüler Karsinomun Epidemiyolojisi

Karaciğerin hepatosit ve intrahepatik safra kanallarının epitel hücrelerinden gelişen kanserler karaciğerin primer malign tümörleri olarak adlandırılır. Hepatositlerden kaynaklanan tümörler hepatosellüler karsinom (HSK), intrahepatik safra kanallarından gelişenler ise kolanjiyosellüler karsinom (KSK) olarak adlandırılır. Primer karaciğer kanserlerinin %90'ını HSK, %10'unu ise KSK oluşturur.⁽⁷⁾ Nadir (% 1) olarak görülenler, biliyer kistadenokarsinomlar, kombine tümörler (hepatosellüler-kolanjiokarsinom), hepatoblastom, indifferansiye kanserler ve diğer vasküler-mezenkimal malign tümörlerdir.

2.1.1. Global İnsidans

HSK dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez. (Şekil 1) HSK vakalarının çoğunluğu Sub-Saharan Afrika ve Doğu Asya'da (% 80) görülürken, Kuzey Avrupa ve ABD düşük insidans bölgelerini oluşturur.⁽⁸⁾ Çin'den bildirilen vakalar dünya genelinde görülen vakaların % 50'sinden fazlasını oluşturur (yaşa göre standardize edilmiş insidans oranı: erkeklerde 35.2/100000; kadınlarda 13.3/100000). Yüksek oranda HSK bildirilen diğer bölgeler arasında (>20/100000), Senegal (erkeklerde 28.47/100000, kadınlarda 12.2/100000), Gambia (erkeklerde 39.67/100000, kadınlarda 14.6/100000) ve Güney Kore (erkeklerde 48.8/100000, kadınlarda 11.6/100000) yer alır. HSK, Kuzey ve Güney Amerika, Kuzey Avrupa ve Okyanusya'da düşük oranlarda görülür (<5.0/100000). Tipik olarak insidans, Kanada'da erkeklerde 3.2/100000, kadınlarda 1.1/100000, Kolombiya'da erkeklerde 2.2/100000, kadınlarda 2.0/100000, İngiltere'de erkeklerde 2.2/100000, kadınlarda 1.1/100000 ve Avustralya'da erkeklerde 3.6/100000, kadınlarda 1.0/100000 civarındadır. Güney Avrupa ülkelerinde orta sıklıkta görülür (5.0-20.0/100000). İspanya'da erkeklerde 7.5/100000, kadınlarda 2.4/100000, İtalya'da erkeklerde 13.5/100000, kadınlarda 4.6/100000 ve Yunanistan'da erkeklerde 12.1/100000, kadınlarda 4.6/100000 oranında görülür.^(9,10) (Şekil 2.1)



Şekil 2.1. HSK'nın dünya genelinde görülme sıklıkları (100.000 kişide)

- 1- Yüksek insidans bölgesi: Sub Saharan Afrika (Yıllık insidans >20/100000)
Güney Afrika, Çin, Tayvan, Singapur
- 2- Ara insidans bölgesi: Japonya (Yıllık insidans 10-20/100000) Yunanistan,
İtalya, Güney Pasifik Adaları, **Türkiye**
- 3- Düşük insidans bölgesi: Kuzey Avrupa (Yıllık insidans 5/100000), ABD

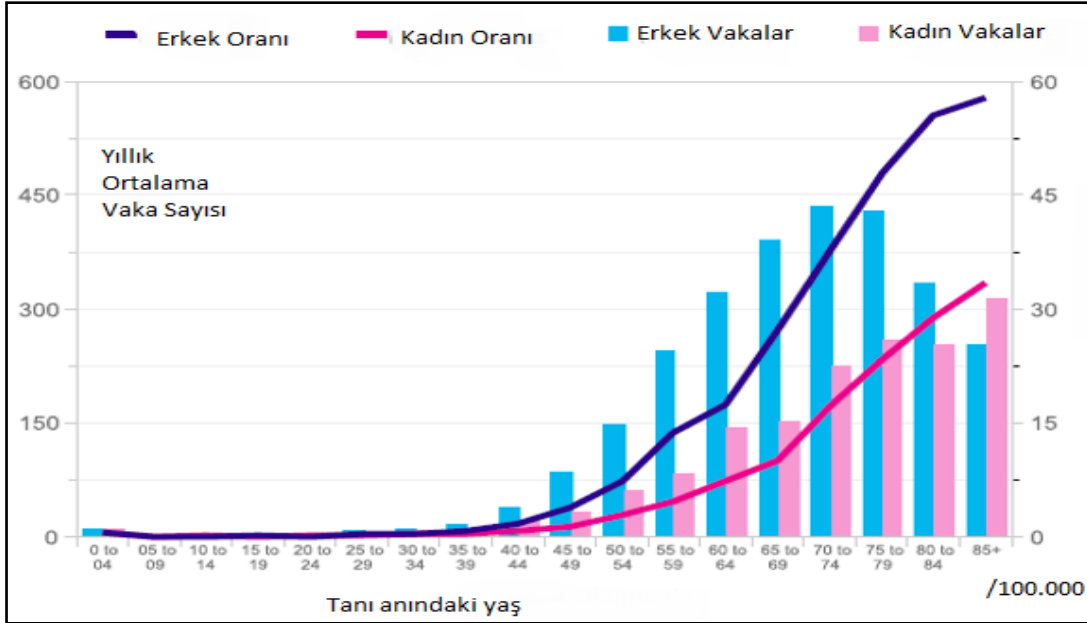
Bu bölgelere ek olarak Japonya'da 1993 ile 1997 arasında HSK insidansında azalma bildirilmiştir. Bu duruma yol açan nedenlerden birisi, HSK'nın yüksek oranda görüldüğü Asya ülkelerinde tüm yenidoğanların HBV'ye karşı aşılmasıdır.⁽¹¹⁾ Ayrıca 1980'lerden sonra Çin'de diyetle ilgili yapılan düzenlemeler sonucunda, hepatokarsinojen olan Aflatoksin B1 ile karşılaşma oranları azaltılmış ve bununla birlikte HSK insidansında da düşüş görülmüştür.⁽¹²⁾ Buna karşılık düşük oranda görüldüğü bölgelerde HSK insidansında gözlenen artış, bu bölgelerde HCV prevalansının ve alkol kullanımının yüksekliğine bağlı artmış siroz oranlarıyla ilişkili olabilir.

2.1.2. Irk

HSK insidansı aynı bölgede yaşayan değişik populasyonlarda bile değişkenlik gösterebilir. Singapurda yaşayan Çin ve Hint populasyonları karşılaştırıldığında, Çinlilerde ve erkeklerde, HSK'nın daha fazla görüldüğü saptanmıştır.⁽⁹⁾ Etnik gruplar arasında görülen bu değişiklikler, majör risk faktörlerine olan maruziyetten kaynaklanmaktadır.

2.1.3. Cinsiyet

HSK görülme sıklığında erkek/kadın oranı 2/1 ve 4/1 arasında değişir.⁽¹³⁾ (Grafik 2.1) Günümüzde bu orandaki artış en çok Avrupa ülkelerinde görülmektedir.⁽¹⁴⁾



Grafik 2.1. Yıllık HSK vakalarının, cinsiyet ve yaşa göre dağılımı

Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin sebebi, majör risk faktörleri ile karşılaşmalarının daha fazla olması olabilir. Örneğin daha fazla oranda HBV ve HCV ile enfekte olmaları, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun birer açıklaması olabilir. Bununla birlikte erkeklerde riski artıran nedenler arasında, artmış vücut kitle indeksi ve yüksek androjenik hormon seviyeleri gibi çevresel olmayan risk faktörleri de sayılabilir.⁽¹⁵⁾

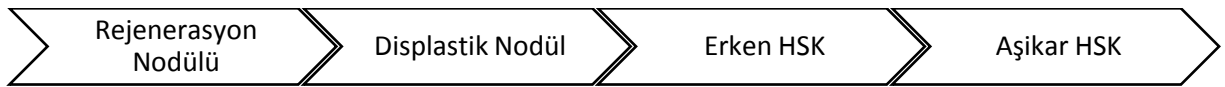
2.1.4. Yaş

HSK'da global yaş dağılımı, bölge, cinsiyet ve muhtemelen etiyojiye bağlı olarak değişkenlik gösterir.⁽⁹⁾ Neredeyse tüm bölgelerde, kadınlarda yaş piki erkeklerden 5 yaş daha fazladır. ABD, Kanada ve İngiltere gibi düşük riskli popülasyonlarda, HSK 75 yaş ve üzerinde görülmektedir. Yüksek riskli birçok Asya ülkesinde de benzer dağılım mevcuttur. (örn, Hong Kong ve Şangay gibi). Buna karşılık, yüksek riskli Afrika popülasyonlarında (örn, Gambia, Mali), tümör erkeklerde 60-65'li yaşlarda pik yaparken, kadınlarda 65-70 yaş arası pik yaparak düşüşe geçmektedir. Bu yaş gruplarındaki değişiklik, sıklıkla

populasyondaki dominant hepatit virüsünün varlığına, viral enfeksiyonla temas yaşına ve diğer risk faktörlerinin varlığına bağlıdır.

2.2. Risk Faktörlerin Dağılımı

Etiyolojisine bakılmaksızın siroz, HSK gelişimi için tek başına prekanseröz lezyon olarak değerlendirilmektedir. Öncelikle inflamasyon evresi başlamakta ve sonrasında nekroz, fibrozis ve doku rejenerasyonu oluşmaktadır. Bu son iki aşamanın varlığı, siroz için en önemli patofizyolojik göstergelerdir. Oluşan nodüllerden başlangıçta displastik nodül, devamında da erken HSK ve nihayetinde de aşikar HSK gelişmektedir. (Şekil 2.2)



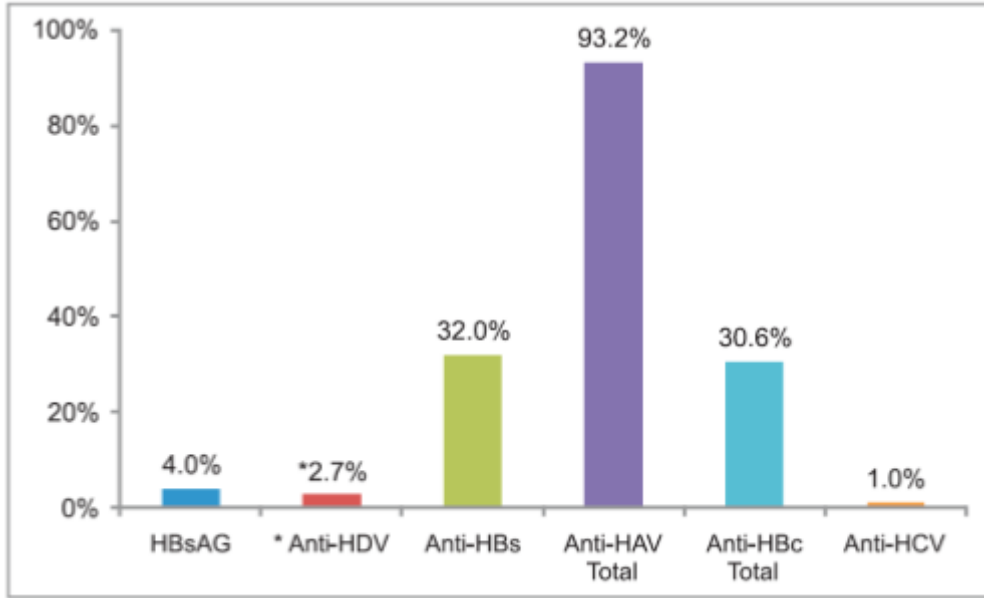
Şekil 2.2. Hepatosellüler karsinom patogenezi

Sirotik hastalarda yıllık hepatoma gelişme insidansı %3.4 olarak bildirilmiştir.⁽¹⁶⁾ Ökten ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HSK vakalarının % 92.4' ünde siroz teşhis edilmiştir.⁽¹⁷⁾ Siroz zemininde tümör gelişmesinde tetikleyici bazı faktörler bulunmaktadır.

HSK Risk Faktörleri

- Kronik Hepatit B
- Kronik Hepatit C
- Alkol Kullanımı
- NASH
- Obezite
- Diyabetes Mellitus
- Toksik Madde Maruziyeti
- Sigara Kullanımı
- Oral Kontraseptif Kullanımı
- Aflatoksin
- Metabolik Hastalıklar
 - Hematokromatozis
 - Alfa-I Antitripsin Eksikliği

Ülkemizde sirozun etiolojisinde en sık viral hepatitler (HBV, HCV) (Grafik-2) ve alkol yer almaktadır. Global olarak değerlendirildiğinde, majör risk faktörleri bölgesel değişkenlik göstermektedir. Yüksek riskli birçok bölgede kronik HBV enfeksiyonu dominant risk faktörüdür. Doğu ülkelerinde HBV enfeksiyonunda genellikle maternal geçiş daha fazla iken, Afrika’da genç yaşlarda kardeşler arası geçiş daha sık görülür. HSK görülme sıklığı asemptomatik HBV taşıyıcılarında yıllık % 0.1 iken, kronik Hepatit B’de bu oran % 1, sirozlularda ise % 3-10’dur.⁽¹⁸⁾ Hepatit B enfeksiyonuna delta virüsünün eklenmesi, HSK’nin oluşumunda kolaylaştırıcı bir faktördür.⁽¹⁹⁾ Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından yapılan hepatit virüs taşıyıcılık oranları Grafik 2.2’de gösterilmiştir.⁽²⁰⁾



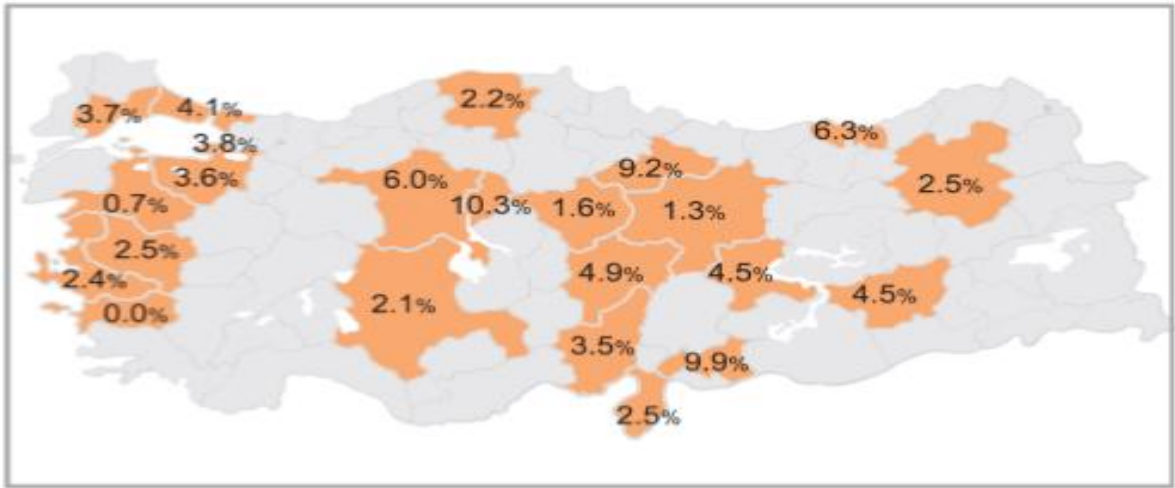
Grafik 2.2. Tüm popülasyonlarda hepatit virüsleri taşıyıcılık oranları

Diğer Asya popülasyonlarının aksine, Japonya’daki dominant virüs HCV’ dir. 1960-1970’lerde intravenöz uyuşturucu kullanımına bağlı olarak Kuzey Amerika ve Güney Avrupa bölgelerinde de yayıldığı düşünülmektedir.⁽²¹⁾ Hepatit C’ye sekonder HSK vakalarının çoğu siroz zemininde ortaya çıkar ve enfeksiyonun başlangıcından itibaren en erken 10 yıl sonra oluşur.⁽²²⁾ HBV ve HCV ko-enfeksiyonunda siroz riski 2-6 kat daha artmaktadır.⁽²³⁾

Batı toplumlarında, alkol HSK’ nın en sık nedenidir. Siroz gelişmeksizin tek başına alkol de tetikleyici faktör olarak kabul edilir.⁽²⁴⁾ Bunların dışında nadir nedenler arasında Herediter Hemokromatozis, Alfa-1 Antitripsin Eksikliği, otoimmün Hepatit ve bazı porfiryalara yer alır.

