

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN HEPATOSELULER KARSİNOM İLE VİRAL HEPATİTLER ZEMİNİNDE GELİŞEN HEPATOSELULER KARSİNOM ARASINDAKİ GENETİK MOLEKÜLER FARKLILIKLARIN İN SİLİCO YÖNTEMİ İLE ANALİZİ

DR. AYSU USUBBAYLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ORCID : 0000-0003-4011-9260

İZMİR – 2024

T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NON-ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER HASTALIĞI ZEMİNİNDE GELİŞEN HEPATOSELULER KARSİNOM İLE VİRAL HEPATİTLER ZEMİNİNDE GELİŞEN HEPATOSELULER KARSİNOM ARASINDAKİ GENETİK MOLEKÜLER FARKLILIKLARIN İN SİLİCO YÖNTEMİ İLE ANALİZİ

DR. AYSU USUBBAYLI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ORCID : 0000-0003-4011-9260

Danışman Öğretim üyesi :

Doç. DR. NİLAY DANIŞ

TEŞEKKÜRLER

Bu çalışmayı tamamlarken hayatımda iz bırakan değerli insanlara şükranlarımı sunmak, benim için büyük bir onurdur.

Öncelikle, uzmanlık tezimin oluşması, geliştirilmesi tüm aşamalarında bana yardımcı olan ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, her türlü bilimsel katkıyı sunan tez danışmanım, değerli hocam Doç.Dr. Nilay DANIŞ'a sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında her zaman bana yol gösteren, desteği, bilgi ve tecrübeleri ile hep yanımda olan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Ender Berat ELLİDOKUZ'a bu süreçte gösterdiği sabrı, emekleri ve değerli katkıları için en içten dileklerimle teşekkür eder sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım.

Bu çalışmanın ortaya çıkmasında emeği geçen Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalından Doç. Dr. Zerrin IŞIK'a ve Translasyonel Onkoloji Programı doktora öğr. Asım LEBLEBİCİ hocama teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bu zorlu süreçte hep yol gösteren, bilgi, tecrübeleri eğitimime katkıda bulunan ve üzerimde emeği olan birlikte çalışmaktan onur duyduğum çok değerli hocalarıma teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Uzmanlık hayatım boyunca benden yardımlarını ve bilgilerini esirgemeyen, kliniğimizin tüm uzman hekimlerine, birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli asistan arkadaşlarıma ;

Ve koşulsuz sevgi ve dualarını hep kalbimde hissettiğim Annem Muhlisa USUBOVA'ya, Babam Zahid USUBOV'a, canım kardeşlerime - biricik aileme; Güç ve ilham kaynağım olup zor yolculuğumun sessiz kahramanlarına çevrildikleri için sonsuz saygı, bolca sevgi ve derin bir minnetle…

Dr. Aysu USUBBAYLI

İzmir 2024

İÇİNDEKİLER

TABLOLAR……..IV

ŞEKİLLER…….....V

KISALTMALAR……...VI

ÖZET…….……X

ABSTRACT……..……XII

1.GİRİŞ VE AMAÇ……...……1

2.GENEL BİLGİLER……..……...2

2.1 Hepatosellüler karsinom epidemiyolojisi……...…2

2.2 Hepatosellüler karsinom histopatolojisi…….4

2.3 Hepatosellüler karsinom evrelemesi……..7

2.4 Hepatosellüler karsinom için risk faktörleri……...…….11

2.4.1 Karaciğer sirozu……12

2.4.2 Viral Hepatitler - Hepatit B, D, C virüs Enfeksiyonları……16

2.4.3 MASH/MASLD……...…….24

2.4.4 Alkol kullanımı…….……27

2.4.5 Aflatoksin……..……29

2.4.6 Diğer Karaciğer Hastalıkları…….30

2.5 HCC gelişiminde sinyal yolaklar……..33

2.6 Hepatosellüler karsinomun klinik semptomları……35

2.7 Hepatosellüler karsinoma tanısal yaklaşım…….……..36

2.8 Hepatoselüler karsinom tedavisi……...41

2.8.1 Cerrahi rezeksiyon……43

2.8.2 Karaciğer transplantasyonu ……..……45

2.8.3 Lokoregional tedaviler……...47

2.8.4 Sistemik ajanlarla tedavi……49

2.9 HCC surveyansı…….51

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER……55

4.BULGULAR……..…….58

5.TARTIŞMA……77

6.SONUÇ…….……..89

7. KAYNAKLAR……...91

TABLOLAR

Tablo 1 : WHO Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması 5. Baskısına göre hepatosellüler karsinom varyantlarının klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerinin özeti

Tablo 2 : HCC için Okuda evrelemesi

Tablo 3 : HCC için Fransız evrelemesi

Tablo 4 : BCLC evrelemesi

Tablo 5 : CLIP skorlaması

Tablo 6 : Karaciğer hastalıklarında HCC insidansı (%/yıl) ve oranı (S/non S)

Tablo 7 : Child-Pugh skorlaması

Tablo 8 : HCC tedavisinde cerrahi rezeksiyon için kontraendikasyonlar

Tablo 9 : Farklı etiyolojiler için önemli kılavuzlara dayalı HCC surveyansı.

Tablo 10 : Çalışmada kullanılan GEO verisetleri

Tablo 11 : Kullanılan analiz paket ve programları

Tablo 12 : Log2FC ≥ 2 içeren MASH zeminli HCC grubunda anlamlı DEG'ler

Tablo 13 : MASH grubu HCC de Log2FC > 2.5 olan anlamı up-regule DEG'ler

Tablo 14 : Log2FC ≤ -2 içeren Viral hepatit zeminli HCC grubuna göre MASH grubunda ekspresyonu düşük olan, yani başka bir ifade ile Viral hepatit HCC de up-yukarı regule DEG'ler

Tablo 15 : Log2FC ≤ - 2.5 olan Viral hepatit zeminli HCC grubuna göre MASH grubunda ekspresyonu düşük olan, yani başka bir ifade ile Viral hepatit HCC de up-yukarı regule DEG'ler

Tablo 16 : KEGG analizi sonuçlarında farklı yolaklarda anlamlı up-regule genler

Tablo 17 : Kanser Hallmark yolakları analizi

Tablo 18 A, B, C, D, E, F : GO-BP Analiz sonucu

ŞEKİLLER

Şekil 1A: 2019'da yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları (100.000 kişi başına).

Şekil 1B : 1990 ve 2019 yılları arasında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranlarındaki zamansal değişiklikler, yüzde olarak gösterilmiştir.

Şekil 2 : Bölge ve etiyolojiye göre karaciğer kanseri için yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı, 2019.

Şekil 3 : Hepatoselüler karsinomun karakteristik histopatolojik özellikleri

Şekil 4 : BCLC evrelemesi

Şekil 5 : PME'de HCC oluşumunu teşvik eden mekanizmalar.

Şekil 6 : HDV-HCC de genetik moleküler gelişim yolakları

Şekil 7 : HCV'nin onkojenik sinyal yolları arasındaki etkileşim

Şekil 8 : MASLD hastalarında hepatoselüler karsinom sürveyansı için en son kılavuzlara dayalı olarak önerilen algoritma.

Şekil 9 : Etanol kaynaklı hepatokarsinogenez

Şekil 10 : HCC gelişim yolakları genel özet

Şekil 11 : Hepatoselüler karsinomlu 685 hastada tümör belirteci yükselme paternleri

Şekil 12 : HCC'nin cerrahi tedavilerinden sonra hastaların serumlarında GPC3'ün kaybolması.

Şekil 13 : HCC evreleme ve tedavisinde BCLC – 2022 algoritması

Şekil 14 : Couinaud tarafından tanımlanan karaciğerin segmental anatomisi.

Şekil 15 : MASH zeminli HCC ve Viral hepatit zeminli HCC de up regule olan genlerin UMAP-2 boyutlu harita yöntemi ile analizinin görseli

Şekil 16 : KEGG Yolak figürleri ve onlara uygun up-regule gen ilişkisi

Şekil 17 : Kanser Hallmark yolakları veri analiz sonucu

Şekil 18 : GO-BP analiz sonucu

KISALTMALAR

HCC : Hepatoselüler karsinom

MASH : Metobolik Asosiyasyonlu Steatohepatit

MASLD : Metobolik Asosiyasyonlu Karaciğer Hastalığı

T2DM : Tip -2 Diyabetus Mellitus

HBV : Hepatit B virüsü

HCV : Hepatit C virüsü

HDV : Hepatit D virüsü

AFP : Alfa fetoprotein

GP73 : Golgi protein 73

GPC-3 : Fosfatidilinositol proteoglikan 3

HSP : Isı şok proteini

LCHB : HBV kaynaklı HCC

LCHC : HCV kaynaklı HCC

LCAU : Alkol kullanımına bağlı HCC

LCNA : MASH kaynaklı HCC

LCOC : Diğer sebeplere bağlı HCC

WHO : Dünya Sağlık Örgütü;