2.2.1. Hepatit B & HSK

HBV, tüm dünya genelinde HSK'nın en sık nedenidir. Dünyada 2 milyara yakın kişinin HBV ile karşılaşmış olduğu ve 400 milyondan fazla insanın kronik Hepatit B taşıyıcısı olduğu bilinmektedir. Bu olgulara her yıl 50 milyon insan eklenmektedir. Virüsün yılda 300000'den fazla karaciğer kanserinden sorumlu olduğunu bildirilmiştir.⁽²⁵⁾ Türkiye'nin hepatit sıklığını kesitsel olarak ortaya koyan TÜRKHEP 2010 çalışmasında, HBV'nin ülkemizde orta endemik sıklıkta bulunduğu saptanmıştır. 18-30 yaş arasında ise bu oranın batılı toplumlar ile benzer bir sıklığa gerilediğini görülmektedir.⁽²⁰⁾ Diğer bölgelere göre Orta Anadolu'da daha fazla HBV taşıyıcılığı olduğu tesbit edilmiştir.⁽²⁰⁾ (Grafik 2.3)



Grafik 2.3. Hepatit B virüsü taşıyıcılığı oranlarının bölgesel dağılımı

Dünya Sağlık Örgütü tarafından sigaradan sonra HBV virüsü de kanserojen etken olarak bildirilmiştir. HBV ilişkili HSK % 70-90 oranında siroz zemininde gelişmektedir. Doğu Asya ülkelerinde HBV'ye sekonder gelişen siroz vakalarında HSK görülme sıklığı yıllık % 2.7 olarak bildirilmiştir.⁽²⁶⁾ Asemptomatik HBV taşıyıcılarında yıllık HSK insidansı % 0.5 iken, kronik HBV vakalarında % 0.8 dir. Sonuç olarak HSK görülme sıklığının alttaki hastalığın şiddeti ile orantılı olduğu saptanmıştır. Çalışmalarda, Japonya'da HBV teması ile HSK oluşumu arasında geçen süre 50 yıl olarak kaydedilmiştir. Kuzey Amerika da veya Batı Avrupada çoğu vakanın vertikal yolla enfekte olmasından dolayı siroz daha erken dönemlerde görülmektedir.⁽²⁷⁾

HBV enfeksiyonu, siroz gelişmeden de HSK'ya yol açabilir. Kronik HBV hastalarında sirozun yanı sıra, viral yük, HbeAg varlığı ve HbsAg seviyesi de HSK gelişiminde rol alan faktörler arasındadır. Aktif viral replikasyon göstergelerinden biri

olan HbeAg pozitifliği, HSK oluşumunun belirleyicisidir. Tayvanda 1991-1992 yılları arasında yapılan 3653 hastadan oluşan çalışmanın sonucunda, yaş, cinsiyet, sigara, alkol, HbeAg pozitifliği, HbsAg seviyesi, ALT seviyesi ve siroz varlığından bağımsız olarak, HBV-DNA yüksekliği, HSK gelişiminde bağımsız belirleyici olarak saptanmıştır.⁽²⁸⁾

HBV'ye bağlı gelişen HSK'nın aşılama programıyla önlenmesi mümkün olabilir. 1980'den beri immunizasyon ile HSK insidansında gerileme görülmüştür. Tayvanlı çocuklarda aşılama programı ile HBV taşıyıcılığında anlamlı ölçüde gerileme kaydedilmiştir.⁽²⁹⁾ 6-14 yaş arası çocuklarda, 1981-1986 ile 1986-1990 arasındaki HSK insidansı karşılaştırıldığında, yaklaşık % 50 gerileme görülmektedir.⁽²⁹⁾

HBV enfeksiyonuna bağlı karsinogenezde, fibrozisle seyreden nekroinflamasyon, sitokin sentezi ve nekrozla beraber tetiklenen hepatosit proliferasyonu majör faktörler arasında yer almaktadır. İnflamatuar yanıt, mononükleer hücre ve/veya makrofajlardan tümör nekrotizan faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi hücre proliferasyonunu uyaran sitokinlerin sentezini indüklemektedir. Normal karaciğerde hepatositlerin tamamına yakını G0 fazındadır. Karaciğer hücrelerini G0 fazından hücre döngüsüne zorlayan her uyarı, HSK için risk faktörüdür. Konakçıya ait faktörlerin ve viral yükün HSK patogenezinden sorumlu olduğu bilinmektedir. Hepatokarsinogenezde virüsün salgıladığı Hbx gibi onkojenik viral proteinlerin rol oynadığı düşünülmektedir.^(26,30) HBx proteini multifonksiyonel bir proteindir. Ancak virüsün yaşam döngüsündeki rolü çok açık değildir. Bu proteinler, direk hepatosit genomuna entegre olarak p53 tümör supresör proteininin ve fonksiyonlarının baskılanmasına yol açarlar.⁽³¹⁾ G0 fazında olan fibroblastlarda, proliferasyon indüklenebilir, hepatosit hücre döngüsüne zorlanabilir ve DNA onarım mekanizmaları sonlanabilir. Bu durumda, kalıcı DNA mutasyonları ve kromozomal instabilite kaçınılmaz bir sonudur. Bu olaylar hücre transformasyonunda temel belirleyicilerdir. Bunun yanı sıra, siroz olmadan da HBV taşıyıcılarında HSK görülebilmektedir. Mekanizması tam olarak açıklanamamakla beraber, HBV'nin direk hepatokarsinojenik etkisi olduğu bilinmektedir.⁽³¹⁾ Liu ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptıkları bir çalışma ile, BCP T1762/A1764 mutasyonu, A1896 mutasyonu ve viral yükün siroz olmadan da HSK'ya yol açtığı gösterilmiştir. HBV ilişkili HSK gelişen ancak zirozu bulunmayan 44 hasta ile zirozu olup HBV ilişkili HSK'sı olan 42 hasta karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak, erkek cinsiyet, BCP T1762/A1764 mutasyon varlığı ve viral yükün 10^5 copy/mL den daha fazla olması, siroz olmadan HSK gelişiminde bağımsız risk faktörleri olarak bildirilmiştir.⁽³²⁾ Ek olarak, HBV taşıyıcılarında HBV çeper proteinlerinin (preS1/S2/S), immün yanıtta bağımsız olarak, HSK oluşumunda rol aldığı bulunmuştur.⁽³³⁾ Sonuçta hepatosit üzerinde

oluşan toksik etki ve sürekli hücre proliferasyonu, displaziyi indüklemektedir. Oluşan yaygın fibrosis normal lobüler yapıyı bozar ve bu durum hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkisini değiştirir. Böylece hücreye büyüme avantajı sağlanır. Karaciğer hücresi G0 fazından hücre döngüsüne ilerlemiş olur. Bu durumda hücre eğer apoptozis veya immün klirensten kaçabilirse tamamen transforme olacaktır. Sonuç olarak siroz, kronik inflamasyon ve yoğun fibrozisin histolojik sonucudur

Hepatit B ve Hepatit C virüsünün beraberliği, HSK oluşumunda daha büyük risk oluşturmaktadır. 1993 ile 1997 arasında yapılan 32 epidemiyolojik çalışmanın meta-analizinde, HSK gelişme oranlarına bakıldığında Anti-HCV / HCV RNA ve HbsAg pozitifliğinin beraber olmasının HSK gelişiminde kolaylaştırıcı rol oynadığı gösterilmiştir.^(34,26)

Hepatit D virüsü (HDV) ile HBV birlikteliğinde karaciğer hasarı daha erken oluşmaktadır. Verme ve ark HBV'li hastalarda, HDV koenfeksiyonunda siroz gelişimi için ortalama yaşı 48 olarak bildirirken, HDV negatif hastalarda ortalama siroz yaşı 62 olarak bildirilmiştir.⁽³⁵⁾

2.2.2. Hepatit C & HSK

Dünyada HCV enfeksiyonu prevalansının yaklaşık olarak % 2,2-3 (130- 170 milyon vaka) arasında olduğu tahmin edilmektedir.⁽³⁶⁾ HSK'li hastaların İtalya'da % 44-66, Fransa'da % 27-58, İspanya'da % 60-70 ve Japonya'da ise % 80-90'ında HCV varlığı saptanmıştır. Türkiye ise Hepatit C prevalansı % 0.95 dir.⁽²⁰⁾ Türkiye'de yapılan HCV genotip çalışmalarında, hastaların yaklaşık % 90'ının genotip 1 olduğu bulunmuştur. Genotip 1 hastalarının da büyük çoğunluğunu tip 1b oluşturur.⁽³⁷⁾ 40 yaşından önce virüs teması olanların % 5'ten daha az kısmında 20 sene içinde siroz gelişmekte iken, 40 yaşın üzerinde enfekte olanlarda bu oran %20 civarındadır. Sonuç olarak, kronik HCV hastalarının % 25'inde siroz oluşur ve bunların da önemli bir kısmında HSK gelişir. Dünyada sirozun % 27'sinin, HSK'nın ise % 25'inin HCV ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

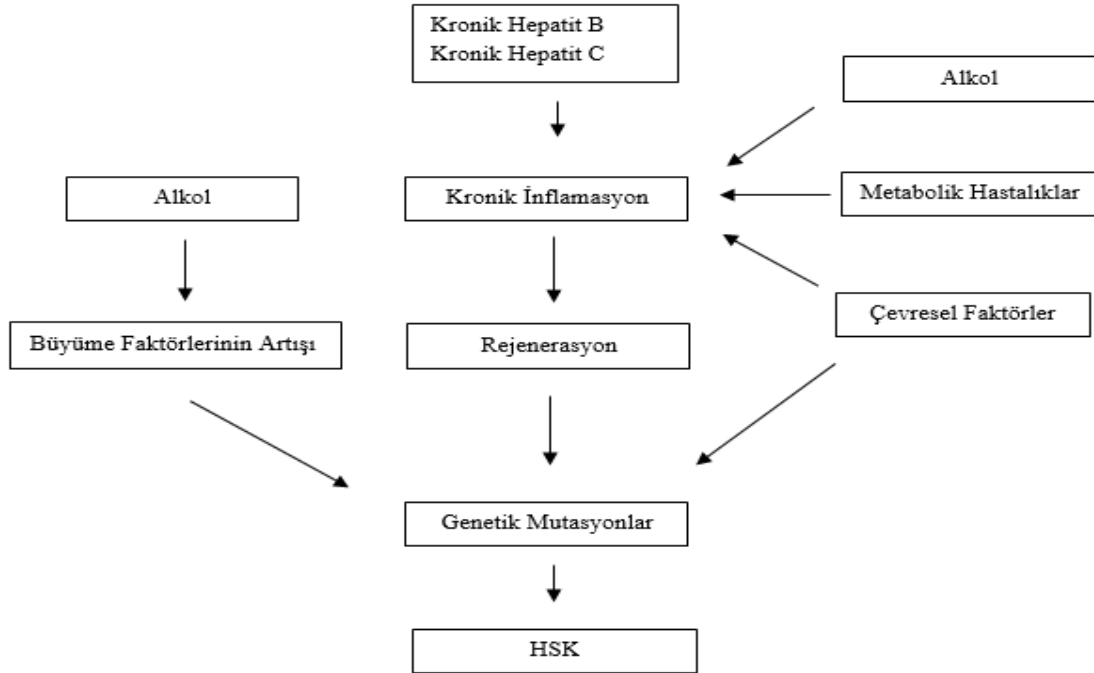
HCV enfeksiyonunun siroza progresyonunda, virüsle karşılaşma yaşının yüksek olması, erkek cinsiyet, alkol alımı (>50gr/gün), diyabet, obezite ve HBV veya HIV ile ko-enfeksiyon gibi kişiye ve çevreye ait nedenler de oldukça önemli görülmektedir.⁽³⁸⁾ HCV enfeksiyonunun siroza veya HSK'ya progresyonunda, viral genotipin etkin olduğuna dair güçlü kanıtlar tesbit edilememiştir. Ayrıca HCV ilişkili sirozu olan ve interferonla başarılı şekilde tedavi edilen hastalarda, HSK riski ılımlı olarak azalmaktadır.⁽³⁹⁾ Ancak çoğunlukla gözlemsel ve non randomize klinik çalışmalara dayanan bu verinin kanıt düzeyi zayıftır.

2.2.3 Alkol & HSK

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, kronik karaciğere bağlı ölümlerin % 70'i alkol ile ilişkilidir ve alkole bağlı ölüm vakalarının % 80'inde karaciğer hastalığı tesbit edilmiştir.⁽⁴⁰⁾ Fransa, İtalya, İngiltere, Hollanda, Yunanistan, Almanya ve Danimarka gibi seçilmiş Avrupa ülkelerinde, HSK tanısı almış erkeklerin % 33'ü ve kadınların %18'inde alkol alımı saptanmıştır.⁽⁴¹⁾

Ağır alkol alımı, uzun süre 50-70 gr/gün'den daha fazla alkol alımı olarak tanımlanmaktadır. (Grafik 2.4) İtalya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde saptanan HSK vakalarının %32 ile %45'inden kronik ağır alkol kullanımı sorumludur. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, alkol alımı, metabolik değişiklikler ve virüsler arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁽⁴²⁾ Alkol, non-sirotik hastalarda doğrudan genotoksik etkisiyle, siroz gelişen hastalarda da dolaylı mekanizmalarla HSK oluşumuna yol açmaktadır.⁽⁴³⁾ Alkol alımının kesilmesinden sonra HSK gelişme riskinde, yıllık sadece % 6-7 oranında azalma görülmektedir. Ağır alkol alımı ile HCV ve HBV enfeksiyon birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çoğunlukla bu faktörler, HSK riskini, siroz gelişimini hızlandırarak artırır. Donato ve ark. günde 60 gr'dan fazla alkol alanlarda HSK riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir.⁽⁴³⁾ Bununla birlikte HCV birlikteliğinin, yalnız alkol alanlara göre HSK riskinde iki kat artışa neden olduğu bildirilmiştir.

Etiyolojik nedenler ile HSK patogenezi Grafik 2.4'de gösterilmiştir.⁽⁴⁴⁾

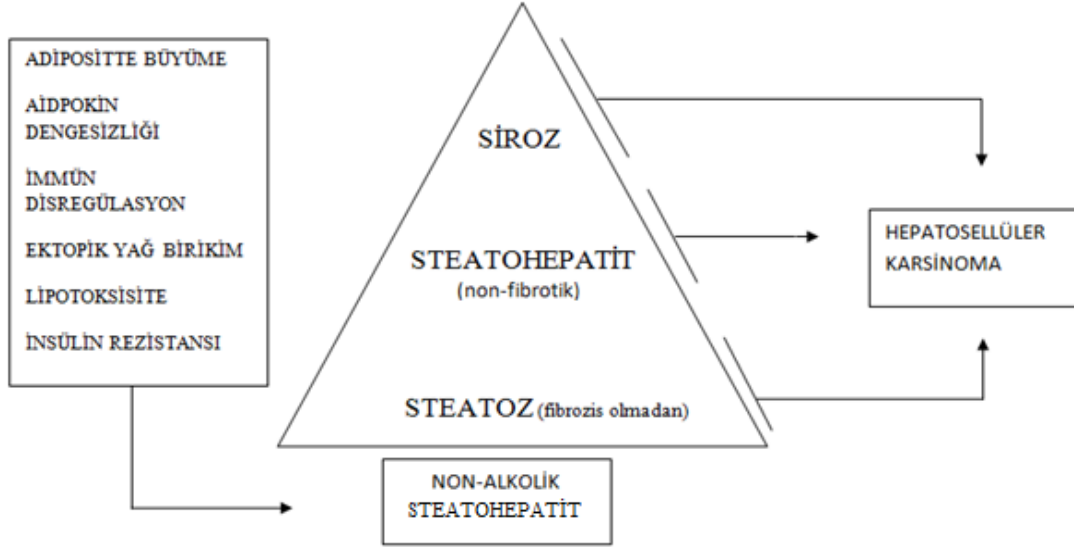


Grafik 2.4. HSK patogenezi

2.2.4. NASH & HSK

Anlamalı alkol tüketimi olmaksızın meydana gelen hepatik yağlanma, non alkolik steatohepatit (NASH) olarak değerlendirilmektedir. ABD’de NASH’e sekonder gelişen kronik karaciğer hastalığında artış görülmektedir ve tahmini olarak erişkin popülasyonun % 30-40’ını etkilemektedir.⁽⁴⁵⁾

Basit hepatosteatoz benign bir seyir göstermekte iken, daha agresif bir form olan NASH siroza ilerleyebilmekte ve sonrasında HSK oluşumuna neden olabilmektedir. Kronik karaciğer hastalığı ve HSK için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma, hastaların çoğunluğunda HBV, HCV veya ağır alkol alımı saptamamıştır. HSK tanısı alan vakaların bir bölümünde kronik karaciğer hastalığının etiyojisi kriptojenik olarak raporlanmaktadır. Bu kriptojenik HSK’ların önemli bir bölümünün NASH’e sekonder geliştiği düşünülmektedir. NASH’e sekonder HSK oluşumu, Tip2 diyabetes mellitus (DM) ve metabolik sendrom gibi obeziteye neden olan hastalıklarla yakından ilişkilidir. (Şekil 2.3) Listelenen nedenler bu süreci güçlendirmektedir.⁽⁴⁶⁾



Şekil 2.3. NASH ve HSK patogenezi

HSK veya siroz tanısı koyulduğunda, yaygın fibrozis nedeniyle NASH’in patolojik özelliklerini saptamak zordur. Regimbeau ve ark. HSK nedeniyle rezeksiyon yapılmış 210 hastayı incelemiş ve 18’inde (% 8.6) kronik karaciğer hastalığı için tanımlanabilir bir neden bulamamışlardır.⁽⁴⁷⁾

2.2.5. Obezite & HSK

Epidemiyolojik çalışmalara göre, obezite HSK için risk faktörüdür. Benzer çalışmaların sonucunda DM de majör risk faktörleri arasında yer almaktadır. DM ve obezite sıklıkla NASH ile beraberlik göstermektedir. Bu değişkenlerin beraberliğini net olarak açıklayan çalışma olmamasına rağmen, daha ileri dönemde NASH ve HSK'ya zemin hazırladıkları düşünülmektedir.

Yağlı matür hepatositlerin aşırı çoğalması ve kronik hasara reaktif gelişen progenitör oval hücrelerin kompansatuar hiperplazisi ile NASH ve sonuç olarak da hepatic fibrozis oluşmaktadır.⁽⁴⁸⁾ Kronik inflamasyonla ilişkili büyüme faktörleri, DM ve lipid peroksidasyonu ile sonuçlanan DNA mutasyonları, klonal büyüme ve HSK'ya progresyonda anlamlı rol oynamaktadır.

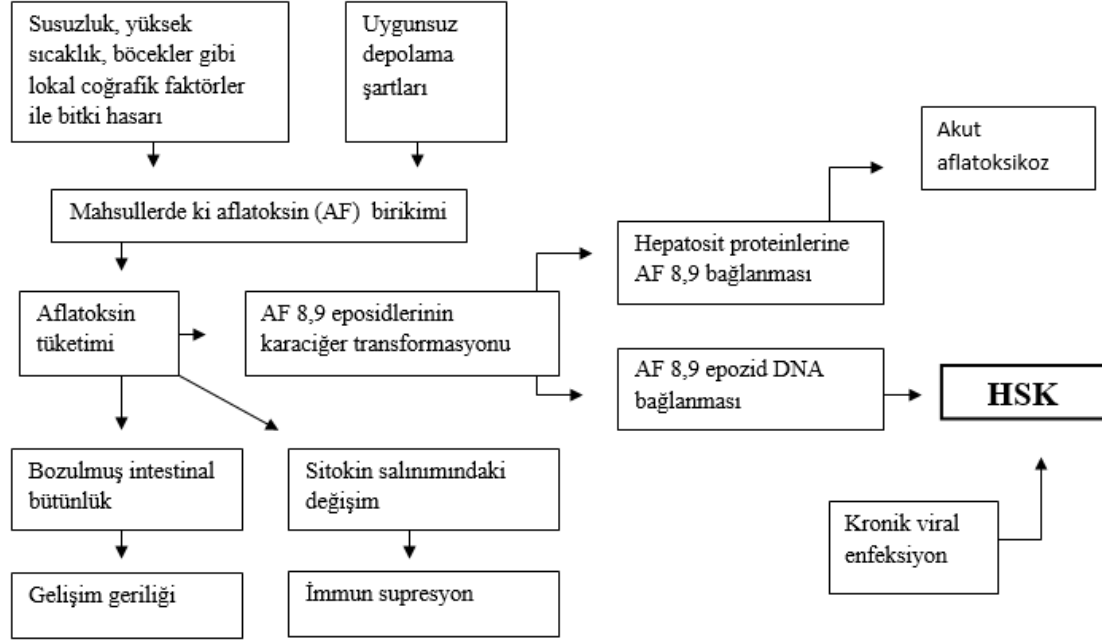
2.2.6. Diyabetes Mellitus & HSK

DM, hiperglisemi, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile karakterizedir. Meme, kolorektal, endometriyum, pankreas ve karaciğer gibi bazı kanser türlerinde risk artışına neden olmaktadır. Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), NASH gelişimi üzerinden kronik karaciğer hastalığı ve HSK için ileri sürülen bir risk faktörüdür. % 70 den fazla diyabetik vakada ultrasonografi (USG) ile NAYKH saptanmaktadır.⁽⁴⁹⁾ El-serag ve ark, 13 vaka kontrol ve 13 kohort çalışmasının dahil edildiği bir metaanalizde, diyabetin HSK'yı 2.5 kat artırdığını bulmuştur.⁽⁵⁰⁾ İsveç ve Danimarka'da yapılan iki geniş popülasyonlu kohort çalışmasında da, bu hipotezi destekleyen anlamlı veriler elde edilmiştir. 1997-1999 yılları arasında ABD'de hepatosellüler kanseri olan rastgele seçilmiş 823 emekli asker ve 3459 kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmalı retrospektif çalışma sonucuna göre HCV, HBV, hemakromatozis, alkolik siroz ve otoimmün hepatite göre istatistiksel anlamlılığı daha düşük olmakla beraber, diyabette de karaciğer kanseri gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir.⁽⁵¹⁾ HCV, HBV ve alkolik siroz gibi risk faktörlerinin varlığında, DM hepatosellüler kanser varlığını artırmaktadır.