JAK : Janus kinaz

STAT : Sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü

TGF-β : Tümör büyüme faktörü-beta

ALT : Telomerin alternatif uzaması

G-CSF : Granülosit koloni stimulan faktör

PD-L1 : Programlanmış ölüm ligandı 1

EBV : Ebstein Barr virüsü

LCSGJ : Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu

ICG : İndosiyanin yeşili

BCLC : Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri

CLİP : Karaciğer kanseri İtalyan Programı

PBC : Primer Biliyer Kolanjit

OİH : Otoimmün hepatit

HSC : Hepatik stellat hücreler

ECM : Hücre dışı matris

PME : Premalign mikro çevre

CLDN1 : Claudin 1

EGF : Epidermal büyüme faktörü

EGFR : Epidermal büyüme faktörü reseptörü

VEGF : Vasküler endotelyal büyüme faktörü

HIF-1α : Hipoksi-indüklenebilir faktör 1 alfa

NF-κB : Nükleer faktör kappa B

PTPRD : Protein tirozin fosfataz reseptör tipi delta

SMAD3 : SMAD ailesi üyesi 3

SOCS3 : Sitokin sinyalini baskılayan 3

STAT3 : Sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü 3

TC-PTP : T hücresi protein tirozin fosfataz

UPR : Katlanmamış protein yanıtı

ADH : Alkol dehidrojenaz

CYP2E1 : Sitokrom P450 aile 2 alt aile E üye 1

ALDH : Aldehit dehidrojenaz

PBC : Primer bilier siroz

PSC : Primer sklerozan kolanjit

AAT : Alfa-1 antitripsin

AATD : Alfa-1 antitripsin eksikliği

DCP : Des-gamma-karboksiprothrombin

PIVKA-II : Prothrombin Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II

IGF-II : Insulin benzeri büyüme faktörü – II

PEI : Perkutan etanol enjeksiyonu

RFA : Radyo frekans ablasyonu

MWA : Mikrodalga ablasyonu

SBRT : Stereotaktik body radyoterapi

3D-CRT : Üç boyutlu konformal radyoterapi

TAE : Transarteriyel embolizasyon

TACE : Transarteriyel kemootembolizasyon

SIRT : Selektif internal radyoterapi

TARE : Transarteriyel radyo-embolizasyon

AASLD : Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği

AGA : Amerikan Gastroenteroloji Derneği

APASL : Asya-Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği

EASL : Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği

DEG : Diferensiyal olarak eksprese genler

KEGG : Kyoto Genler ve Genomlar Ansiklopedisi

GO-BP : Gen Ontoloji – Biyolojik Süreçler

RPL18A : Ribosomal Protein L18A

PFN1 : Profilin 1

ENO1 : Enolaz 1

EPHX1 : Epoksit hidroksilaz

MSH6 : MutS Homolog 6

RHOA : Ras Homolog Family Member A

CYP4F11 : Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 11

ACTN4 : Actinin Alpha 4

ST6GAL1 : ST6 Beta-Galactoside Alpha-2,6-Sialyltransferase 1

LSR : Lipolysis Stimulated Lipoprotein Receptor

NDGR2 : N-myc Downstream Regulated Gene 2

TET2 : Tet Methylcytosine Dioxygenase 2

SUZ12 : SUZ12 Polycomb Repressive Complex 2 Subunit

CTNNA2 : Catenin Alpha 2

KDM5D : Lysine Demethylase 5D

SLC46A3 : Solute Carrier Family 46 Member 3

CBL : Cbl Proto-Oncogene

ÖZET

Dr. Aysu Usubbaylı
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Gastroenteroloji Bilim Dalı 35340 İnciraltı/ İZMİR

Amaç - Biz bu çalışmada hepatoselüler karsinomun en yaygın risk faktörlerinden olan MASLD ve viral hepatitleri ele alarak spesifik risk faktörlerinin yarattığı farklı zeminlerden köken alan tümör dokularındaki farklılıkları İn Silico yöntemi ile inceleyerek bahsi geçen risk grupları için erken tanıda kullanılabilecek spesifik biyobelirteçlerin ve ileriye yönelik olası yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini amaçladık.

Gereç ve yöntem – 2 mRNA veri kümesi (GSE107170, GSE102079) Gene Expression Omnibus (GEO) veri tabanından seçilmiştir. Veri profilinden alınan toplam örnek sayısı 269 olup, bu örneklerden 118 viral hepatit zemininde gelişen HCC doku örneği ve 151 MASH zemininde gelişen HCC doku örneği içermektedir. Diferansiyel olarak eksprese edilen genler (DEG' ler) R yazılımı 4.3.1 sürümü tarafından seçildi. Daha sonra gen ontolojisi (GO) analizi ve Kyoto Gen ve Genom Ansiklopedisi (KEGG) yol analizi ve Kanser Hallmark yolak analizleri yapılarak farklı anlamlı eksprese edilen yolaklar ve bu yolaklarda görev alan genler ayırt edildi.

Bulgular - Öncelikle 2 mRNA ekspresyon veri kümesinin ham verileri R (4.3.1) istatistiksel analiz programı aracılığı ile ilk basamakta verilerin indirilmesi işlemi yapıldı. Sonrasında ise verilerin okunması ve ekspresyon farkının tespiti yapıldı. 2 mRNA veri kümesi kesişimi sonucu toplam 127 yukarı-regüle DEG elde olundu. Log2FC $\geq$ 2 içeren genler MASH zeminli HCC grubunda ve Log2FC $\leq$ -2 içeren DEG ler ise Viral zeminli HCC grubunda up- yukarı regüle olan DEG ler olarak tanımlandı. MASH zeminli HCC grubunda toplam up regule olan DEG sayısı 34, Viral hepatit zeminli HCC grubunda DEG sayısı 93 tespit edildi. Düzeltilmiş p değeri ise < 0.05 olarak hesaplanmıştır. Fonksiyonel gen zenginleştirme analizi sonuçlarıda ise KEGG ve Hallmark kanser yolakları analizlerinde HCC onkogenezinde bu anlamlı DEG lerin yer aldığı önemli pathway'ler tespit edildi.