2.2.7. Toksik Maddelere Maruziyet

Aflatoksin esas olarak yiyeceklerde bulunan *Aspergillus flavus* ve *Aspergillus parasiticus* mantarları tarafından üretilen bir mikotoksindir. Sıcak ve nemli ortamlarda özellikle mısır, yağlı tohum, baharatlar, yerfıstığı ve fındıklar üzerinde bulunmaktadır. Bunun yanı sıra aflatoksinle kontamine yiyecekleri tüketen hayvanların sütlerinden de aflatoksin M₁ salgılanmaktadır. Aflatoksinin yaklaşık 20 fungal metaboliti mevcuttur.

Bilinen dört majör aflatoksin; B₁, B₂, G₁ ve G₂ dir. Aflatoksin B1 (AFB1) doğada bilinen en potent karaciğer karsinojenidir. (Grafik 2.5)



Grafik 2.5. AFB ve HSK patogenezi

Aflatoksin, karaciğere spesifik P450 enzimi ile reaktif oksijen parçalarına (aflatoksin-8-9-epoksid) metabolize olmaktadır. Bu metabolitler proteinlere bağlanıp akut toksik (aflatoksikozis) etkiye yolaçabilirler. Sonuç olarak DNA lezyonlarına neden olarak HSK riskini artırabilirler. Kronik aflatoksin maruziyeti HSK oluşumunda belgelenmiştir. Kronik HBV enfeksiyonu olan hastalarda daha sık görülmektedir. HBV ile beraber aflatoksin maruziyeti, tek başına aflatoksin maruziyetine göre, HSK riskini 30 kat artırmaktadır. HBV ve aflatoksin beraberliği gelişmemiş ülkelerde sık görülmektedir. Bunun yanı sıra, kantitatif ilişkisi HBV kadar net ortaya konulmamasına rağmen, AFB1'in HCV ile sinerjistik etkisi saptanmıştır.⁽⁵²⁾

Fabrika işçilerinde, vinil klorit maruziyeti ile karaciğer anjiosarkomu arasında ilişki saptanırken, karaciğer tümörlerinin diğer histolojik formlarıyla ilişki saptanmamıştır. Boffetta ve ark. bir meta analizde kanser ilişkili mortalite ile mesleki vinil klorit maruziyeti arasında ilişki saptanmıştır.⁽⁵³⁾

2.2.8. Diğer Nedenler & HSK

Yapılan çalışmaların sonucunda, sigara ile HSK arasında olumlu ve olumsuz sonuçlar bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, sigaranın HSK gelişimindeki etkisinin zayıf ve değişken olduğu görülmektedir.

Karaciğer neoplazilerinde, oral kontraseptiflerin (OKS) rolü ile ilgili deneysel bulgular mevcuttur. Östrojen ve progesteron komponentlerinin verilmesi, hepatositlerde bulunan östrojen reseptörleri aracılığıyla hayvanlarda proliferasyonu artırarak karaciğer tümörünü uyarmaktadır.⁽⁵⁴⁾ OKS kullanan kadınlarda yapılan birçok çalışmada, karaciğer adenomu ve fokal nodüler displazi gibi benign seyirli lezyonların insidansında belirgin risk artışı saptanmıştır. HSK ve kolanjiyosellüler karsinom gibi malign seyir gösteren karaciğer tümörlerini inceleyen küçük vaka serilerinde, tümörlerin OKS ile ilişkisi gösterilmiştir.^(55,56)

Sınırlı popülasyonda yapılan çalışmalarda, herediter hemokromatozise (HH) yol açan HFE geninin homozigot mutasyonunda, HSK gelişimi için artmış risk belirlenmiş iken; heterozigot mutasyon varlığında, riskle ilgili herhangi bir veri saptanmamıştır. HH'e bağlı siroz vakalarında, HSK gelişiminde 20 ile 200 kat artış görülmektedir.

HSK etiyojisinde, alkol kullanımı ve aflatoksin kontaminasyonu dışında diyetin rolü açık değildir. Birçok epidemiyolojik çalışmada, kahve içimi ile (1-2 fincanla % 20 azalma ve 5 fincandan fazla alımda % 75 azalma) karaciğer enzim yüksekliği riskinde azalma arasında ilişkili bulunmuştur.⁽⁵⁷⁾ Ayrıca, kahve içimi, DM gelişimi ve insülin salınımında azalmaya neden olmaktadır.

3. TANI

Gelişmiş ülkelerde % 30 ile % 60 HSK vakasında erken tanı konulmaktadır. Tanı anında < 2 cm olan HSK'ların görülme oranı Japonya'da % 30 olarak belirtilmişken, Avrupa serilerinde bu oran % 5 civarındadır. Kritik içeriği olan nodüller, erken dönem HSK veya pre-neoplastik lezyonlardır. Displastik nodüller, üçte bir oranında malign fenotipe dönüşebildiği için, rutin görüntüleme yöntemleri ile takip edilmektedir. Erken tanı ile rezeksiyon, transplantasyon ve perkütanöz ablasyon gibi küratif tedavi seçenekleri tercih edilebilmektedir. Bu yüzden, bu tür lezyonları daha iyi gösteren araçlara ihtiyaç vardır. Diğer yandan yüksek rezolüsyonlu yöntemlerin kullanılması maliyet etkin yönetim planını olumsuz etkileyecektir.

3.1. Non-İnvaziv Tanı Yöntemleri

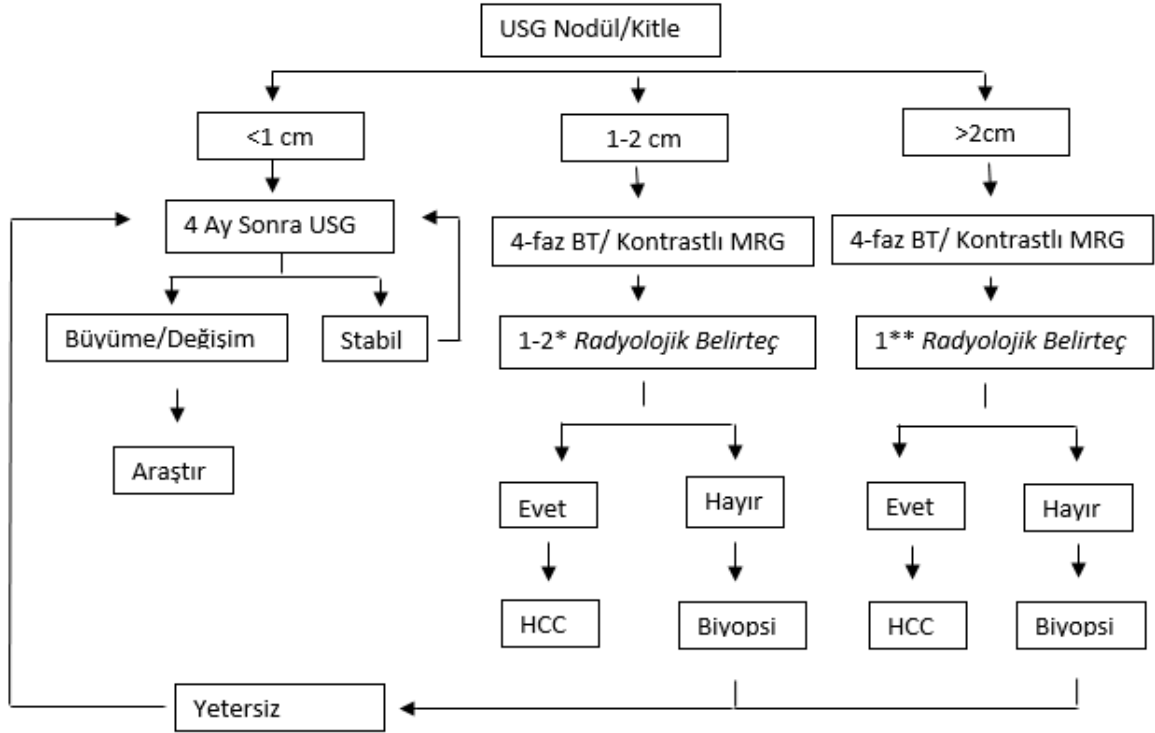
Küçük karaciğer nodüllerinin tanısı büyük önem taşımaktadır. Bu nodüllerin tanısında 2000 yılına kadar biyopsi kullanılmaktaydı. Ancak olası kanamalar, işlem sırasında gelişebilecek tümör ekimi gibi komplikasyonlar nedeniyle, bu uygulamalara bazı sınırlandırmalar getirilmiştir. Ayrıca, pre-neoplastik nodülün esas belirleyicisi olan stromal invazyonun net ayrımı, ehil patologlar tarafından bile yapılamayabilmektedir. Bu yüzden ilk defa 2001 yılında Barselona'da HSK otörleri, laboratuvar bulguları ve görüntüleme yöntemlerini birleştirip non-invaziv tanı yöntemlerini yayımlamışlardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT)'de arteriyel fazda kontrastlanma veya USG, HSK'nın erken tanısının temelini oluşturmaktadır. Sirotik hastalarda, 2 cm'den daha büyük nodüllerin herhangi iki görüntüleme yöntemi (BT, MRG, USG) ile görüntülenmesi veya bir radyolojik yöntem ile beraber alfa-fetoprotein (AFP) değerinin 400 ng/mL'nin üzerinde olması, tanı koydurmakta idi.

2005'de EASL ve AASLD kılavuzlarına göre, arteriyel fazda kontrast tutulumu ve geç / venöz fazda wash-out belirtisi gibi yeni *radyolojik belirteçler* kabul edildi. Yeni güncellenen AASLD klavuzuna göre 1-2 cm lik tümörlerde BT veya MRG da HSK *radyolojik belirteçlerin* varlığı tanıda yeterlidir. HSK risk grubundaki hastaların takibinde, USG çoğunlukla kabul edilmektedir. Ancak tanıda lezyon karakteristiğinin belirlenmesinde, MRG/BT görüntülerindeki *radyolojik belirteçlerin* varlığı veya seçilmiş vakalarda biyopsi esastır.⁽⁵⁸⁾ (Tablo 3.1)

3.2. AFP

Alfa-fetoprotein (AFP), HSK tanısında görüntüleme ile beraber kullanılmakta idi. Fakat bu belirteç, kronik aktif hepatit, akut viral hepatit ve alkolik hepatitte de orta derecede yükselmektedir. Bu durum karaciğer rejenerasyonunun derecesi ile ilgili gibi görünmektedir. Nadiren akciğer, mide, pankreas ve safra yolları gibi başka tümörlerin ürünü olarak da görülebilmektedir. AFP düzeyi, tümör boyutu ve derecesiyle ilişkilidir. 200 ng/mL'in üzerindeki değerler, HSK'yı düşündürür. 3 cm'den daha büyük kitlelerde AFP artış eğilimindedir. AFP artışıdaki ani ivmelenme, sıklıkla tümörün USG görünümündeki anlamlı değişim ile örtüşmektedir. 5 cm'den büyük kitlelerde, AFP değeri 1000 ng/mL ile 10000 ng/mL arasında görülebilmektedir. Bazı çalışmalarda, tümör boyutu, histolojisi ve serum AFP düzeyi arasında ilişkiler gösterilmiştir. Örneğin, tanı anındaki AFP seviyesi 10000 ng/mL üzerinde olan hastaların sağkalımı, AFP < 200 ng/mL olanlara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır.⁽⁵⁹⁾ Yüksek AFP düzeyinin, tümör differansiasyonu ile ilişkisi ise zayıf olarak saptanmıştır.

Tablo 3.1. HSK Takip Algoritması



* Bir veya iki uygun tetkikte radyolojik belirteç saptanması

** Bir tetkik de radyolojik belirteç saptanması

3.3. İnvaziv Tanı Yöntemleri

USG ile takip edilen 1-2 cm boyutundaki nodül veya kitlelerde, BT ve/veya MRG ile *radyolojik belirteçlerin* saptanmadığı durumlarda inaziv yöntemler kullanılır. Ayrıca 2 cm üzeri kitlelerde de radyoloji ile tanı konulamadığı zaman, doku karakteristiğini saptamak için invaziv yöntemler tercih edilmektedir.

Patolojik tanıda, tümör hücrelerinin düzeni normal hepatositlere benzediği için, kanser hücrelerinin çevre dokularla karşılaştırılması yapılmalıdır. Sonuç adenokarsinom olarak raporlanmaktadır. Uluslararası patoloji otoriteleri özellikle premalign displastik lezyonların tanısı için HSK tanı kriterlerini yayımlamışlardır

HSK için patolojik bulgular:

- Çevre dokulara göre bir veya iki kat fazla hücre artışı
- Çekirdek / sitoplazma oranında artış
- Düzensiz ince-trabeküler patern
- İntratümöral portal yollar
- Psödoglandüler patern
- Diffüz yağlı değişim (yağlı değişim erken dönem iyi differansiyelerde % 40'tan fazla görülür)
- Tümör boyutunun 3 cm üzerinde olması
- Kanlanmada artışı

Ek olarak immünohistokimyasal boyamalar da tanıda yardımcı olabilmektedir. HSK öncüsü olan yüksek dereceli displastik nodüller, Glypican-3 ile boyanmaktadır. Ayrıca progenitör hücreler, kolanjiokarsinom komponenti olan HSK ve biliyer kökenliler sitokeratin-19 ile boyanmakta fakat hematoksilen eozin ile boyanmamaktadırlar. İleri evre HSK ana damarlardan yeni gelişen dallarla beslendiği için, neovaskülarizasyon lokalizasyonlarında CD34 pozitifliği görülmektedir.

4. EVRELEME ve PROGNOZ

HSK evrelemesi, uygun tedavinin belirlenmesi ve survi için önemlidir. Tümör değerlendirilmesine (sayı, nodül boyutu, vasküler invazyon, ekstra hepatik yayılım) ek olarak, ileri dönem hastalarda kontrastlı MRG, helikal- BT, toraks BT ve kemik taraması da göz önünde tutulmalıdır. Karaciğer fonksiyonları Child Pugh skoru ile değerlendirilmektedir. (Tablo 4.1)

Özofagial varislerin varlığı ve/veya splenomegali (trombosit değeri $<100000/\mu\text{L}$) klinik olarak portal hipertansiyon varlığını göstermektedir. Ayrıca hepatik-venöz basınç gradientinin >10 mmHg olması portal hipertansiyonun en önemli göstergesidir. Ancak, invaziv olması dolayısıyla sık kullanılmamaktadır.

Tablo 4.1. Child Pugh Sınıflaması

Parametre	1 puan	2 puan	3 puan
Asit	Yok	Hafif	Şiddetli
Bilirubin	<2 mg/dl	2-3 mg/dl	>3 mg/dl
Albumin	>3.5 g/dl	2.8-3.5 g/dl	<2.6 g/dl
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Toplam puan 5- 6 arası ise Child A, 7-9 arası Child B ve 10-15 arası ise Child C olarak değerlendirilmektedir

Klinik pratikte, Karaciğer Kanseri İtalyan Programı (CLIP), Barselona Klinik Evreleme Sistemi (BCLC) (Tablo 4.2), Fransız Evreleme Sistemi (GETCH) ve Japon (Tokyo) Evreleme sistemleri gibi çeşitli klinik sınıflandırmalar kullanılmaktadır. pTNM evreleme sistemi ise patoloji raporlarında esas alınmaktadır.⁽⁶⁰⁾ Bu evreleme sistemlerini karşılaştıran retrospektif çalışmalar bulunmaktadır. Her sistemin kendi içinde avantaj ve eksiklikleri mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen veriler ile herhangi bir uzlaşma sağlanamamış olsa da, Avrupa ve Amerika'da Barselona Klinik Evreleme Sistemi standart olarak kullanılmaktadır.⁽⁶¹⁾

Tablo 4.2. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evrelemesi

Evre	PST	Tümör Boyutu	Karaciğer Fonksiyonu
Evre 0: Erken HSK	0	Tek ve <2 cm	Child Pugh A
Evre A: Erken HSK	0	3 tümör veya tek < 3cm	Child Pugh A-B
Evre B: Orta HSK	0	Yaygın multinodüler	Child Pugh A-B
Evre C: İleri HSK	1-2	Vasküler invazyon veya Ekstahepatik yayılım	Child Pugh A-B
Evre D: Son Dönem HSK	3-4	Hepsi	Child Pugh C

PST / ECOG: Performans status test: 0: asemptomatik; 1:septomatik-ayakta; 2:septomatik-% 50'den az yatakta; 3:septomatik- % 50'den fazla yatakta; 4: yatağa bağımlı. PHT: portal hipertansiyon, Bilb: bilirübin

Sirozu olan vakalarda, HSK evrelemesi ve tedavi modalitelerinin değerlendirmesinde BCLC sıklıkla kullanılan bir evreleme sistemidir. Evre 0 ve A gibi erken dönem HSK'da küratif tedavi sağlanabilmektedir. Evre B veya C hastalarda ablatif tedaviler fayda sağlayabilmektedir. Evre D'de ise tedavi şansı ve yaşam beklentisi çok düşük olmaktadır. Tedavi uygulanmaksızın ortalama sağkalım, evre 0 ve A da >36 ay, evre B de 16 ay, evre C de 4-8 ay ve evre D için ise 4 aydan daha azdır. (Tablo 4.3)

Tablo 4.3. Barselona Evrelerine Göre Medyan Sağkalım ve Tedavi ile Beklenen 5 Yıllık Sağkalım Oranları

Evre	Medyan sağkalım	Tedavi ile prognoz
Evre 0 (çok erken evre)	>36 ay	5 yıllık GSO % 70-90 (KC Tx, ablasyon, rezeksiyon)
Evre-A (erken evre)	36 ay	5 yıllık GSO % 50-70 (KC Tx, ablasyon, rezeksiyon)
Evre-B (ara evre)	16 ay	20 ay medyan sağkalım (TAKE)
Evre-C (ileri evre)	4-8 ay	6- 11 ay medyan sağkalım (sorafenib)
Evre-D (son evre)	< 4 ay	

GSO: Genel sağkalım oranı. KC Tx: karaciğer transplantasyonu
TACE: Trans arteriyel kemoembolizasyon

5. TEDAVİ

Hepatosellüler kanser için tedavi seçenekleri, potansiyel olarak küratif tedaviler, palyatif ve sistemik tedaviler olmak üzere başlıca 3 kategoride incelenmektedir. Küratif tedaviler, cerrahi ve lokal ablatif tedaviler olmak üzere ikiye ayrılır.