Sonuç - Bu çalışmada, biyoinformatik analizlerle MASH ve Viral hepatit kaynaklı hepatosellüler karsinom (HCC) için anlamlı diferansiyel olarak eksprese edilen genler (DEG) belirlenmiştir. MASH sekonder HCC'de RPL18A, ENO1, RHOA gibi genlerin kötü prognozla, PFN1, MSH6 gibi genlerin ise iyi prognozla ilişkili olduğu saptanmıştır. Ferroptoz mekanizmasının HCC tedavisinde anti-tümör potansiyeli vurgulanmış ve bu süreçte ENO1, ACTN4, LSR gibi genlerin rolü tartışılmıştır. Ayrıca, Sorafenib direnci ile ilişkili ACTN4, LSR ve Lenvatinib direnci ile bağlantılı ST6GAL1 gibi genler tedavi etkinliğini artıracak hasta bazlı yaklaşımların önemini ortaya koymuştur. SUZ12, CTNNA2 ve KDM5D gibi genler, farklı HCC alt gruplarında prognostik değere sahiptir. Çalışma, HCC'nin tanı ve tedavisinde yeni hedefler belirlenmesine rehberlik etme potansiyeli taşımakla birlikte bulguların doğrulanması için daha ileri moleküler ve klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler – Viral hepatit (Hepatit B virüsü, Hepatit C virüsü, Hepatit D virüsü), hepatosteatoz, steatohepatit, MASH – non alkolik steatohepatit, MASLD – non alkolik yağlı karaciğer hastalığı, MAFLD – metabolik ilişkili yağlı karaciüer hastalığı, HCC – hepatocellular carcinoma, Biyoinformatik genler, GEO - Gen Ekspresyonu Omnibus, DEG - Diferansiyel Eksprese Genler. KEGG, GO-BP

ABSTRACT

Dr. Aysu Usubbaylı
Dokuz Eylül University, Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology, 35340 İnciraltı / İZMİR

Objective - In this study, we aimed to investigate the differences in tumor tissues arising from diverse backgrounds shaped by specific risk factors, including MASLD and viral hepatitis, which are among the most common risk factors for hepatocellular carcinoma (HCC). Utilizing the In Silico method, we sought to identify specific biomarkers that could be used for early diagnosis in these risk groups and to develop potential new therapeutic approaches for the future.

Materials and Methods - Two mRNA datasets (GSE107170, GSE102079) were selected from the Gene Expression Omnibus (GEO) database. The total sample size obtained from the dataset comprised 269 samples, including 118 HCC tissue samples developed on the background of viral hepatitis and 151 HCC tissue samples developed on the background of MASH. Differentially expressed genes (DEGs) were identified using R software version 4.3.1. Subsequently, Gene Ontology (GO) analysis, Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) pathway analysis, and Cancer Hallmark pathway analyses were performed to distinguish significantly expressed pathways and the genes involved in these pathways.

Results - Initially, raw data from two mRNA expression datasets were downloaded using the R (4.3.1) statistical analysis software. Subsequently, the data were read, and differential expression was analyzed. The intersection of the two mRNA datasets yielded a total of 127 upregulated DEGs. Genes with Log2FC ≥ 2 were identified as upregulated DEGs in the MASH-based HCC group, while genes with Log2FC ≤ -2 were designated as upregulated DEGs in the Viral-based HCC group. The total number of upregulated DEGs in the MASH-based HCC group was determined to be 34, whereas 93 upregulated DEGs were identified in the Viral hepatitis-based HCC group. The adjusted p-value was calculated to be < 0.05. The results of the functional gene enrichment analysis revealed significant pathways involving these DEGs in HCC oncogenesis, as identified in KEGG and Hallmark cancer pathway analyses.

Conclusion - This study utilized bioinformatic analyses to identify significant differentially expressed genes (DEGs) associated with hepatocellular carcinoma (HCC) secondary to non-alcoholic steatohepatitis (MASH) and viral hepatitis. Genes such as RPL18A, ENO1, and RHOA in MASH-related HCC were linked to poor prognosis, while PFN1 and MSH6 were associated with favorable outcomes. The study highlights the anti-tumor potential of ferroptosis, a unique mechanism of iron-dependent programmed cell death, in HCC treatment, emphasizing the roles of genes like ENO1, ACTN4, and LSR. Additionally, ACTN4 and LSR were implicated in Sorafenib resistance, while ST6GAL1 was associated with Lenvatinib resistance, underscoring the significance of patient-specific therapeutic approaches. Prognostic implications were further noted for genes such as SUZ12, CTNNA2, and KDM5D in various HCC subgroups. Overall, this study provides a framework for identifying novel diagnostic and therapeutic targets in HCC, although the findings require validation through comprehensive molecular and clinical investigations.

Keywords - Viral hepatitis (Hepatitis B virus, Hepatitis C virus, Hepatitis D virus), hepatosteatosis, steatohepatitis, MASH – metabolic-disfunction ilişkili steatohepatitis, MASLD – metabolic-disfunciyon ilişkili fatty liver disease, MAFLD – metabolic-associated fatty liver disease, HCC – hepatocellular carcinoma, bioinformatics genes, GEO – Gene Expression Omnibus, DEG – differentially expressed genes, KEGG, GO-BP.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatosellüler kanser (HCC) dünya genelinde en yaygın kanser türleri arasında ilk 10'da 6.sırada yer almaktadır (1,2). Tahmini hesaplara göre karaciğer kanseri gelecek 2025 yılında 1 milyondan fazla vakaya yol açacağı düşünülüyor olup ciddi bir sağlık sorunu yükü oluşturmaktadır (3). Karaciğer kanserinin en yaygın tipi olan HCC (bütün karaciğer kanserlerinin %80 den fazlasını (4) içerir) bütün kanser vakalarının yaklaşık %5lik dilimini oluşturur (1). Mortalite oranına göre ise bütün kanserler arasında kanser ilişkili ölümler arasında 3.sırada yer almaktadır (5).

Hepatoselüler karsinom tanısı alan hastaların 5 yıllık doğal sağ kalım oranı %5 oranından az olup düşük seviyelerde seyretmektedir, ancak potansiyel olarak erken evrede tespit edilip tedavi edici yaklaşımlar (karaciğer nakli, cerrahi rezeksiyon ve ya hedefe yönelik ablasyon) uygulanan hastalar bu %5lik düşük sağ kalım oranlarının dışındadır. Bu grupta sağ kalım oranı önemli ölçüde artarak 5 yıllık sağ kalım oranı %40 ile %70 arasında değişim gösterir. (6).

Hastalığın agresif seyri, çoğunlukla kötü prognozlu olması ve risk faktörlerinin çokluğu nedeniyle tanıda kullanılan biyobelirteçlerin geliştirilmesi, olası spesifik risk faktörlerinin kendine özgü tümör geliştirme mekanizmalarının daha geniş şekilde araştırılması oldukça önemlidir.

Erken tanı ve onun etkinliğini artırmak, ekonomik ve etkili tanı yöntemlerinin seçilmesi son derece önemlidir. Erken klinik tanı yöntemlerinden olan tümör belirteçleri de başlıca etkili faktörlerden olarak bilinmektedir. Potansiyel serum tümör belirteçleri arasında alfa fetoprotein – AFP heterojenitesi, Golgi protein 73 – GP73, fosfatidilinositol proteoglikan – GPC3, osteopontin, anormal protrombin ve ısı şok proteini – HSP yer alır (8).