Cerrahi tedaviler arasında rezeksiyon ve karaciğer nakli yer almaktadır. Cerrahi rezeksiyon küratif bir yöntem olmasına rağmen, siroz, PHT, yaygın veya çoklu lezyonların varlığı, hastaların % 90'ında rezeksiyona engel olmaktadır. Diğer yandan karaciğer transplantasyonu hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde hem de HSK tedavisinde kür sağlayıcı bir tedavidir. Cerrahi girişime uygun olmayan hastalarda lokal ablatif tedaviler gündeme gelmektedir. Bunlar perkütan alkol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RF), transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve radyoembolizasyondan oluşmaktadır. Bu yöntemler, küçük solid lezyonlara etkili olabilmektedir. Sistemik tedaviler ise kemoterapi, hedefe yönelik moleküler tedaviler ve hormonal tedavilerden oluşmaktadır. Ekstrahepatik yayılım varlığında, cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda sistemik kemoterapiler kullanılmaktadır. Potansiyel küratif tedaviler ile 5 yıllık sağkalım oranları % 75'dir.⁽⁶²⁾ Ancak hastaların çoğunluğu, buldukları ileri evrelerden ötürü semptomatik ve palyatif tedaviler alabilmektedirler.

HSK tedavi seçenekleri

- Kitle rezeksiyonu
- Karaciğer transplantasyonu
- Ablatif uygulamalar (perkutan etanol enjeksiyonu (PEE), radyofrekans ablasyon (RF), kryoablasyon)
- Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)
- Sistemik ajanlar (tamoksifen, doksorubusin, interferon, oktreotit, antiandrojen, sorafenib); sınırlı yararları mevcut
- Selektif internal radyoterapi (SIRT; Yttrium90, Iyot 131 gibi radyoaktif ajanlarla intraarterial mikroskobik yakma işlemi)

5.1. Cerrahi Tedavi

Batı ülkelerinde % 95, uzakdoğu Asya ülkelerinde ise % 60 hasta tanı anında sirotiktir. Buna rağmen, potansiyel olarak küratif tedavi seçeneği olan parsiyel hepatektomi, işlevsel karaciğer rezervi yeterli olan tüm HSK hastalarında optimal tedavi seçeneğidir. Bu tip vakalara işlem planlanır iken post-operatif karaciğer yetmezliği riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Sirotik hastaların cerrahi tedavi için seçilmesinde kullanılan Child-Pugh evreleme sisteminin karaciğer rezervini tam olarak göstermediği kabul edilmiştir. Child-Pugh evresinden bağımsız olarak, serum bilirubin düzeyinin normal ve portal ven basıncının 10 mmHg değerinin altında olmasının, post-operatif karaciğer yetmezliği riskinin tahmini açısından en değerli yol gösterici parametreler olduklarına karar verilmiştir. Bunun dışında, sağ lob rezeksiyonunun sol loba göre post-operatif yetmezlik açısından daha riskli olduğu bulunmuştur. Birçok cerrah tarafından, 5 cm'i geçmeyen tümörler rezeksiyon için uygun görülürse, rezeksiyon adayı hastaların seçimi için tümör boyutu ile ilgili belirli bir kural yoktur. Sirotik olmayan ve sirotik olup rezeksiyon sonrası dekompanzasyon gelişmeyen hastalarda 5 yıllık sağkalım yaklaşık olarak % 70 ve üzerindeyken, dekompanzasyon evresine giren sirotik hastalarda bu değer % 50'nin altında kalmaktadır.⁽⁶³⁾

Karaciğer transplantasyonu, HSK'da diğer bir küratif tedavi seçeneği olması nedeniyle oldukça önemlidir. İleri evre karaciğer hastalığı olup, karaciğer rezervi yönünden rezeksiyona uygun olmayan hastalar için de uygun bir tedavi yöntemidir. Ekstrahepatik metastaz ve makrovasküler invazyon olmaması durumunda, tek ve 5 cm'in altında kitlesi olan veya 3 ayrı lezyonu olup her birinin çapı 3 cm'i geçmeyen hastalarda karaciğer transplantasyonu yapılabilir. Milan kriterleri (Tablo 5.1) adı altında değerlendirilen bu bulgular varlığında yapılan karaciğer nakillerinde, % 70-75 oranında 5 yıllık sağkalım elde edildiği belirtilmiştir.

Tablo 5.1. Milan Kriterleri

-
1. Tek kitle, boyut 5 cm veya <5 cm
 2. Her birinin boyutu 3 cm veya <3 cm olacak şekilde 3 veya daha az sayıda kitle
 3. Makrovasküler invazyon olmaması
-

Haberal ve ark. tarafından 2003 ve 2006 tarihleri arasında tümör boyutu ve sayısından bağımsız olarak, sadece major damar invazyonu ve ekstrahepatik yayılım

olmaması gibi genişletilmiş kriterler (Tablo 5.2) ile 26 hastaya karaciğer transplantasyonu uygulanmış ve ortanca 16.5 ay takip süresince %100 sağkalım oranına ulaşılmıştır.⁽⁶⁴⁾ Bu kriterlere göre, transplantasyon kararını tümörün çapı ve nodüllerin sayısı etkilememektedir. HSK tesbit edilen ve ileri dönem karaciğer yetmezliğinde ortaya çıkan asit, ensefalopati, varis kanaması gibi komplikasyonların kontrol altına alınmadığı durumlarda karaciğer tansplantasyonunun yarar sağladığı görülmüştür.⁽⁶⁴⁾

Tablo 5.2. HSK'de Karaciğer Transplantasyonu İçin Genişletilmiş Kriterler

-
1. Karaciğer rezeksiyonuna uygun olmaması
 2. Makrovasküler invazyon saptanmaması
 3. Tümörün boyutundan ve sayısından bağımsız olarak ekstrahepatik (abdominal organlarda, çevresel lenf nodlarında, akciğer ve kemik) metastaz olmaması
 4. Tümör hücresi içeren asiti olmaması
-

Karaciğer transplantasyonu HSK'da küratif olabilecek tek tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Ancak verici yetersizliği, hastalık progresyonu ve tedavisiz geçirilen dönemde sağkalımın kısılması transplant uygulanmasını güçleştirmektedir.

5.2. Lokal Ablatif Tedaviler

Karaciğer içinde sınırlı ve genelde 5 cm'den küçük kitlelerde veya karaciğer rezervi nedeniyle rezeksiyon yapılamayan hastalarda lokal ablatif tedaviler tercih edilmektedir. Ablatif tedaviler, temel olarak kimyasal ve termal ablasyon olarak ikiye ayrılır. Kimyasal ablasyonda etanol ve asetik asit, termal ablasyonda ise radyofrekans, mikrodalga, lazer ve kriyoablasyon uygulanmaktadır.

5.2.1. Transarteriel Kemoembolizasyon

Normal karaciğer dokusu kanlanmasının % 25'ini hepatik arterden, % 75'ini ise portal venden almaktadır. Erken evre HSK, benzer olarak portal venden beslenmekteyken, ileri evrelerde neo-vaskülarizasyon ile beslenmenin % 90'ı hepatik arterden sağlanır. Bu arterin tıkanması ile tümör içinde nekroz oluşturma işlemi transarteriyel embolizasyon (TAE) adını almaktadır. Kemotöröpatik ilaç olarak sıklıkla doksorubisin, sisplatin ya da mitomisin C kullanılmaktadır. Bu işlem sırasında arter içine kemoterapotik ilaç ile birlikte, bu ilacın emilimini ve tümör hücrelerine olan etkinliğini artıran lipiodol gibi bir yardımcı

maddenin verilmesi halinde, uygulanan prosedür TAKE (transarteriel kemoembolizasyon) adını alır. 5 cm'den büyük ve çok odaklı, ekstra hepatik yayılım göstermeyen ve küratif tedavilerin mümkün olmadığı kitleler için en uygun tedavidir.

Hastaların % 2'den daha düşük bir kesiminde tedaviye tam cevap alınırken, büyük bir kısmında ise beslenmesi azaltılan tümör dokusu zaman içinde kan akımını tekrar kazanır ve büyümeye devam eder. Ancak işlem sonrası büyüme daha yavaş olur ve beklenen yaşam süresi hastaların % 20-60'lık bir kesiminde kesin olarak uzar. TAE/TAKE, biliyer obstrüksiyon, ensefalopati ve portal ven trombozu gibi durumlarda kontrendikedir. Bu yöntemde işlem sonrasında karın ağrısı, ateş yüksekliği, halsizlik, bulantı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bunların dışında gastrik ve duodenal ülserler gelişebilir. Karaciğer rezervi iyi olan, damar invazyonu ve metastazı olmayan hastalarda işlem başarıyla uygulanır. Karaciğer rezervi uygun olmayan hastalarda, karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendrom görülebilir.

5.2.2. Perkütan Alkol Enjeksiyonu

Perkütan alkol enjeksiyonu (PAE) ile tomografi veya ultrason eşliğinde tümör içine % 95'lik alkol enjeksiyonu yapılmaktadır. Bu işlem tümörde koagülasyon nekrozuna neden olmaktadır. İşlem, hepatik rezervi uygun olan, 2 cm'den küçük, hepatik kubbeden uzak yerleşimli solid tümörü olan vakalara yapılabilmektedir ve başarı oranı % 90 civarındadır. 3'cm'den büyük lezyonlarda bu oran % 50'ye kadar düşmektedir. PAE'nın avantajı, uygulamasının kolay ve maliyetinin ucuz olmasıdır. Üç yıllık sağkalım Child-Pugh evre-A sirozlu hastalarda % 79 iken, Child-Pugh evre-C sirozu olanlarda ise % 12'dir. Alkol enjeksiyonunun komplikasyonları ise abse, karaciğer fonksiyon testlerinde artma, periton içine kanama, hidrotoraks, bilioma ve kolanjittir.

Tablo 5.3. AASLD'ye Göre BCLC Evrelerinde Önerilen Tedaviler ve Kontraendikasyonları

	BCLC-0/A	BCLC-B	BCLC-C	BCLC-D
Tedavi Modaliteleri	Rezeksiyon	TAKE	TAKE	Semptomatik tedavi
	Transplantasyon		Sistemik Kemoterapi	
	RF			
Kontra-endikasyonlar	Rezeksiyon için: Multiple nodül, portal hipertansiyon, bilirubin yüksekliği	Child-Pugh skoru B ve ilerisinde olan hastalarda	Child Pugh skoru B olan birkaç seçilmiş olgu dışında	
	Transplantasyon için: Seçilmiş olgular dışında			
	RF için: Assit varlığı			

* TAKE: Transarteriel kemoembolizasyon, RF: Radyofrekans ablasyon

5.2.3. Radyofrekans Ablasyon

RF (radyofrekans ablasyon), düşük voltajlı alternatif elektrik akımı ile dokunun ısıtılması ve hücrelerin öldürülmesini hedefleyen bir çeşit termal ablasyon yöntemidir. Perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi olarak uygulanabilir. Bu işlem ile 2 cm'e kadar olan tümörlerde % 85'lik tam yanıt oranı sağlanabilmektedir. 4'cm den küçük solid lezyonu olan vakalarda RF ile PAE karşılaştırıldığında, toplam ve hastalısız sağkalım oranlarının RF'da daha iyi olduğu görülmüştür. RF günümüzde PAE 'nun yerini almıştır. Livraghi ve ark. 3 cm üstü 126 lezyonda RF uygulamış ve % 47.6 oranında tam nekroz sağlayabilmişlerdir.⁽⁶⁵⁾ Tam nekroz 3-5 cm infiltrasyonsuz HSK için % 71 iken, 5 cm üstünde yalnızca % 25 olarak bulunmuştur.⁽⁶⁶⁾ Büyük tümör, Child C siroz, portal ven trombozu ve aktif enfeksiyon RF için kontrendikasyonlardır.

5.3. Sistemik Kemoterapi

Hepatosellüler karsinomu olan hastalarda siroz varlığı nedeniyle uygulanan ilaçların farmakokinetiği değişmektedir. Sitopeni gibi yan etkilerin gelişmesi nedeniyle kemoterapinin kısıtlı kullanımı mevcuttur. Ayrıca verilen sistemik tedavinin hastalık üzerinde etkinliği ve etki süresi sınırlıdır.

5.3.1. Monoterapiler

Tek ajan doksorubisin ileri evre hepatosellüler karsinoma için en çok çalışma yapılan kemoterapi ajanıdır. Düşük dozlarda yanıt oranlarının daha az olduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁷⁾ Sınırlı sayıda faz 3 çalışmada, tek ajan doksorubisin tedavisinin, oksaliplatin içermeyen 5- Florourasil temelli rejimlere ve tek ajan etoposide göre daha yüksek yanıt oranına sahip olduğu, ancak sağkalım farkı olmadığı saptanmıştır.^(68,69)

5 -Florourasilin tek ajan olarak kullanımında, yanıt oranları düşük olsa da geniş antineoplastik etkinliğe ve kabul edilebilir yan etki profiline sahip olduğu bilinmektedir. Karaciğerden metabolize edilse de, karaciğer fonksiyon bozukluğu ya da sarılık durumlarında uygun dozlarda kullanılabilir. Lökovorin ile birlikte kullanımında yanıt oranı yükselmektedir.⁽⁷⁰⁾

5.3.2. Kombinasyon Tedaviler

Sisplatin temelli kombinasyon rejimlerinin, diğer rejimlere göre daha yüksek yanıt oranı sağladıkları bilinmektedir. Ancak sağkalım farkı net değildir. Sisplatin ve doksorubisin kombinasyon rejiminde yanıt oranları iki ayrı çalışmada % 18 ve % 49 olarak

tespit edilmiştir⁽⁷¹⁾ Lipozomal doksorubisin, gemsitabin, mitoksantron, infüzyonel 5-flourourasil ile beraber sisplatinin kullandığı kombinasyon tedavilerinin yanıt oranları benzerlik göstermektedir.^(72,73)

Oksaliplatinin, gemsitabin ya da floropirimidinler ile olan kombinasyonları ileri evre HSK tedavisinde etkilidir. Daha önce tedavi almamış ileri evre HSK'sı olan sirotik 32 hastanın katıldığı faz 2 çalışmada, gemsitabin (1000 mg/m²) ile oksaliplatin (100 mg/m²) kombinasyonunun, alkolik olmayan sirotik hastalarda, alkolik sirozu olanlara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir.

Oksaliplatinin, fluorourasil ve lökovorinin yer aldığı FOLFOX rejimi, HSK'nın sistemik tedavisinde en sık kullanılan rejimlerdenidir. İleri evre veya metastatik HSK tanılı 371 hastanın katıldığı, FOLFOX rejimi ile tek ajan doksorubisin kemoterapisini karşılaştıran bir çalışmada, ortalama sağkalım FOLFOX kolunda 6.4 ay iken diğer kolda 4.9 ay olarak tesbit edilmiştir.⁽⁷⁴⁾

İnterferon alfa (IFN- α), HSK'nın da yer aldığı çeşitli tümörler ile yapılan prelinik çalışmalarda, etkinliği gösterilmiş immünomodülatör bir sitokindir. Çin'de 75 hastanın katıldığı bir çalışmada, IFN- α monoterapisinin tek ajan doksorubisinden daha etkili ve daha tolere edilebilir bir rejim olduğu sonucuna varılmıştır.⁽⁷⁵⁾

İleri evre HSK tedavisinde sistemik tedavi olarak kemoterapinin yeri sınırlıdır. Ancak girişimsel tedaviler için performansı yeterli olmayan veya bu tedaviler sırasında ilerleyici hastalığı olanlarda tercih edilmektedir. Sistemik kemoterapilerin uygulandığı durumlarda viral hepatit replikasyonu ortaya çıkabileceği için antiviral tedaviler kesilmemelidir.

5.3.3. Moleküler Hedefe Yönelik Tedaviler

Hedefe yönelik moleküler tedaviler ile ilgili bilgiler HSK tedavisinde ön planda yer almaktadır. HSK'lar yüksek dereceli vasküler tümörler olup, yüksek düzeyde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF) salgıladığı bilinmektedir. Ayrıca büyüme, transformasyon ve apoptozis gibi birçok hücrel fonksiyonu düzenleyen bir sinyal mekanizması olan Raf/MAP kinaz/ ERK kinaz yolağının da HSK patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir.⁽⁷⁶⁾ Bu yolların blokajına veya düzenlenmesine yönelik tedaviler gündeme gelmektedir.

Sorafenib, Raf kinaz ve VEGF reseptörünü baskılayan oral bir tirozin kinaz inhibitörüdür. İleri evre (BCLC-C) ve iyi korunmuş karaciğer fonksiyonlarına sahip HSK'lı hastalar ile BCLC evre B olup TAKE sonrasında progresyon gelişen hastalarda,

sorafenib, ESMO tarafından standart sistemik tedavi olarak kabul edilmiştir. (1 A düzeyi öneri)

Sorafenib kullanmakta iken progrese olan ya da tolere edemeyen hastalarda en iyi seçenek destek tedavi ile hastaların izlenmesi veya hastaların yeni klinik çalışmalara dahil edilmesidir. Diğer VEGF monoklonal antikorlarından olan bevasizumab ve sunitinib için yanıtlar yetersiz olarak bulunmuştur. GEMOX protokolüne setuksimab eklenmesi ile yapılan bir çalışmada, 8 hastada parsiyel cevap ve hastaların % 65'inde hastalık kontrolü elde edilmiştir.⁽⁷⁷⁾

Tüm VEGF monoklonal antikorlarında, hipertansiyon, renal toksisite, arteriyel tromboemboli, kanama, kardiyotoksisite, tiroid fonksiyon bozukluğu, el ve ayakta cilt reaksiyonları, kaşıntı, alopesi, yara iyileşmesi ile ilgili sorunlar, hepatotoksisite, toksik veya metabolik ensefalopati ve kas kaybı görülebilir. Sorafenib kullanımında, ölümcül karaciğer toksisitesi de bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi süresince karaciğer fonksiyon testleri düzenli olarak takip edilmelidir.

5.3.4. Hormonal Tedavi

Hepatosellüler karsinomlu hastaların 1/3 ünde östrojen reseptör pozitifliği saptanması nedeniyle, tamoksifen, megestrol asetat, oktreotid ve lanreotid gibi anti hormonal tedaviler HSK tedavisinde çeşitli çalışmalarda yer bulmuşlardır. Ancak bunların sağkalım süresine etkisinin olmadığı tesbit edilmiş olup, öncelikli olarak tercih edilmemektedirler.⁽⁷⁸⁾

6. GEREÇ ve YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi (BÜTF) Adana Uygulama ve Araştırma Merkezi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı'nda Haziran 1998 – Ocak 2015 tarihleri arasında HSK nedeniyle takip ve tedavi edilen hastalara uygulanan tedaviler, bu tedavilerin sağkalıma etkisi ve maliyet analizini inceleyen retrospektif-prospektif bir çalışma hazırlandı. Çalışma uygunluğu için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'ndan 11 Haziran 2014 tarihinde KA14/177 numarasıyla onay alındı. Belirlenen tarihler arasında Dünya Sağlık Örgütü'nün belirlediği ICD-10 sınıflama ölçütüne göre C22.0-Hepatosellüler Karsinom kodu ile takip edilen tüm hastaların verileri tarandı. Taranan hastalar uygunluk ve dışlanma kriterlerine göre değerlendirildi.