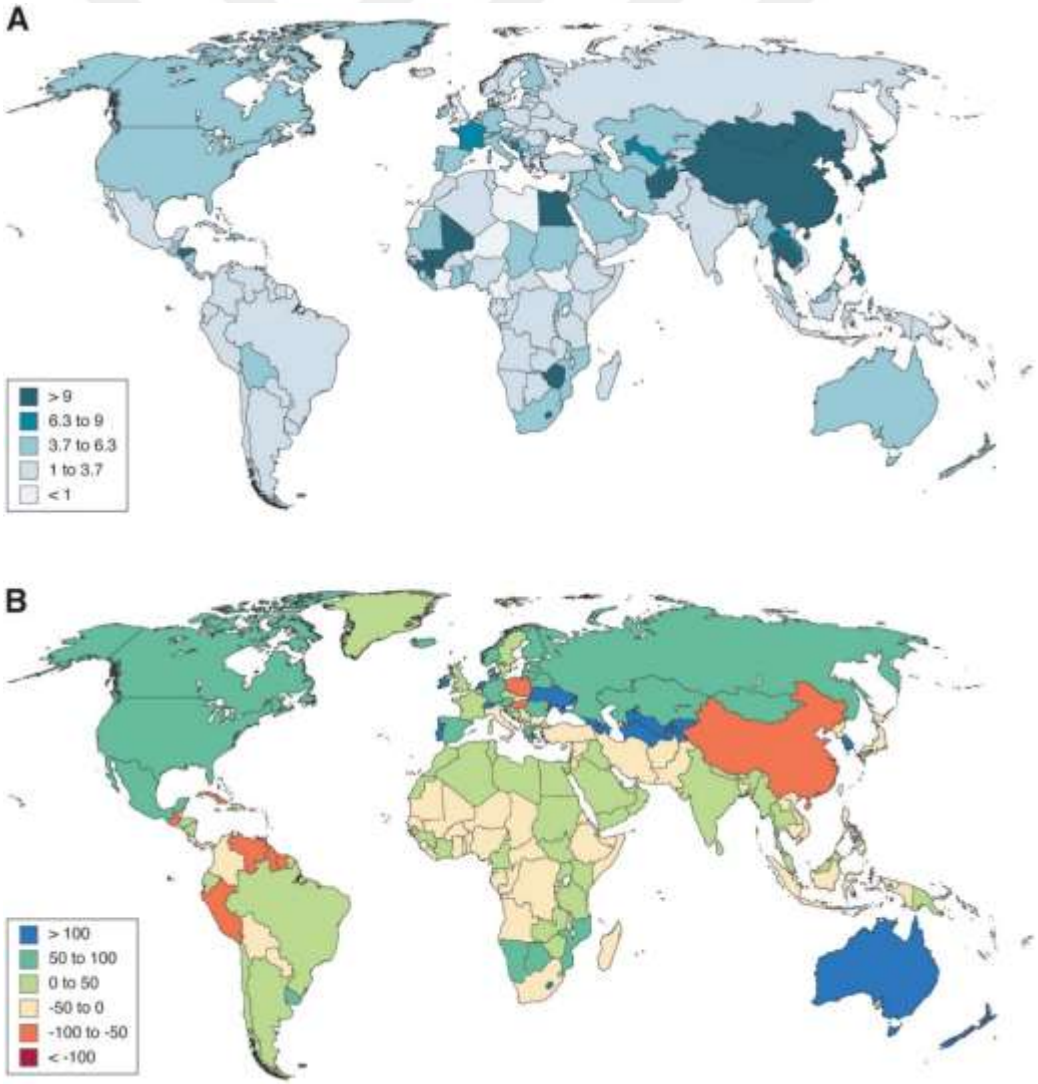
HCC genellikle herhangi bir nedene bağlı karaciğer sirozu bağlamında gelişir ancak, özellikle hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonları, alkolik, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (MASLD) ile bağlantılıdır ve bunlar en yaygın altta yatan etiyolojilerdir (7) .

Biz bu çalışmada hepatoselüler karsinomun en yaygın risk faktörlerinden olan MASLD ve viral hepatitleri ele alarak spesifik risk faktörlerinin yarattığı farklı zeminlerden köken alan tümör dokularındaki farklılıkları İn Silico yöntemi ile inceleyerek bahsi geçen risk grupları için erken tanıda kullanılabilecek spesifik biyobelirteçlerin ve ileriye yönelik olası yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesini amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

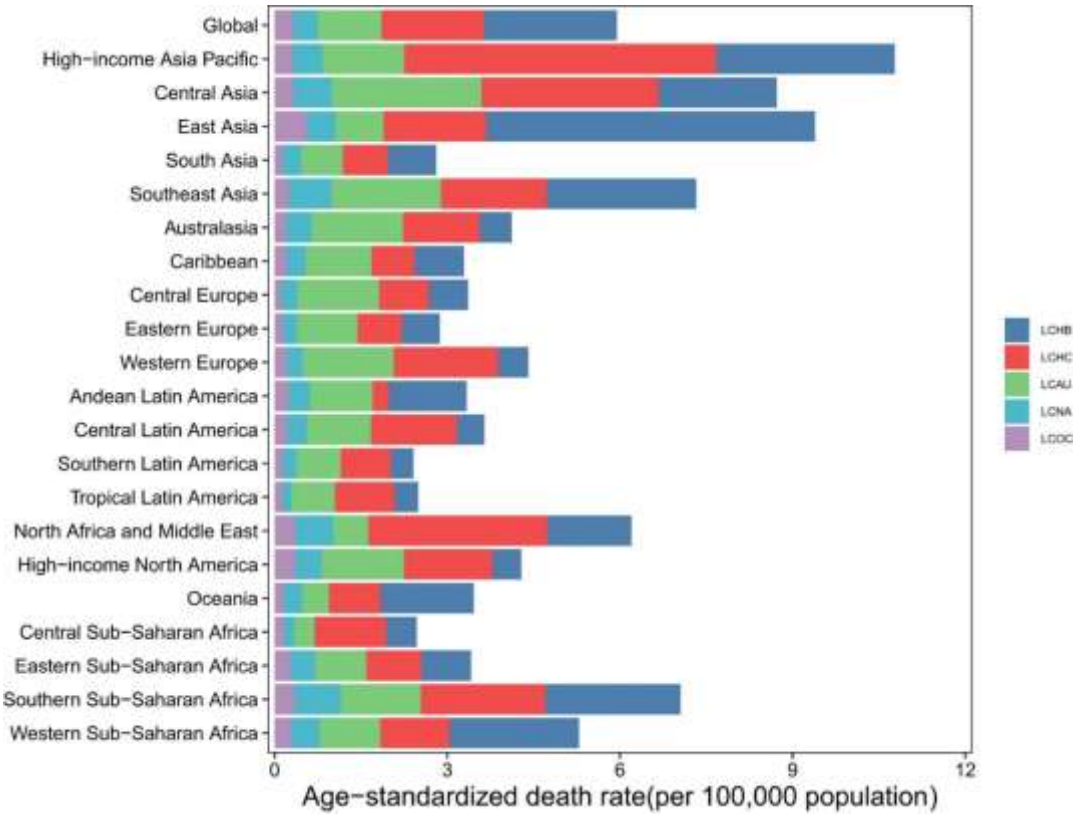
2.1 Hepatoselüler karsinom epidemiyolojisi

Hepatosellüler kanser (HCC) dünya genelinde en yaygın kanser türleri arasında ilk 10'da 6.sırada yer almaktadır (1,2). Tahmini hesaplara göre karaciğer kanseri gelecek 2025 yılında 1 milyondan fazla vakaya yol açacağı düşünülüyor olup ciddi bir hastalık yükü oluşturmaktadır (3). Karaciğer kanserinin en yaygın tipi olan HCC bütün primer karaciğer kanserlerinin %80 den fazlasını (4) içerir, bütün kanser vakalarının ise yaklaşık %5lik dilimini oluşturur (1). Mortalite oranına göre ise bütün kanserler arasında kanser ilişkili ölümler arasında 3.sırada yer almaktadır(5).



Şekil 1 : 1990-2019 yılları arasında hepatosellüler karsinomun (HCC) bölgesel değişimleri.

A – 2019'da yaşa göre standardize edilmiş insidans oranları (100.000 kişi başına). **B –** 1990 ve 2019 yılları arasında yaşa göre standardize edilmiş insidans oranlarındaki zamansal değişiklikler, yüzde olarak gösterilmiştir. (9)



Şekil 2 : Bölge ve etiyolojiye göre karaciğer kanseri için yaşa göre standardize edilmiş ölüm oranı, 2019. (9)

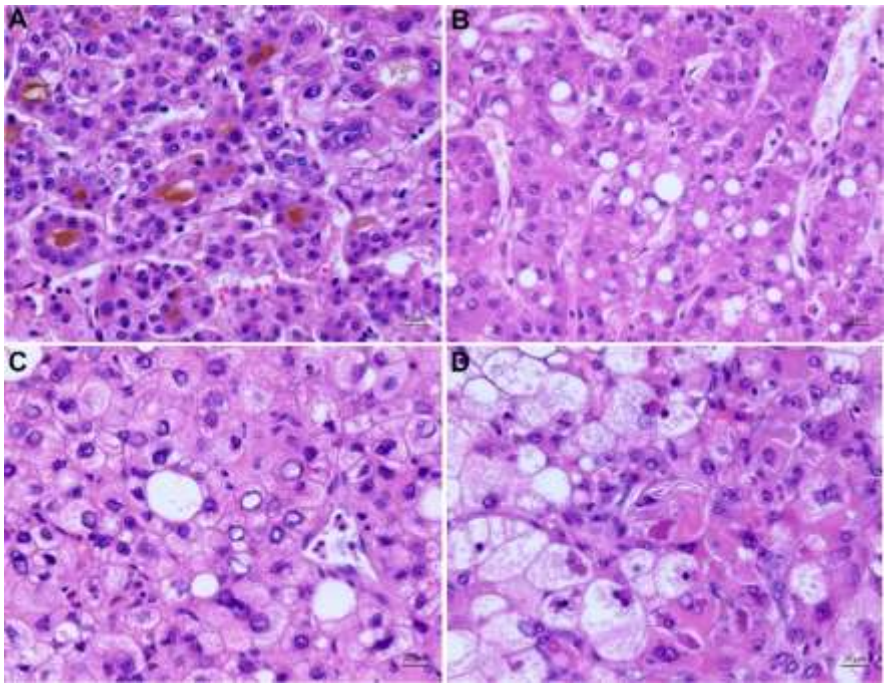
LCHB : HBV kaynaklı HCC, LCHC : HCV kaynaklı HCC ,LCAU : Alkol kullanımına bağlı HCC, LCNA : MASH kaynaklı HCC , LCOC : Diğer sebeplere bağlı HCC