Çalışmaya Uygunluk Kriterleri:

2010-2015 yılları arasında tanı alan hastalarda (AASLD-2010 klavuzu referans alındı);

- AFP tanı kriterlerine dahil edilmeden sadece MRG veya BT görüntüleme yönteminde tipik radyolojik belirteç olması
- Patolojik tanı

1998-2010 yılları arasında tanı alan hastalarda (AASLD-2005 klavuzu referans alındı);

- MRG, BT veya USG den iki farklı görüntüleme yönteminde HSK için radyolojik belirteçlerin varlığı
- MRG veya BT görüntülerinde radyolojik belirteç varlığı ve AFP > 400 ng/mL
- Patolojik tanı varlığı

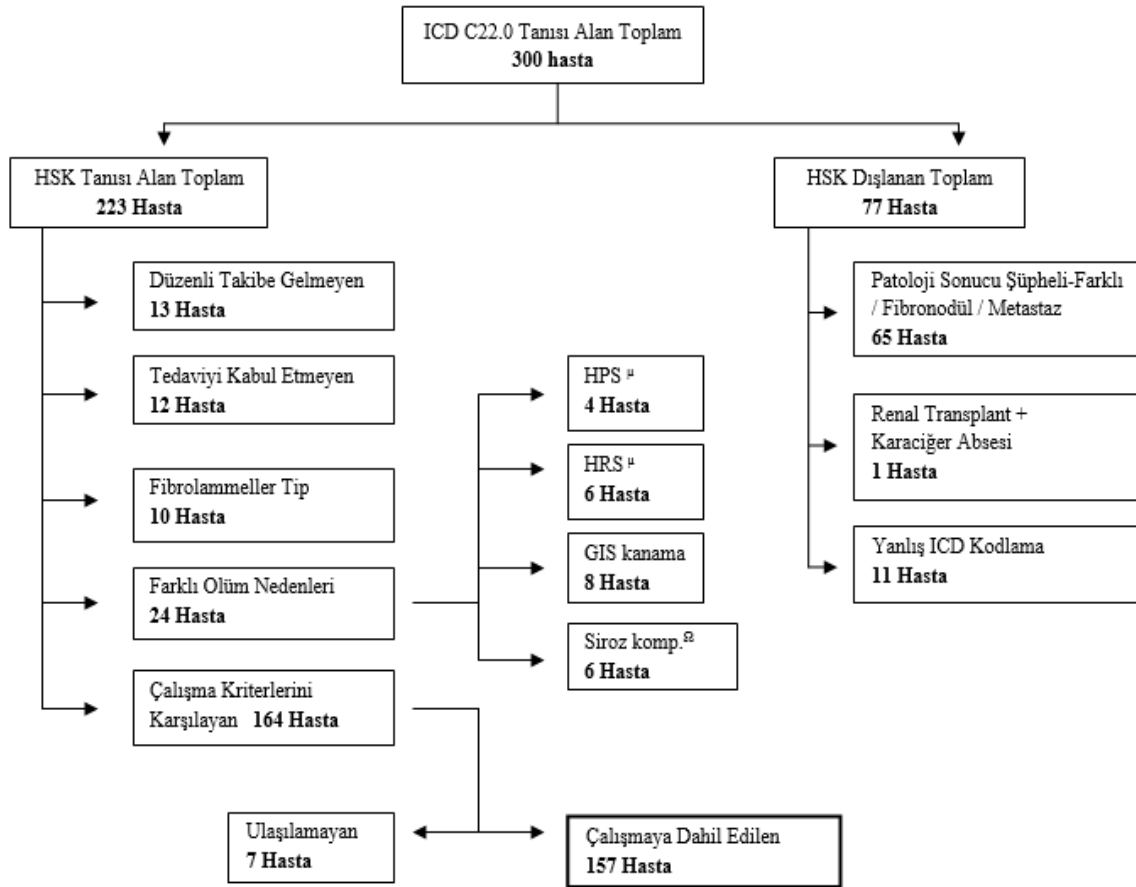
Çalışmaya bu kriterler doğrultusunda HSK tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalar dahil edildi. Etiyoloji, klinik bulgular, biyokimyasal değerler, radyolojik görüntülemeler, patolojik bulgular ve ölüm nedenleri hasta dosyası, Nucleus hasta kayıt sistemi ve Sağlık Bakanlığı MERNİS üzerinden araştırıldı.

Dışlanma Kriterleri

- 1) HSK dışında vücudun başka yerinde ikinci malignensi bulunması
- 2) Fibrolammeller tip karaciğer tümörü
- 3) Şüpheli patoloji

- 4) Karaciğerin diğer primer ve sekonder (metastaz) tümörleri
- 5) Renal transplantasyon gibi ciddi immunsupresyon altındaki hastalar
- 6) HSK tanısı sonrası siroz komplikasyonları (peritonit, ensefalopati, HPS, HRS, varis kanaması gibi) nedeniyle vefat eden hastalar
- 7) Düzenli takibe gelmeyen HSK hastaları
- 8) HSK tanısı sonrası dış merkezde takip edilen hastalar

Tarama sonucunda 300 hasta belirlendi. 136 hasta dışlama kriterleri ile çalışmadan çıkarıldı. Kalan 164 hastadan, 7 kişi telefonla ulaşılamadığı için çalışma dışı bırakıldı. Toplam 157 hasta çalışmaya dahil edildi. (Şekil 6.1)



^μ HPS: Hepato-Pulmoner Sendrom, HRS: Hepato-Renal Sendrom
^Ω Siroz Komp: Siroz komplikasyonları (ensefalopati, peritonit, anazarka ödem vs.)

Şekil 6.1. Çalışmaya dahil edilen hastalar

Çalışmaya alınan HSK tanılı hastaların demografik özellikleri kaydedildi. Hastaların, kronik karaciğer hastalığı tanı tarihi, etiyolojisi, tanı şekli, varsa karaciğer biyopsi sonuçları, Child Pugh skoru ve BCLC evresi veri tabanından alındı. Hastalara

uygulanan tedavi şekli, tedavi öncesi ve tedavi sonundaki AFP değerleri, Child Pugh skoru ve BCLC evresi ile birlikte tedaviye yanıtı, prognostik özellikleri belirlendi. Hastalara uygulanan girişimsel tedavilere ve sistemik tedavilere sağlık uygulama tebliğinin belirlediği tutarlar doğrultusunda genel maliyet hesabı yapıldı. Hastane sisteminden ve MERNIS sisteminden kimlik numaraları ile ölüm tarihleri belirlendi. Sağ olan hastalara sistemde kayıtlı telefon numaraları ile ulaşıldı ve sağlık durumları hakkında bilgi alındı.

6.1. Maliyet Analizi

Toplam 157 hastanın dosya ve sistem bilgilerinden uygulanan tedaviler kaydedildi. Maliyet analizi yapılırken, tedavi seçenekleri lokal ablatif tedaviler, sistemik tedaviler ve cerrahi tedaviler olarak ayrıldı. Semptomatik tedavi olarak da adlandırılan palyatif tedaviler analize dahil edilmedi. Tedavilerin maliyetinde hasta ödemesi ve kurum ödemesi olarak toplam fiyat değerleri TL cinsinden hesaplandı. Lokal ablatif tedaviler kaç defa yapıldığı, sistemik kemoterapiler de kür sayısı ile orantılı olarak hesaplandı. Toplam (paket) fiyat uygulanan cerrahi prosedürler bu fiyatlama üzerinden hesaplandı.

6.2. İstatistiksel Metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 17.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ise ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test ya da Fisher test istatistiği kullanıldı. Exitus grubu ile sürekli ölçümlerin karşılaştırılmasında dağılımlar kontrol edildi, değişkenler parametrik dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Genel sağkalım eğrileri ve mortaliteye göre sağkalım analizlerinde Kaplan Meier analizi –log-rank testi kullanılmıştır. Sağkalım analiz sonuçlarından yola çıkarak genel sağkalım süresine göre mortaliteyi etkileyen risk faktörleri Cox Regresyon Analizi ile test edilmiştir. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

7. BULGULAR

Başkent Üniversitesi Adana Uygulama Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Gastroentoloji Bölümünde retrospektif-prospektif olarak yürütülen bu çalışmada hasta uygunluk kriterleri doğrultusunda Haziran 1998 - Ocak 2015 yılları arasında HSK tanısı alan toplam 157 hasta dahil edildi.

7.1. Hastaların Genel Özellikleri

Hastaların 130'u erkek, 27'si kadın idi. Tanı anındaki yaş ortalaması 62.2 ± 11.4 yıl idi. Diyabet öyküsü 157 hastanın, % 33.1'inde saptandı. Hastaların % 11.4'u (n:18) ayaktan, % 54.8'i (n:86) yatarak tedavi aldı. Hastaların % 33.8'i (n:53) ise tedavi almadı. Çalışmaya dahil edilen hastalarda, ortalama maliyet 7722.5 ± 1946.5 TL olarak saptandı.

Kronik karaciğer hastalığı etiyojisi, hastaların % 57.3'ünde (n:90) HBV (2 hastada HBV ve HDV birlikteliği), % 26.1'inde (n:41) HCV, % 3.8'inde (n:6) NASH, % 4.5'inde (n:7) alkol ve % 11.5'inde (n:18) kriptojenik olarak saptandı. (Tablo 7.1) Etiyolojik gruplar arasında, yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hasta sayısının dengeli olmamasından dolayı, diğer değişkenler ile etiyojisi grupları arasındaki farklılığa bakılamadı.

Tablo 7.1. Hastaların Etiyoloji Gruplarına Göre Demografik Özellikleri

	HBV	HCV	NASH	Etilik	Kriptojenik
n	90	41	6	7	18
Yaş* (yıl)	61(27-78)	66 (43-86)	61(59-74)	56(51-77)	62(16-85)
Cinsiyet (E/K)	81/9	25/16	5/1	7/0	16/2

*Ortalama (En düşük- En yüksek)

Tanıda kullanılan yöntemler, biyopsi sonuçları ve kitle boyutları tablo 7.2'de özetlenmiştir. Hastaların ortanca kitle boyutunun 4 (0.5-28.0) cm olduğu saptandı. Kitle sayısına göre hastaların dağılımı incelendiğinde; % 24'ünde (38) çoklu (≥ 3), % 10.2'inde (n:16) 3 adet, % 19.1'inde (n:30) 2 adet ve % 46.5'ünde (n:73) tek kitle saptandı.

Tablo 7.2. Kitle Sayısı, Tanı Yöntemi ve Biyopsi Sonuç Dağılımı

		n	%
Tanı Şekli	Radyoloji ve AFP	34	21.7
	Biyopsi	123	78.3
Biyopsi Sonucu	Diferensiye	26	16.6
	Az Diferensiye	4	2.5
	Clear	3	1.9
	Dış merkez*	33	21.0
	Malign Ep.	17	10.8
	Orta Diferensiye	6	3.8
	İyi Diferensiye	17	10.8
	Ayrım yok**	17	10.8
Kitle Sayısı	1	73	46.5
	2	30	19.1
	3	16	10.2
	Çoklu (>3)	38	24.2

* Dış merkez patoloji sonucu

** Patoloji raporunda differansiasyon ayrımı yapılmamış.

Tedavi öncesinde hastaların CPT ve BCLC evrelemeleri Tablo 7.3'de gösterilmiştir. Tedavi öncesinde hastaların % 39.5'i (n:62) CPT evre A idi. Vakaların çoğu ileri yaşta ve düşük performans skoruna sahip olduğu için, hastaların % 33.8'ü (n:53) tedavi öncesinde BCLC D evresinde yer almıştır.

Tablo 7.3. Hastaların Tedavi Öncesi CPT ve BCLC Evrelemeleri

Tedavi öncesi		n	%
CPT	A	62	39.5
	B	52	33.1
	C	43	27.4
BCLC	0	1	0.5
	A	16	10.2
	B	47	29.9
	C	40	25.5
	D	53	33.8

Kitle sayısı ile tanı anındaki Child-Pugh skoru değerlendirildiğinde, kitle sayısının Child Pugh skorunu istatistik olarak anlamlı şekilde etkilemediği saptandı. (p=0.279) (Tablo 7.4)

Tablo 7.4. Child-Pugh Skoru ile Kitle Sayısının Karşılaştırması

Kitle sayısı	CHILD-PUGH A		CHILD-PUGH B		CHILD-PUGH C	
	n	%	n	%	n	%
1	31	50.0	20	38.5	22	51.2
2	10	16.1	13	25.0	7	16.3
3	7	11.3	8	15.4	1	2.3
Çoklu	14	22.6	11	21.2	13	30.2

(p=0,279)

Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası Child-Pugh Skorları değerlendirildi. Tedavi öncesinde hastaların % 39.5'i Child A , % 33.1'i Child B ve % 27.4'ü Child C iken; tedavi sonrasında hastaların % 82.8 inin evresinin Child C olarak değiştiği saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası arasında Child-Pugh evresindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (p=0.0001) (Tablo 7.5)

Tablo7.5. Tedavi Öncesi ve Sonrası Child-Pugh Skoru

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P
	n	%	n	%	
Child-Pugh A	62	39.5	6	3.8	0.0001
Child- Pugh B	52	33.1	21	13.4	
Child- Pugh C	43	27.4	130	82.8	

Kitle sayısı ve tanı anındaki BCLC skoru incelendiğinde, kitle sayısı ile BCLC skorunun artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. (p=0.088)

Tedavi öncesinde hastaların % 0.6'sı BCLC- 0, % 10.2'si BCLC- A, % 29.9'u BCLC- B, % 25.5'i BCLC- C ve % 33.8'i BCLC- D iken, tedavi sonrasında hastaların % 89.8'inin BCLC evre D olarak değiştiği saptandı. Tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında, BCLC evresindeki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.0001) (Tablo 7.6)

Tablo 7.6. Tedavi Öncesi ve Sonrası Barcelona Evrelerinin Karşılaştırılması

	Tedavi Öncesi		Tedavi Sonrası		P
	N	%	n	%	
BCLC Evre 0	1	0.6	0	0.0	0.0001
BCLC Evre A	16	10.2	0	0.0	
BCLC Evre B	47	29.9	4	2.5	
BCLC Evre C	40	25.5	12	7.6	
BCLC Evre D	53	33.8	141	89.8	

Hastaların % 33.8'ine palyatif tedavi, % 1.9'una radyoembolizasyon, % 33.8'ine TAKE, % 8.9'una RF ve % 3.2'sine alkol enjeksiyonu uygulanmıştır. Hastaların % 29.9'una tek başına veya diğer tedaviler ile eş zamanlı olarak sistemik kemoterapi uygulanmıştır. Hastaların % 5.7'sine rezeksiyon yapılmış iken, % 3.8'ine karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır. Bulgular Tablo 7.7'de özetlenmiştir.

Tablo 7.7. Hastalara Uygulanan Tedavilerin Dağılımı

Tedaviler	n	%
Palyatif Tedavi	53	33.8
Radyo Embolizasyon	3	1.9
TAKE	53	33.8
RF	14	8.9
Alkol Enjeksiyonu	5	3.2
Rezeksiyon	9	5.7
Kemoterapi	47	29.9
Transplantasyon	6	3.8

Hastaların sonlanımları incelendiğinde, 157 hastanın % 91.1'inin çalışma anında vefat etmiş olduğu saptandı. Hastaların % 21.7'sinde ise hastalık nüks etmişti. Tüm hastaların % 39.6'sının nüks durumu hakkında dosyalarda veya sistemde herhangi bir bilgiye rastlanmadı. Hastaların ortalama yatış süresinin 6 (1-26) gün olduğu saptandı.

7.2. Tedavi Sonucunu Etkileyen Değişkenlerin Belirlenmesi

Çalışmamızda, hastaları vefat eden ve yaşayan olarak iki gruba ayırdık. Yaşayan hastaların tedavi öncesi ortalama AFP değerinin (3.0 (1.0-13.0)), exitus olanların tedavi öncesi ortalama AFP değerinden (318.0 (3.0-1162686.0)) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu bulundu (p=0.0001). Maliyet ve diğer parametrelerde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo 7.8-7.9)

Tablo 7.8. Sağkalıma Göre Karşılaştırmalı Sonuçlar

	Yaşayan (n=14)	Exitus (n=143)	p
HSK Tanı Anındaki Yaş*	65.0 (16.0-72.0)	63.0 (27.0-93.0)	0.695
Kitle Boyutu (cm)*	3.0 (1.0-13.0)	4.0 (0.5-28.0)	0.221
TÖ AFP (ng/mL) *	6.5 (1.0-1560.0)	318.0 (3.0-1162686.0)	0.0001
TS AFP*	13.4 (4.0-6315.0)	703.0 (2.2-1050724.0)	0.056
Toplam maliyet (TL)*	923.1 (542.1-84086.5)	1022.0 (0.0-84000.7)	0.656
Yatış süresi gün*	6.0 (2.0-15.0)	5.5 (0.0-26.0)	0.857
Kronik Karaciğer hastalığı ve HSK tanısı arasında geçen süre (ay)*	22.0 (1.0-141.0)	18.0 (0.0-1827.0)	0.424
Tedavi başlama süre (ay)*	1.5 (0.0-160.0)	1.0 (0.0-12.0)	0.550

*Ortalama (En düşük- En yüksek)

TÖ: Tedavi öncesi; TS: Tedavi sonrası; AFP: Alfa fetoprotein; HSK: Hepatosellüler karsinoma

Tablo 7.9. Sağkalıma Göre Demografik Bulgular, Etiyoloji ve Kitle Sayısının Karşılaştırmalı Sonuçları

	YAŞAYAN n (%)	EXİTUS n (%)	P
Cinsiyet (K/ E)	4(14.8) / 10(71.4)	23(85.2) / 120(83.9)	0.264
DM varlığı	6(42.9)	46(32.2)	0.553
Etiyoloji			
HBV	10(71.4)	81(55.9)	0.080
HCV	4(28.6)	37(25.9)	0.760
NASH	0(0.0)	6(4.2)	1.000
Kriptojenik	1(7.1)	17(11.9)	1.000
Alkol	1(7.1)	6(4.2)	0.487
Kitle			
1	7(50.0)	66(46.2)	
Sayısı			
2	4(28.6)	26(18.2)	0.413
3	2(14.3)	14(9.8)	
Çoklu (>3)	1(7.1)	37(25.9)	

Uygulanan tedavi şeklinin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır. Tedavilere göre sağkalım oranları Tablo 7.10'da özetlenmiştir.

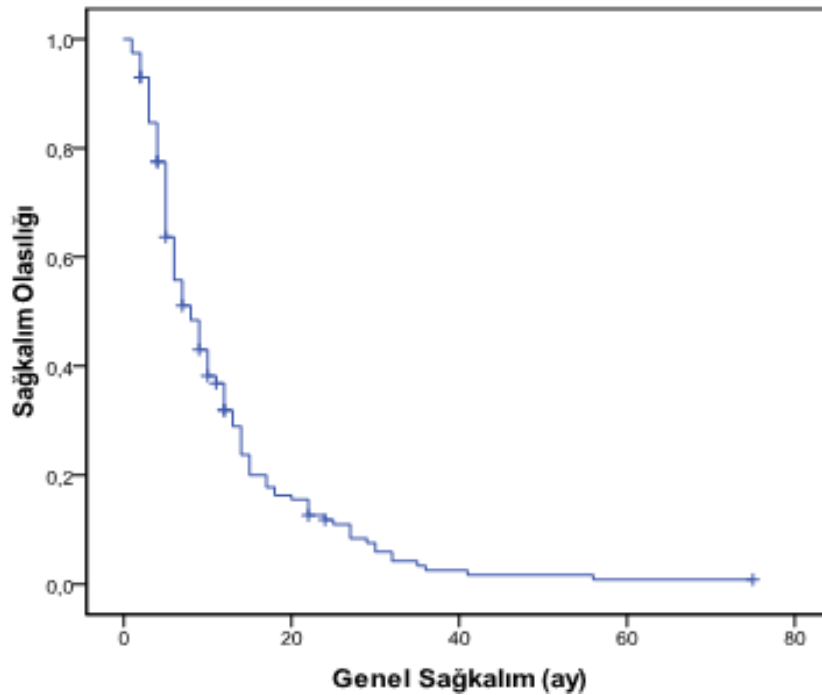
Tablo 7.10. Tedavilere Göre Exitus Olan ve Yaşayan Hastaların Karşılaştırmalı Sonuçları

Tedaviler	Yaşayan n (%)	Exitus n (%)	P
Palyatif	2(14.3)	51(35.7)	0.142
Radyoembolizasyon	0(0.0)	3(2.1)	1.000
TAKE	5(35.7)	48(33.6)	1.000
RF	1(7.1)	13(9.1)	1.000
Alkol Enjeksiyonu	1(7.1)	4(2.8)	0.377
Rezeksiyon	1(7.1)	8(5.6)	0.579
Kemoterapi	2(14.3)	45(31.5)	0.232
Transplantasyon	2(14.3)	4(2.8)	0.090

7.3. Hastaların Yaşam Sürelerinde Etkili Olan Faktörlerin Belirlenmesi

Hastaların yaşam sürelerini etkileyen faktörler, önce Kaplan-Meier yaşam analizi ile belirlendi. Bu analizde istatistiksel olarak anlamlı çıkan değişkenler Cox regresyon analiz modeline eklenerek hastaların yaşam süresini etkileyen risk faktörleri saptandı.

Hastaların yaşam süreleri incelendiğinde, ortanca yaşam süresi 11.6 ± 0.9 ay olarak saptandı. Ayrıca hastaların bir yıl yaşama olasılıklarının da % 32 olduğu belirlendi. (Şekil 7.1)



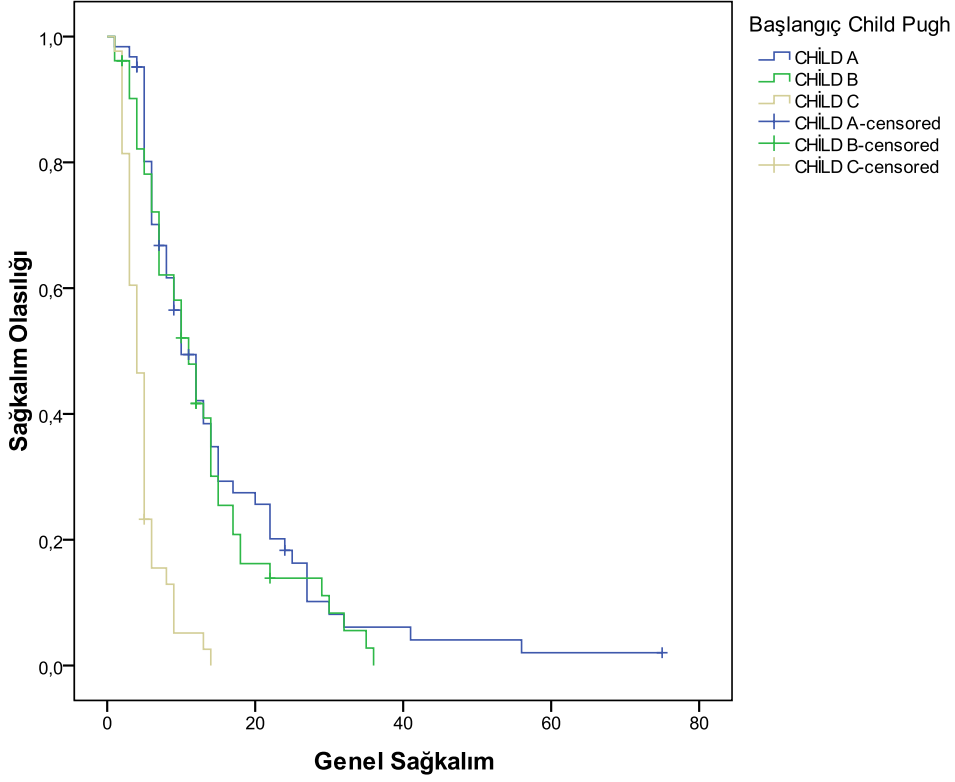
Şekil 7.1. Genel sağkalım eğrisi

Sağkalım incelendiğinde, tedavi öncesi Child-Pugh skoru (p=0.0001), BCLC evrelemesi (p=0.0001), TAKE kullanımı (p=0.0001) ve rezeksiyonun (p=0.008) yaşam süresini istatistiksel olarak anlamlı etkilediği saptanmıştır. Child-Pugh skorunun A'dan C'ye yükselmesi, Barselona evresinin 0'dan D'ye yükselmesi, TAKE olmaması ve rezeksiyon uygulanmamasının yaşam süresini olumsuz etkilediği saptanmıştır. Kaplan-Meier analizi ile, hastalık etiyojisi, RF, alkol enjeksiyonu ve kemoterapinin, yaşam süresini istatistiksel anlamlı olarak etkilemediği saptanmıştır. (Tablo 7.11 - Şekil 7.2- 7.3- 7.4- 7.5)

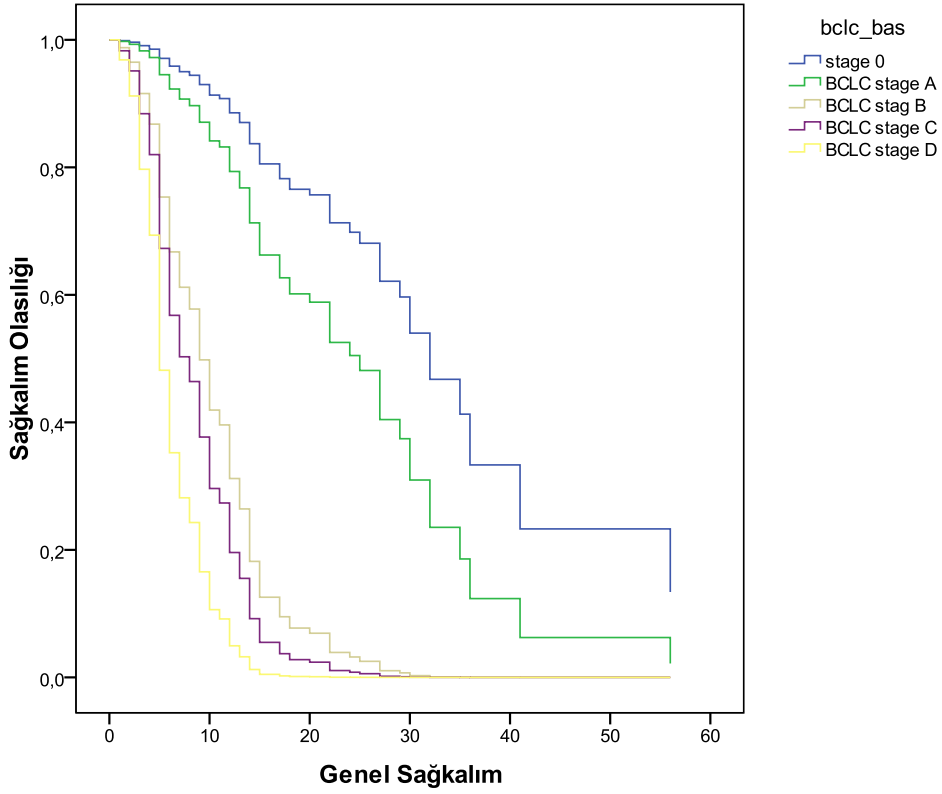
Tablo 7.11. Tedavi Yöntemleri ve Skorum Sistemlerinin Yaşam Süresi Üzerine Etkisi

		Tahmini yaşam süresi	6 aylık yaşama olasılığı %	12 aylık yaşama olasılığı %	Log Rank (Mantel-Cox) p
Child-Pugh Tedavi	Child-Pugh A*	15.2±1.8	70.1	49.4	
Başlangıç	Child-Pugh B*	12.9±1.4	72.1	47.9	0.0001
	Child-Pugh C*	4.8±0.4	23.3	5.2	
BCLC başlangıç	BCLC Evre 0*	56.0±0.0	100.0	100.0	
	BCLC Evre A*	26.4±4.8	93.8	78.1	
	BCLC Evre B*	15.9±1.2	91.3	58.7	0.0001
	BCLC Evre C*	8.3±0.9	52.1	16.3	
	BCLC Evre D*	4.7±0.4	13.8	4.0	
TAKE	Uygulanan (n=53)*	16.7±1.5	82.8	63.5	0.0001
RF	Uygulanan (n=14)*	16.8±2.1	92.8	61.9	0.071
Alkol Enjeksiyonu	Uygulanan (n= 5) *	12.7±2.2	80.0	53.3	0.455
Rezeksiyon	Uygulanan (n=9)*	25.0±6.8	77.8	55.6	0.008
Kemoterapi	Uygulanan (n= 47)*	10.8±1.1	72.3	35.8	0.757
Etiyoloji	HCV *	12.5±2.2	65.3	40.9	0.597
	HBV *	10.8±1.1	56.4	36.3	0.466
	NASH*	10.0±5.3	33.3	16.7	0.648
	Alkolik*	15.0±5.7	57.1	42.9	0.439
	Kriptojenik *	12.6±3.0	44.4	31.7	0.682

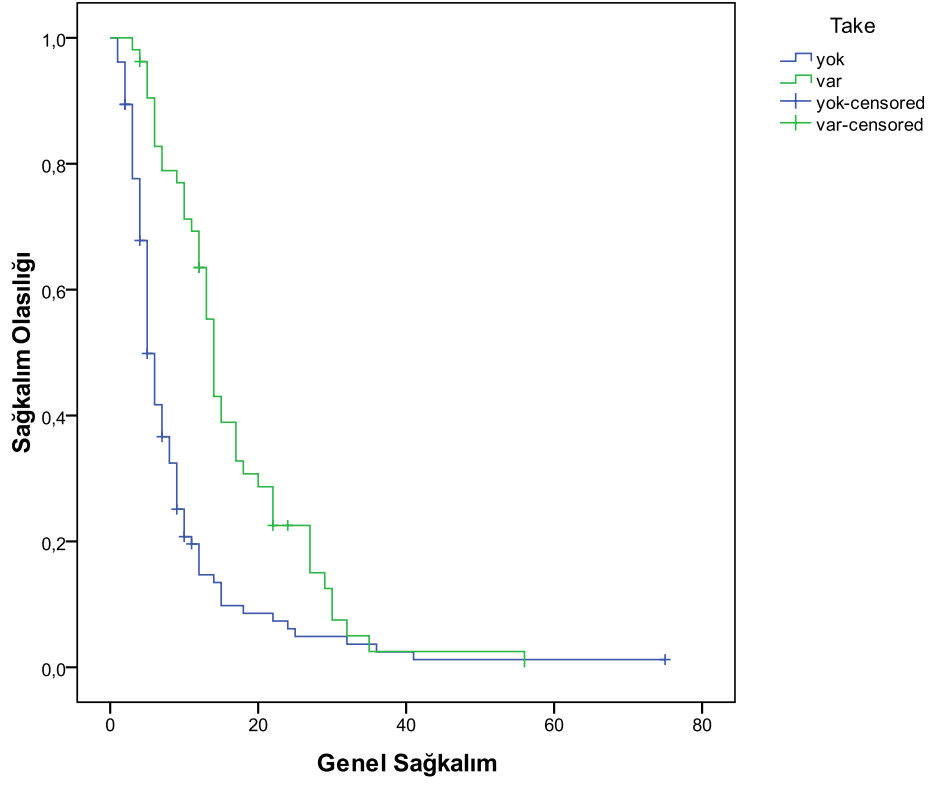
*Ortanca ± standart sapma



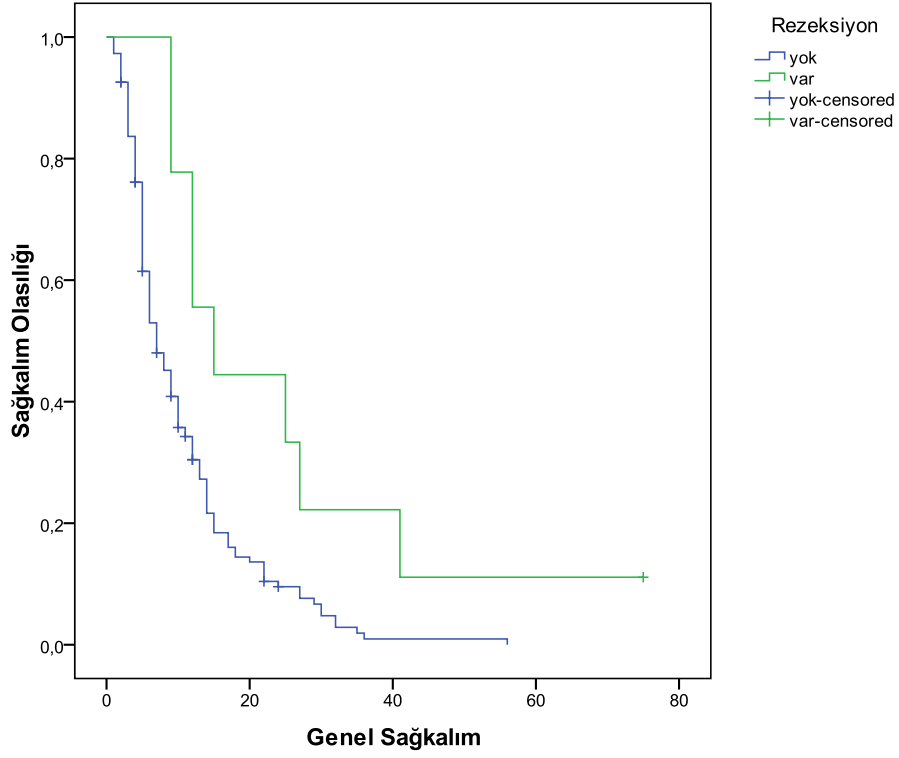
Şekil 7.2. Child-Pugh skorlaması için genel sağkalım eğrisi



Şekil 7.3. BCLC evrelemesi için genel sağkalım eğrisi



Şekil 7.4. TAKE için genel sağkalım eğrisi



Şekil 7.5. Rezeksiyon için genel sağkalım eğrisi

Univariate yaşam analizi sonuçları ve klinik bilgilerden yola çıkılarak, HSK hastalarında yaşam süresini etkileyen risk faktörlerini araştırmak için Cox regresyon analizi yapıldı. Regresyon analizinde bağımlı değişken genel sağkalım ve exitus grubu olarak belirlendi. Modele yaş, başlangıç Child-Pugh skoru, başlangıç BCLC evresi, tedavi yöntemlerinden TAKE, RF, alkol enjeksiyonu, rezeksiyon ve kemoterapi alma durumu eklendi. Yaş, başlangıç Child-Pugh skoru, tedavi yöntemlerinden RF, alkol enjeksiyonu, rezeksiyon ve kemoterapinin yaşam süresi için bağımsız risk faktörü olmadığı saptandı. Ancak başlangıç BCLC evresi ve TAKE uygulanmasının yaşam süresi için bağımsız birer risk faktörü olduğu saptandı.

BCLC evresinin 0 ve A olmasının exitus üzerinde etkisi olmadığı saptanırken, hastanın exitus olma olasılığını, BCLC-B olmasının 9.6 (% G.A. 1.1-88.9) kat, BCLC-C olmasının 13.4 (% G.A. 1.4-130.8) kat, BCLC-D olmasının 24.7 (% G.A. 2.3-262.5) kat arttırdığı saptanmıştır. TAKE uygulanmayan hastaların uygulananlara oranla exitus olma olasılığının 2.4 (% G.A. 1.2-4.7) kat fazla olduğu saptanmıştır. Bulgular tablo 7.12’de özetlenmiştir.

Tablo 7.12. Tedavi Yöntemleri ve Skorlama Sistemlerinin Yaşam Süresi Üzerine Etkisi

	B	Standart Hata	Wald	Serbestlik Derecesi	p	Hazard Risk	Risk için % 95 G.A Alt Limit	Üst Limit
HSK tanı anındaki yaş	-0.01	0.009	0.33	1	0.562	0.99	0.98	1.01
Child-Pugh A *			1.96	2	0.376			
Child-Pugh B	-0.11	0.227	0.25	1	0.616	0.89	0.57	1.39
Child-Pugh C	0.35	0.359	0.93	1	0.334	1.41	0.70	2.86
TAKE	0.86	0.352	5.96	1	0.015	2.36	1.18	4.71
RF	0.32	0.340	0.86	1	0.354	1.37	0.70	2.67
Alkol enjeksiyonu	0.23	0.539	0.19	1	0.663	1.26	0.44	3.64
Rezeksiyon	0.54	0.468	1.32	1	0.250	1.71	0.68	4.28
Kemoterapi	0.03	0.269	0.01	1	0.903	1.03	0.61	1.75
BCLC evre 0 *			27.69	4	0.000			
BCLC evre A	0.64	1.151	0.31	1	0.576	1.903	0.20	18.17
BCLC evre B	2.26	1.137	3.95	1	0.047	9.58	1.03	88.98
BCLC evre C	2.60	1.162	4.99	1	0.026	13.41	1.37	130.85
BCLC evre D	3.21	1.205	7.08	1	0.008	24.72	2.33	262.46

* Referans alınan değişken

7.4. HSK Hastalarının Tedavi Maliyetleri

Bu bölümde çalışmaya dahil edilen HSK hastalarına tedavi süresince harcanan maliyet giderleri incelendi. Çalışmamıza alınan 157 hastaya ortalama 7722.5±1946.5 TL harcandığı saptandı.

Hastalık etiyojisi ve tanı şeklinin maliyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yaratmadığı saptandı. Palyatif tedavi alan 55 hasta maliyet analizinde yer almadığı için sonuçlar 102 hasta esas alınarak bildirilmiştir. Tedavi şekline göre maliyet tablo 7.13’de özetlenmiştir.

Tablo 7.13. Tedavi Şekline Göre Maliyet Dağılımı

Tedavi Şekli	n =102	Ortalama (TL)	En az (TL)	En fazla (TL)	p
Rezeksiyon	9	1348.4	703.1	9400.3	0.454
Kemoterapi	47	8086.5	85.8	84086.5	0.668
Transplantasyon	6	84000.7	84000.7	84086.5	0.0001
Lokal Ablatif Tedavi	29	1002.6	501.3	9400.3	0.069

Hastaların kitle sayısının, tedavi için harcanan maliyeti etkilemediği görüldü. Ancak Child-Pugh ve BCLC evrelerinin maliyeti etkilediği, evre arttıkça harcanan maliyetin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttığı bulundu (p=0.003). Bulgular Tablo 7.14’de özetlenmiştir.

Tablo 7.14. Hastalık Evresine ve Kitle Sayısına Göre Maliyet Dağılımı

		N	Ortalama	En az	En fazla	p
Child-Pugh	Child-Pugh A	52	1326.2	85.8	84086.5	
Tedavi Öncesi	Child-Pugh B	40	923.1	103.2	84000.7	0.003
	Child-Pugh C	10	4966.4	0.0	84000.7	
BCLC	BCLC Evre 0	1	542.1	542.1	542.1	
Tedavi Öncesi	BCLC Evre A	11	703.1	95.8	84086.5	
	BCLC Evre B	47	1002.6	542.1	9400.3	0.003
	BCLC Evre C	35	1041.3	85.8	84000.7	
	BCLC Evre D	8	4314.3	0.0	84000.7	
Kitle sayısı	1	47	1002.6	0.0	84000.7	
	2	24	1021.9	0.0	84086.5	
	3	12	601.2	103.2	8628.6	0.404
	Çoklu (>3)	19	3389.8	0.0	10980.4	

Çalışma sonuçları incelendiğinde, hastaların ileri BCLC evrelerinde tanı aldığı görülmüştür.

8. TARTIŞMA

HSK, sıklığı artan kanserler arasında yer almaktadır. Vakaların %80'inin etyolojisinde hepatit B ve hepatit C'nin rol aldığı bilinmektedir. İkinci sırada ise alkol yer almaktadır.⁽⁷⁹⁾ Dünya üzerinde 2 milyar kişinin HBV enfeksiyonundan etkilendiği, 400 milyon kişinin de kronik olarak HBV ile enfekte olduğu gösterilmiştir. HCV enfeksiyonu prevalansının ise yaklaşık olarak % 2.2-3 (130- 170 milyon vaka) olduğu tahmin edilmektedir.⁽³⁶⁾ Türkiye verilere göre, ülkemizde 3 milyon kişinin Hepatit B virüsü (HBV) ile enfekte olduğu bilinmektedir.⁽⁸⁰⁾ Hepatit C taşıyıcılık oranı ise % 0.95 dir. Ülkemiz genelinde alkol diğer avrupa ülkelerine nazaran etyolojik olarak alt sıralarda yer almaktadır. Ülkemizde 13 şehirde 963 kronik karaciğer hastasının dahil edildiği çok merkezli bir çalışmada, etyoloji olarak, hastaların % 57.6'sinde (555 hasta) Hepatit B, % 16.5'inde (159 hasta) Hepatit C ve % 14.2'sinde alkol (10 yıldan fazla) saptanmıştır.⁽⁸¹⁾

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim dalında Ökten ve ark. karaciğer sirozunun etyolojisindeki değişiklikleri araştırmak amacıyla 1998-2001 yılları arasında tanısı biyopsi ile kesinleştirilmiş 573 vakayı değerlendirmiştir. Etiyolojide viral hepatitler % 55.1, alkol % 12.4 oranında görülür iken, alkol ve viral hepatit beraberliği ise % 4 olarak bulunmuştur. Diğer nedenler (metabolik hastalıklar, primer biliyer siroz, primer sklerozan kolanjit, oto-immun hepatit gibi) % 12.1 oranında olup, % 16.4 vaka ise kriptojeniktir.⁽⁸²⁾ Yaptığımız çalışmada, HSK etyolojisinde Türkiye verileri ile benzer sonuçlar elde ettik. HBV, vakaların yarısından fazlasında görülürken, ikinci sırada HCV enfeksiyonunun olduğu ve alkolün etyolojide son sıralarda yer aldığı saptandı. Bu sonuçlarda, Çukurova bölgesinde viral etkenlerin endemik olarak yüksek olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Etiyolojiye göre değişmekle beraber, genel olarak siroz zemininde en erken 10 yıl içerisinde tümöral yapı oluşmaktadır. Avrupa ülkelerinde primer etyolojik faktörlerin kontrol altında olması ve yakın takip yapılması nedeniyle % 30-60 oranında erken tanı konulabilmektedir. Bizim çalışmamızda karaciğer hastalığı tanısı ile tümör tanısı arasındaki sürenin kısa olması, hastalık ve/veya etyolojik faktörün geç tespit edilmesi ile açıklanabilir.

HSK için ortalama tanı yaşı, Asya ve batı Avrupada yürütülen birkaç geniş prospektif çalışmada, 50 ile 60 yaş arasında tesbit edilmiştir.⁽⁸³⁾ Sub-sahra Afrika'da ise tanı yaşı 33'e kadar inmektedir. Viral etyolojinin endemik olduğu bölgede yürütülmüş

almasına rağmen, bizim çalışmamızda saptanan ileri tanı yaşı, Avrupa verileri ile benzerlik göstermektedir.

HSK tanısında, 2010 ASSLD ve EASL klavuzlarına göre, sirotik zeminde gelişen 2 cm'den büyük kitlelerde AFP değeri 200 ng/mL'den yüksek ve uygun radyolojik görünüm mevcut ise tanı için yeterli görülmektedir.⁽⁵⁹⁾ Benzer boyuttaki kitlelerde, radyolojik görüntüleme atipik patern sözkonusu olduğunda ayırıcı tanı için biyopsi gerekebilir.⁽⁵⁹⁾ Ancak mikronodüller için, patoloji preparatlarının yetersizliği ve tümöral yapının karaciğerin normal parankimi ile benzerliğinin fazla olması nedeniyle tanı zor olabilmektedir. Buna rağmen patolojik tanı altın standarttır. Bizim çalışmamızda hastaların çoğunluğunda tanı biyopsi ile koyulmuştur. Bu da hastalarımızın büyük çoğunluğunun, AFP'nin tanı kriterleri arasında yer aldığı 2012 yılı öncesi dönemde takip ve tedavi edilmiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmaya dahil edilen hastalarımızın, tanı anında yarısından fazlası CPT-A evresinde yer almakta idi. Hastaya ve siroz evresine uygun olarak seçilen tedaviler sonrasında vakaların çoğu CPT-C evresine ilerlemiştir. Başlangıçta, erken CPT evresinde olan hastaların çoğunun, tümör boyutu, performansı ve karaciğer rezervi dikkate alındığında, hastaların büyük kısmının ileri BCLC evresinde olduğu görüldü. Bu, karaciğer rezervinin yanısıra, kitle boyutu ve sayısının tedaviyi etkilediğini, ayrıca uygulanan ablatif tedavilerle sağlam parankimin hasarlanma ihtimalinin de gözönüne alınması gerektiğini göstermektedir. Çalışmamızda, büyük çoğunluğu ileri evrede tanı alan ve başlangıç Barcelona evresi ileri olan hastalar bu nedenle palyatif tedavi almıştır. Henüz HSK için etkin bir tedavi sağlanamamıştır. Buna ek olarak, karaciğer parankiminde ilerleyici fibrozisle beraber tümöral yapıların da büyümesi, ileri dönemde tedavi seçeneklerini en aza indirmektedir.

HSK için küratif ve palyatif tedavi seçenekleri mevcuttur. Küratif tedaviler arasında cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon yer almaktadır. Ancak standart küratif tedavi cerrahi rezeksiyondur. Fakat sadece sınırlı sayıda hastaya uygulanabilmektedir. Sirozu olmayıp 3 cm den küçük kitlesi olan Barcelona Evre A vakalar, cerrahi rezeksiyon için en uygun olan hasta grubudur. Batı ülkelerinde tüm vakaların % 5'i, Asya da ise % 40'ı bu gruba girmektedir.⁽⁵⁹⁾ Bizim çalışmamızda, hastaların çoğunda tek kitle olmakla beraber, saptanan ortanca kitle boyutu 4 (0.5-28) cm olup, hastaların sadece % 9 ' una rezeksiyon yapılabilmektedir.

HSK tedavisinde son yıllarda cerrahi tedavi seçeneklerinin yetersizliği veya uygunsuzluğu nedeni ile alternatif tedavi arayışı artmıştır. Bu alternatif yöntemler arasında

ablative tedaviler ön plana çıkmıştır. Tümör ablasyonunda tümörü ortadan kaldırmak veya belirgin tümör hasarı oluşturmak hedef alınmıştır.⁽⁸⁴⁾ Bunun için kimsiyal veya termal tedaviler doğrudan kitleye uygulanmaktadır. HSK'da radyofrekans ablasyon (RF) yöntemi son yıllarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır. RF çoğunlukla perkutan uygulandığı gibi, açık veya laparoskopik cerrahi esnasında da uygulanabilmektedir.⁽⁸⁵⁾ Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği'nin (AASLD) 2010 yılında güncellenen tedavi kılavuzu verilerine göre tam yanıt ve kür şansının olduğu bilinen tedaviler, cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan RF ablasyondur.⁽⁸⁶⁾

RF yeni tedavi yöntemlerinden birisidir. Erken dönemdeki küçük boyutlu kitlelerde küratif tedavi şansını sağlamaktadır. Ancak, çalışmamızda HSK tanısı anında hastaların çoğunluğunun ileri BCLC evresinde olması, işlemi yapan girişimsel radyoloji bölümünün tecrübesinin az olması ve kitle boyutunun uygun olmaması nedeniyle, RF daha az tercih edilmiştir.

Hasta uygunsuzluğu ve/veya bağışlanan organ sayısının yetersizliği gibi nedenler ile küratif tedavi seçeneği olan rezeksiyon ve transplantasyon işlemleri, sınırlı sayıda hastaya uygulanabilmektedir. Bu nedenle ablatif tedavilerin kullanımı artmaktadır. Transarteriyel embolizasyon, transarteriyel kemoperfüzyon ve transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) yöntemleri, cerrahi girişimlerin ve perkütan RF ablasyonun yapılamadığı hastalarda veya karaciğer transplantasyon listesinde bekleyen hastalarda uygulanabilen tedavi yöntemleridir. Ancak karaciğer rezervi iyi olan, damar invazyonu ve metastazı olmayan hastalarda (BCLC-B, BCLC-C) tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda bu yöntemlerin kullanım sıklığının fazla olması, hastaların cerrahi veya transplantasyon şansının olmaması ve uygulayan ekibin tecrübesinin fazla olması ile açıklanabilir.

Rezeksiyon ve TAKE'nin karşılaştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Tayvanda yapılan BCLC evre B ve CPT-A olan 171 hastanın alındığı çalışmada, rezeksiyon ve TAKE'nin sağkalıma etkisi karşılaştırılmıştır. 93 olguya rezeksiyon (asiti olmayan, hipersplenizm olmayan, total bilirübin <3 mg/dL olan hastalar), 73 olguya ise TAKE (asiti olmayan, portal ven trombozu olmayan, total bilirübin <3 mg/dL olan hastalar) uygulanmıştır. Ortalama sağkalım, rezeksiyon uygulanan hastalarda 27.6 ay, TAKE uygulanan hastalarda ise 15.8 ay olarak tesbit edilmiş olup, TAKE yapılanlara göre rezeksiyon ile daha uzun sağkalıma ulaşılmıştır (p= 0.0001). Bir, iki ve üç yıllık sağkalımlar sırası ile rezeksiyon grubunda % 83, % 62 ve % 49 iken, TAKE uygulanan hastalarda % 39, % 5 ve % 2 olarak bildirilmiştir. Çalışma sonunda tedavi ilişkili mortalite oranlarında ise her iki grup arasında

anlamli fark saptanamamıştır ($p=0.78$).⁽⁸⁷⁾ Lei Jianyong ve ark. 2014 yılında, toplam 923 hastalık bir seride BCLC evre B hastalar arasında TAKE ve hepatik rezeksiyonun etkinlik ve güvenilirliğini karşılaştırmıştır. Bu çalışmada, 490 vakaya TAKE, 433 vakaya ise hepatik rezeksiyon uygulanmıştır. İşlem sonrası komplikasyon oranı ($p<0.01$) ve hastane yatış süresi ($p<0.05$), hepatik rezeksiyon uygulanan hastalarda daha fazla saptanmıştır. Sağkalım oranlarına bakıldığında, kitle sayısı 1-3 arası olan BCLC evre B hastalarda cerrahi rezeksiyonun yararı daha fazla ($p<0.01$) iken, kitle sayısı 3 den fazla olduğunda TAKE yapılan hastalarda rezeksiyon ile benzer sonuçlar saptanmıştır. Cerrahi rezeksiyonun hastanede kalış süresini uzatması ve ciddi komplikasyonlarda artışa yol açması sebebi ile sadece 1-3 arasında kitlesi olan BCLC evre B HSK hastalarına cerrahi tedavi önerilmektedir.⁽⁸⁸⁾ Taipei Veterans Hastanesi cerrahi bölümünde 2002-2013 arasında yeni tanı 3117 hasta değerlendirilmiş ve bunların arasından 1127 (% 39) hasta BCLC evre C olarak saptanmıştır. Bu hastalar arasından, yaş, cinsiyet, etiyoloji, transaminaz düzeyi, AFP düzeyi, tümör karakteristiği, hasta performansı ve CLIP skoru benzer olan 326 hasta seçilip, yarısına rezeksiyon, diğer yarısına ise TAKE uygulanmıştır. Uzun dönem sağkalım karşılaştırıldığında, 5 yıllık sağkalım oranı BCLC evre C hastalarda % 53 iken, rezeksiyon yapılan hastalarda % 57 olarak bulunmuştur. Bu çalışmanın kısıtlılığı, tek merkezli ve retrospektif olması nedeniyle tedavi seçimi noktasında taraflılığa açık olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise tüm evrelerdeki hastalar dahil edildi. Sonuç olarak, TAKE uygulanmasının ($p=0.0001$) ve rezeksiyonun ($p=0.008$) yaşam süresini anlamlı olarak uzattığı saptandı.

HSK'da özellikle erken evrede karaciğer transplantasyonu uygulanan vakalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının yüksek olduğu bilinmektedir.⁽⁸⁹⁾ Ancak organ yetersizliği nedeniyle, hastanın nakil listesine alınması ile transplantasyonun gerçekleştirilmesi arasındaki süre uzamaktadır. Sürenin 6 ayı geçmesi durumunda tümöral yapının küçültülmesi ve sağkalımın uzatılması amacıyla diğer tedavi yöntemleri gündeme gelmektedir. Sürenin 12 ayı aşması durumunda, hastaların dörtte birlik kısmı, tümör yayılımı ve/veya hastalığın ilerlemesi sonucu nakil listesinden çıkmaktadır.⁽⁹⁰⁾ Bizim çalışmamızda da hastaların tanı anında tümör sayı ve boyutunun fazla olması nedeni ile, transplantasyonun tercih edilme oranı düşüktür.

Tümör rezeksiyonu sonrasında 5 yıl içinde mikrometastaz veya de novo gerçekleşen rekürrens oranı % 70 den fazladır.⁽⁵⁹⁾ Tümör boyutu, mikrovasküler invazyon varlığı, multifokalite ve kötü diferansiyasyon hastalık nüksünü belirlemede önemli parametrelerdir. Çalışmamızda tesbit edilen yüksek nüks oranı, tanı anında tümör çapının

büyük olması, tümör sayısının fazla olması ve iyi differansiye grubun az olması ile açıklanabilir. Bunların yanısıra karaciğer rezervinin az olması nedeniyle etkin tedavinin tercih edilememesi sonucu, varolan mikronodüllerin büyümesi de sebepler arasındadır.

Hepatosellüler karsinomda AFP düzeyindeki değişiklikler, tümörün gelişme aktivitesi ile orantılıdır ve postoperatif dönemde hepatik rezeksiyonun başarısının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Uygulanan tedaviler sonrasında AFP düzeyinin yeniden yükselmeye geçmesi, tümör büyümesi olarak yorumlanmaktadır ve dolayısıyla sağkalım hakkında fikir vermektedir. Şubat 2002 ve Haziran 2010 yılları arasında Japonya’da yapılan ve 1597 HSK tanılı hastanın yer aldığı retrospektif bir çalışmada, USG ve AFP ile sağkalım değerlendirilmesi yapılmış ve AFP nin sağkalım üzerinde tek başına % 52.9 oranında duyarlı ve % 93.3 oranında ise özgül olduğu tesbit edilmiştir. ⁽⁹¹⁾ İleri evre HSK hastalarının çoğunlukta olduğu çalışmamızda, vefat eden hastalarda serum AFP değerleri, literatür ile uyumlu olarak yüksek saptanmıştır. Bizim çalışmamızda tedavi öncesi bakılan AFP değerinin yüksek olması mortalite artışı göstermektedir.

HSK, sıklıkla kronik karaciğer hasarı ve siroz zemininde gelişen, yüksek değişkenlikte biyolojik özellik gösteren bir tümördür. Genellikle takip sırasında geç tanı koyulmaktadır. Ortalama sağkalım 6 ile 20 ay arasında seyretmektedir. ⁽⁹²⁾ Çalışmamızda, hastaların ortalama yaşam süresi 11.6±0.9 ay olup, literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Ondört sene boyunca takip edilen 359 vakanın incelendiği bir çalışmada, HSK tanısı almış hastaların BCLC evreleri ile sağkalım oranlarına bakıldığında, sistemik tedavi veya palyatif bakım ile izlenen BCLC evre C (6 ay; p= 0.003) veya karaciğer nakli olmayan BCLC evre D (5 ay; p < 0.001) hastaların sağkalım oranları, diğer hastalara göre anlamlı olarak kısa saptanmıştır. ⁽⁹³⁾ CPT skoruna göre değerlendirildiğinde ise, 1-2 senelik sağkalım oranları Evre A’da % 85-% 100, evre B’de % 80-% 60 ve evre C’de %45-35 dir. ⁽⁹⁴⁾ Yaptığımız çalışmada 1 yıllık sağ kalım oranları, CPT Evre A’ da % 49.4, evre B’de %47.9, evre C’de ise %5.2 dir. Çalışmamızdaki mortalite oranları, sağ kalım çalışmalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek bulunmuştur.

HSK’da mortalite CPT evre A’da % 10, CPT evre B’de % 30, CPT evre C’de ise % 82 olarak bildirilmiştir. ⁽⁹⁵⁾ Akdoğan ve ark. erken transplantasyonu önlemek, bekleme listesindeki hasta kaybını en aza indirmek, transplantasyon zamanını ve önceliğini saptamak için 110 olguyu (22 kadın, 88 erkek, ortalama yaş; 40.35±11.99 (16-64) yıl) MELD ve CPT skorları ile değerlendirmişler ve MELD <10; 10-20 arası ve >20 (21-40) olacak şekilde kategorize etmişlerdir. Sonuç olarak, bu amaç için CPT ve MELD skorları korele bulunmuş (r=0.687, p=0.01) ve ortalama yaşam süresi CPT evre A’da 64 ay iken,

bu süre CPT evre C’de 24 ay olarak saptanmıştır.⁽⁹⁶⁾ Bizim yaptığımız çalışmada hastalar CPT ve BCLC olarak sınıflandırıldı. Başlangıçta çoğu hasta CPT evre A olarak saptansa da, bu vakalarda tümöral yük hesaba katıldığında hastaların çoğunluğunun ileri evre BCLC olduğu görülmüştür. BCLC evrelemesine göre 12 aylık sağ kalım oranlarına bakıldığında, evre 0’da %100, evre A’da %78.1, evre B’de %58.7, evre C’de %16.3, evre D’ de ise %4 dür. Bu da, tek başına karaciğer rezervinin sağkalım oranları üzerine etkisinin tam olarak belirleyici olmadığını göstermektedir. İtalya Karaciğer Kanseri Araştırma Derneği’nde tedavi edilmemiş 600 HSK hastası incelendiğinde, çoğunlukla BCLC – C (n= 138, % 23) ve BCLC-D (n=210, % 35) hastaların yer aldığı saptanmıştır. BCLC evresindeki artışın mortaliteyi artırdığı tesbit edilmiştir. Sağkalımlar ise, BCLC- 0’ da 38 ay, BCLC- A’da 25 ay, BCLC- B’de 10 ay, BCLC – C’de 7 ay ve BCLC- D’ de 6 ay olarak bulunmuştur. (p< 0.0001)⁽⁹⁷⁾ Siroza HSK’nın eklenmesi mortalite oranlarında artışa neden olmaktadır.

Sorafenib tedavisi ileri evre HSK hastalarında ortalama sağkalımı anlamlı olarak artırmaktadır. İleri evre hastalarda ilk basamak sorafenib tedavisinin maliyet analizini inceleyen bir seride, 70 CPT evre A ve 24 CPT evre B hastası değerlendirilmiştir. Sorafenib tedavisi ile palyatif tedavi karşılaştırıldığında, palyatif tedavinin daha az maliyete neden olduğu, ancak sorafenibin 0,18 yıl daha yüksek sağkalım sağladığı saptanmıştır. Ayrıca CPT evre A hastaların (\$20 643.06 ve 0.48 sene) B grubuna (\$15 844.33 ve 0.28 sene) göre daha yüksek maliyet ve sağkalıma sahip olduğu tesbit edilmiştir. Sonuç olarak ileri evre HSK hastalarında birinci seçenek olarak sorafenibin tercih edilmesinin maliyet açısından olumsuz olduğu bulunmuştur.⁽⁹⁸⁾ Çalışmamızda da, CPT ve BCLC evresi arttıkça maliyetin de arttığını bulduk. Bu, hastalarımızın çoğunun ileri evre olması ve ilk basamak tedavi olarak lokal ablatif tedavilerin tercih edilmesine bağlı olabilir. İsviçre, A.B.D. ve Singapurda, Organ Temin ve Transplant Ağı verileri ile HSK tanısı olan hastaların değerlendirildiği bir diğer çalışmada, Milan kriterleri dahilindeki CPT evre A/B hastalara karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu uygulanmış. Sonuç olarak, rezeksiyon organ nakline göre daha maliyet etkin olarak saptanmıştır.⁽⁹⁹⁾ Bizim serimizde organ naklinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha maliyet etkin olduğu saptanmıştır (p=0.0001). Yaptığımız çalışmada kişi sayısının az olması, son dönem hastaların fazla olması ve rezeksiyona uygun olmayan hastaların çoğunlukta olması nedeniyle diğer tedavi seçeneklerinde anlamlı maliyet analizleri yapılamamıştır.

9. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Kronik karaciğer hastalığında en sık etyolojik etken, HBV olarak saptandı.

Tanı anında HSK, çoğunlukla tek ve büyük kitle şeklinde idi.

Tanı anında yüksek AFP değerleri olan hastalarda, sağkalım oranları düşük olarak saptandı.

CPT evresi düşük olan bazı hastaların BCLC evrelemesi yüksek idi.

HSK tedavisinin belirlenmesinde BCLC evrelemesi ön planda değerlendirilmelidir.

Uygulanan tedaviler sonucunda, BCLC ve CPT evrelerinde progresyon gözlenmektedir.

İleri dönemde tanı alan hastalarda uygulanan lokal ablatif tedaviler sonucunda, sağkalım oranlarının düşük olduğu görülmektedir. HSK tanısı alan hastalarda, erken dönemde RF, rezeksiyon veya transplantasyon gibi küratif tedavilerin yapılabilmesi sağkalım açısından daha anlamlıdır.

Hastaların çoğunluğuna TAKE ve palyatif tedavi uygulanmıştır. Hastanemizde girişimsel radyoloji bölümünün tecrübesinin fazla ve kitle boyutunun büyük olması nedeniyle uygun hastalarda öncelikle TAKE, RF ya tercih edilmiştir. İleri evre ve tedavi için uygun olmayan hastalarda ise palyatif tedavi uygulanmıştır.

Tanı anında hastaların çoğunluğunda ileri evre HSK olması nedeniyle sağkalım oranları literatüre göre düşük saptandı.

CPT evre A ve B'ye göre değerlendirildiğinde, evre C hastalarda beklenen yaşam süresi ileri derecede kısadır. Lokal ablatif tedavi için uygun olmayan CPT evre C hastalar, transplantasyon için değerlendirilmelidir.

BCLC evre 0 ve A hastalarda küratif tedavi şansı olması nedeniyle, ileri evre hastalara göre, sağkalım oranları daha kısa bulunmuştur.

TAKE uygulanması veya BCLC evre 0 olması daha uzun sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.

Erken evre tanı alan ve kitle sayısı az olan hastalarda maliyet daha az saptandı.

10. KAYNAKLAR

1. Akyıldız, Ü., Yalçın, K.S. Türkay, F.C. Güncel gastroenteroloji 15/3, Fatih Üniversitesi, Tıp Fakültesi, 1 İç Hastalıkları Anabilim Dalı 2 Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara ; Hepatosellüler Karsinom Tedavisi
2. Bhosale P, Szklaruk J, Silverman PM., Current staging of hepatocellular carcinoma: imaging implications *Cancer Imaging*. 2006 Jul 4;6:83-94.
3. Collier J ve Sherman M, Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 1998; 27:273-278.)
4. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, Yalın Kılıç ZM, Kaçar S, Tunç B, Şaşmaz N. Tek merkeze ait hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma Data of hepatocellular carcinoma from a single center: A retrospective study, *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2009;8(1): 18-23;
5. Chan HL ve Sung JJ., Hepatocellular carcinoma and Hepatitis B virus. *Semin. Liver Dis*. 2006; 26:153-161;
6. Montalto G, Cervello M, Giannitrapani L, Dantona F, Terranova A, Castagnetta LA., Epidemiology, risk factors, and natural history of hepatocellular carcinoma, *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;963:13-20.
7. Göksoy, E. Kapan, M. Karaciğerin Primer Habis Tümörleri; Hepato-Bilier Sistem ve Pankreas Hastalıkları Sempozyum Dizisi No: 28 Ocak 2002; s. 159-182
8. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2:533–543.
9. Parkin DM. Cancer Incidence in five continents. IARC scientific publications volume VIII[No. 155]. 2002. Lyon: IARCPress.
10. Mohamed IF, Shariff, I Jane Cox, Asmaa I Gomaa, Shahid A Khan, Wladyslaw Gedroyc, Simon D Taylor. Expert Review of Gastroenterology and Hepatology Hepatocellular Carcinoma: Current Trends in Worldwide Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Therapeutics *Worldwide Epidemiology, Risk Factors, Diagnosis and Therapeutics –Robinson Disclosures Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3 (4): 353-367
11. 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

12. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10:674– 682.
13. Okuda K. Epidemiology of primary liver cancer. In: *Primary Liver Cancer in Japan*, Tobe T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 1992. p.3.
14. Liver Cancer (C22), Average Number of New Cases per Year and Age-Specific Incidence Rates per 100,000 Population, UK, 2009-2011**
www.cancerresearchuk.org
15. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA.; Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. *Science* 2000; 287:1253–1258
16. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology* 2004;126:1005-14.
17. Ökten A, Demir K, Kaymakoğlu S, Özdil S, Dinçer D, Durakoğlu Z ve ark. Karaciğer sirozunda hepatosellüler karsinoma sıklığı ve etiyolojisi. *Güncel Gastroenteroloji* 2001;5:293-7
18. Chu CM. Natural history of chronic Hepatitis B virus infection in adults with emphasis on the occurrence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl: E25-30.
19. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, et al. Influence of Hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep) *Gut* 2000; 46:420-6.
20. TÜRKHEP 2010- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Ulusal Hepatit Sıklığı Çalışması - Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği Yönetim Kurulu adına Prof. Dr. Osman Cavit Özdoğan
21. 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
22. Bailey MA, Brunt EM. Hepatocellular carcinoma: Predisposing conditions and precursor lesions. *Gastroenterol Clin N Am* 2002;31:641-62.
23. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S35-50

24. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5 Suppl 1):S87-96
25. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral Hepatitis B. *Lancet*. 2003 Dec 20;362(9401):2089-94.
26. Michielsen PP, Francque SM, van Dongen JL. Viral Hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2005;3:27
27. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Gibo Y, Yoshizawa K, Nakano Y, Furuta S, Akahane Y, Nishioka K, Purcell RH. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B Hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to Hepatitis C virus. *Hepatology*. 1990;12:671–675.
28. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum Hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65
29. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, Tsai KS, Chen DS. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass Hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med*. 2001;135:796–800.
30. Truant R, Antunovic J, Greenblatt J, Prives C, Cromlish JA. Direct interaction of the Hepatitis B virus HBx protein with p53 leads to inhibition by HBx of p53 response element-directed transactivation. *J Virol*. 1995;69:1851–1859.
31. Adrian M. Di Bisceglie, M.D. Hepatitis B And Hepatocellular Carcinoma; *Hepatology*. May 2009; 49(5 Suppl): S56–S60. doi:10.1002/hep.22962
32. Liu CJ, Chen BF, Chen PJ, Lai MY, Huang WL, Kao JH, Chen DS. Role of Hepatitis B virus precore/core promoter mutations and serum viral load on noncirrhotic hepatocellular carcinoma: a case-control study. *J Infect Dis*. 2006;194:594–599.
33. Chen BF, Liu CJ, Jow GM, Chen PJ, Kao JH, Chen DS. High prevalence and mapping of pre-S deletion in Hepatitis B virus carriers with progressive liver diseases. *Gastroenterology*. 2006;130:1153–1168
34. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of Hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 1998;75:347–354
35. Verme G, Brunetto MR, Oliveri F, Baldi M, Forzani B, Piantino P, Ponzetto A, Bonino F. Role of Hepatitis delta virus infection in hepatocellular carcinoma. *Dig Dis Sci*. 1991;36:1134–1136
36. Lavanchy D. The global burden of Hepatitis C. *Liver Int* 2009;29:74-81. [CrossRef]

37. Altindis M, Yilmaz S, Dikengil T, Acemoglu H, Hosoglu S. Seroprevalence and genotyping of Hepatitis B, Hepatitis C and HIV among healthy population and Turkish soldiers in Northern Cyprus. *World J Gastroenterol* 2006;12:6792-6
38. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG. Estimating progression to cirrhosis in chronic Hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001; 34:809–816.
39. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic Hepatitis C. *J Hepatol.* 2001; 34:748–755.
40. Sheron N, Hawkey C, Gilmore I. Projections of alcohol deaths--a wake-up call. *Lancet.* 2011;377:1297–1299
41. Schütze M, Boeing H, Pischon T, Rehm J, Kehoe T, Gmel G, Olsen A, Tjønneland AM, Dahm CC, Overvad K, et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ.* 2011;342:d1584
42. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. *World J Gastroenterol.* 2014 Nov 21;20(43):15943-15954.
43. F. Donato, A. Tagger, U. Gelatti, G. Parrinello, P. Boffetta, A. Albertini, A. Decarli , P. Trevisi, M. L. Ribero, C. Martelli, S. Porru and G. Nardi; Alcohol and Hepatocellular Carcinoma: The Effect of Lifetime Intake and Hepatitis Virus Infections in Men and Women, *Am. J. Epidemiol.* (2002) 155 (4): 323-331.
44. Adnan T. Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavisi; Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara; *Güncel Gastroenteroloji* 14/3
45. Page JM, Harrison SA. NASH and HSK., *Clin Liver Dis.* 2009 Nov;13(4):631-47. doi: 10.1016/j.cld.2009.07.007. ;
46. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace.; *J Hepatol.* 2012 Jun;56(6):1384-91. doi: 10.1016/j.jhep.2011.10.027. Epub 2012 Feb 9.;
47. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:69–73
48. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma.; *Gastroenterology.* 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S97-10
49. Byrne CD, Olufadi R, Bruce KD, Cagampang FR, Ahmed MH. Metabolic disturbances in non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2009; 116(7):539–564.

50. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. Then association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(3): 369–380.
51. Hashem B, El-Serag MD, MPH, Peter A Richardson PhD2 and James E Everhart MD, MPH3. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States veterans; *The American Journal of Gastroenterology* (2001) 96, 2462–2467; doi:10.1111/j.1572-0241.2001.04054.x
52. Wild CP, Montesano R. A model of interaction: aflatoxns and hepatitis viruses in liver cancer aetiology and prevention. *Cancer Lett.* 2009 dec 1;286(1):22-8.
53. Chuang SC, La Vecchia C, Boffetta P, Liver cancer: descriptive epidemiology and risk factors other than HBV and HCV infection, *Cancer Lett.* 2009 Dec 1;286(1):9-14.
54. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127(5 Suppl 1):72–78.
55. De BV, Welsh JA, Yu MC, Bennett WP. p53 mutations in hepatocellular carcinoma related to oral contraceptive use. *Carcinogenesis* 1996; 17:145–149.
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. 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.
58. Bruix J, and Sherman M, AASLD Practice Guideline; Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update
59. Matsumoto Y, Suzuki T, Asada I et al. Clinical classification of hepatoma in Japan according to serial changes in serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1982; 49:354
60. Somasundaram Subramaniam, Robin K. Kelley, Alan P. Venook; A review of hepatocellular carcinoma (HSC) staging systems
61. El-Serag HB: Hepatocellularcarcinoma. *N Engl J Med* 2011;365:1118–1127.
62. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, et al: Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008;134:1752–1763.
63. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008; 134: 1908-16

64. Karakayali H, Moray G, Sozen H, Dalgic A, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Tranplant Proc* 38: 575-578, 2006.
65. Livraghi T, Meloni F, Goldberg SN, et al. Hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation of medium and large lesions. *Radiology* 2000;214:761-8
66. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: The “test of time” approach. *Cancer* 2003;97:3027-35.
67. Sciarrino E, Simonetti RG, Le Moli S, Pagliaro L. Adriamycin treatment for hepatocellular carcinoma. Experience with 109 patients. *Cancer* 1985; 56: 2751.
68. Choi TK, Lee NW, Wong J. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. Adriamycin versus quadruple chemotherapy. *Cancer* 1984; 53: 401.
69. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983; 51: 206.
70. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995; 52: 487.
71. Lee J, Park JO, Kim WS, et al. Phase II study of doxorubicin and cisplatin in patients with metastatic hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 54: 385.
72. Park SH, Lee Y, Han SH, et al. Systemic chemotherapy with doxorubicin, cisplatin and capecitabine for metastatic hepatocellular carcinoma. *BMC Cancer* 2006; 6:3 .
73. Parikh PM, Fuloria J, Babu G, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol* 2005; 26: 115.
74. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3501.
75. Lai CL, Wu PC, Lok AS, et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Br J Cancer* 1989; 60: 928.
76. Huynh H, Nguyen TT, Chow KH, et al. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003; 3: 19.

77. Louafi S, et al. Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC): results of the phase II study ERGO (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:221s
78. Raderer M, Hejna MH, Muller C, et al. Treatment of hepatocellular cancer with the long acting somatostatin analog lanreotide in vitro and in vivo. *Int J Oncol* 2000; 16: 1197.
79. Perz JF, Armstrong Farrington LA et. Al The contribution of Hepatit B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide *J. Hepatol* 2006: 45; 529
80. Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği- Hepatit B Yol Haritası
81. Can A, Dogan E, Bayoglu I, Tatli AM, Besiroglu M, Kocer M, Dulger AC, Uyeturk U, Kivrak D, Orakci Z, Bal O, Kacan T, Olmez S, Turan N, Ozbay MF, Alacacioglu A. Multicenter epidemiologic study on hepatocellular carcinoma in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(6):2923-7.
82. Ökten A. İstanbul Üniversitesi Top Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul; Türkiye’de Kronik Hepatit, Siroz ve Hepatosellüler Karsinoma Etiyolojisi; *Güncel Gastroenteroloji* 7/3 Eylül 2003
83. Uptodate - Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma
84. Arıbaş, BK. A.Y. Aankara onkoloji E.A.H. Karaciğer Malign Tümörlerde Perkütan RF Ablasyon
85. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 698711
86. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis* 2010; 30: 61-74.
87. Lin CT, Hsu KF, Chen TW, Yu JC, Chan DC, Yu CY, Hsieh TY, Fan HL, Kuo SM, Chung KP, Hsieh CB. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice?, *World J Surg.* 2010 Sep;34(9):2155-61.
88. Lei Jianyong MD, Lunan Y, Wentao W, Yong Z, Bo L, Tianfu W, Mingqing X, and Jiaying Y. Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Hepatocellular Carcinoma; Transarterial Chemoembolization or Hepatic Resection?
89. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519-24

90. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A retrospective analysis of the UNOS/OPTN database. *Liver Transpl* 2006; 12: 1504-11.
91. Te-Sheng Chang, Yu-Chih Wu, Shui-Yi Tung, Kuo-Liang Wei, Yung-Yu Hsieh, Hao-Chun Huang, Wei-Ming Chen, Chien-Heng Shen, Chang-Hsien Lu, Cheng-Shyong Wu, Ying-Huang Tsai and Yen-Hua Huang; Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis; *The American Journal of Gastroenterology* , (14 April 2015) | doi:10.1038/ajg.2015.100
92. Uptodate- A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998; 28:751.
93. D'Avola D, Iñarrairaegui M, Pardo F, Rotellar F, Marti P, Bilbao JI, Martinez-Cuesta A, Benito A, Alegre F, Mauleón E, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Prognosis of hepatocellular carcinoma in relation to treatment across BCLC stages. *Ann Surg Oncol*. 2011 Jul;18(7):1964-71.
94. Uptodate- Eddie K. Abdala MD., Keith E. Stuart- uptodate., Overview of treatment approaches for hepatocellular carcinoma
95. H Mansour A, Watson W, Shayani V, Pickleman J. Abdominal operations in patients with cirrhotic patients: Still a major surgical challenge. *Surgery* 1997;122: 730
96. Akdoğan M, Özçay N, Doğrucan N, Kaçar S, Kayhan B, Yalın Kılıç Z.M, İbiş M, Yüksel O. Which model is more effective for prioritizing liver transplantation: MELD or CHILD score; *Akademik gastroenteroloji dergisi*, 2008; 7(2): 73-76)
97. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, Benvegnù L, Caturelli E, Zoli M, Borzio F, Chiaramonte M, Trevisani F. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. Italian Liver Cancer (ITA.LI.CA) group. *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):184-90.
98. Zhang P, Yang Y, Wen F, He X, Tang R, Du Z, Zhou J, Zhang J, Li Q. Cost-effectiveness of sorafenib as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Apr 22.
99. Lim KC, Wang VW, Siddiqui FJ, Shi L, Chan ES, Oh HC, Tan SB, Chow PK, Cost-effectiveness analysis of liver resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma within the Milan criteria, *Hepatology*. 2015 Jan;61(1):227-37.