Neredeyse bütün dünyada primer karaciğer kanseri insidansı erkeklerde kadınlara oranla 2-3 kat daha fazla görülmektedir (10). Ayrıca, kadınlar genellikle siroz ile ilişkilendirilmeyen HCC vakalarıyla daha sık başvurmakta ve hastalık daha az ilerlemiş evrede tanı almaktadır. Bu durum, kadınların genel sağkalım oranının daha yüksek olmasına katkıda bulunmaktadır. (11) Cinsel dismorfizmi olduğu bilinen karaciğer androjenlerin ve östrojenlerin etkisine son derece hassastır. Cinsiyet hormonları, HCC gelişme riskini modüle ederek risk faktörlerinin saldırganlığını,

hastalığın tedavilere yanıtını ve nihayi prognozu etkileyerek hareket eder. Ayrıca, androjenler ve östrojenler karaciğer hasarının diğer faktörlerinin ve kofaktörlerinin (örn. Kronik HBV enfeksiyonu, obezite) etkisini modüle edebilmekte ve kanserojen güçlerini önemli ölçüde etkileyebilmektedir (12)

2.2 Hepatoselüler karsinom histopatolojisi

HCC dokusundan alınan biyopsi materyelinin incelemesinde bulunan tipik özellikler arasında çoğunlukla safra üretimi, lipofuscin ve glikojen birikimi ile yağ değişiklikleri bulunur. Tümör dokusu hücreleri hiyalin cisimcikler, Mallory Denk cisimcikleri veya soluk cisimcikler gibi inklüzyonlar üretebilir. Ayrıca, tümör dokusunun incelemesinde portal yolların kaybı veya normal retikülin iskeletinin azalması/kaybı gibi tipik karaciğer dokusunun yapısal kaybına sahip oldukları saptanmıştır. Tümör dokusu endoteli, immünohistokimyasal olarak CD34, faktör VIII ve tip IV kollajen üretir. Elektron mikroskobu incelemesi, tümör hücreleri ile endotel hücreleri arasında bir bazal membran bulunduğunu ortaya koymaktadır (13).



Şekil 3 : Hepatoselüler karsinom. Hepatoselüler karsinomda karakteristik hücresel değişiklikler. (A) Safra üretimi olan tümör hücreleri. (B) İntrasitoplazmik lipid birikimi ile yağlı değişiklikler. (C) Glikojenlenmiş çekirdekler. (D) Hiyalin cisimcikler (Mallory Denk cisimcikleri): eozinofilik sitoplazmik inklüzyonlar. (13)

HCC'nin yaklaşık %35'ini oluşturan farklı alt tipler mevcuttur. Bu alt tipler arasında **steatohepatitik, berrak hücreli, makrotrabeküler-masif (MTM), skirröz, kromofob, fibrolamellar ile nötrofilden ve lenfositten zengin** alt tipler yer alır. Berrak hücreli ve lenfositten zengin olan tipler diğer alt tiplere göre belli farkılıklar gösterirler. Genel olarak, berrak hücreli ve lenfositten zengin alt tipler daha iyi bir prognoza sahiptir; MTM ve nötrofilden zengin alt tipler ise konvasiyonel HCC'ye göre daha kötü bir prognoz seyirlidir. Steatohepatitik ve kromofob alt tiplerin prognozları ise konvansiyonel HCC ile benzerlik gösterir. Tüm alt tipler sirotik ve sirotik olmayan karaciğerde görülebilirken, fibrolamellar karsinom yalnızca sirotik olmayan karaciğerlerde bulunur (15).

HCC'nin steatohepatitik varyantında, steatoz, Mallory-Denk cisimciklerinin tümör hücrelerinde balonlaşmaya yol açması, inflamasyon ve perisellüler steatoz gibi steatohepatit ile benzer bulgular ortaya çıkar. Bu alt tip, en yaygın türlerden biridir ve görülme sıklığı %5-20 arasında değişir. Genellikle, steatohepatitik alt tip risk faktörlerinden MASLD ile ilişkilidir. (16)

Tablo 1 : WHO Sindirim Sistemi Tümörleri Sınıflandırması 5. Baskısına göre hepatosellüler karsinom varyantlarının klinik, histopatolojik ve moleküler özelliklerinin özeti (17) – bir sonrakı sayfada açıklanmıştır.

WHO, Dünya Sağlık Örgütü; IL, interlökin; JAK, janus kinaz; STAT, sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü; MASLD, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı; HCC, hepatoselüler karsinom; AFP, alfa-fetoprotein; TGF-β, tümör büyüme faktörü-beta; ALT, telomerin alternatif uzaması; G-CSF, granülosit koloni stimulan faktör; PD-L1, programlanmış ölüm ligandı 1; EBV, Epstein-Barr virüsü

HCC – alt tipi	Histopatolojik özellikleri	Molekuler özellikleri	Klinik özellikler ve prognoz
Steatohepatitik tip	Tümör hücreleri steatohepatitin histolojik özelliklerini gösterir	IL-6/JAK/STAT aktivasyonu CTNNB1, TERT ve TP53 mutasyonları daha az	MASLD Prognozu HCC ile benzer
Berrak hücreli tip	Tümör hücreleri sitoplazması glikojen birikimi nedenli berrak görünümlü	Bilinmiyor	Konvansiyonel HCC ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoz
Makrotrabekularmassiv tip	Belirgin kalın trabeküller (6-10 hücre kalınlığında), sık vasküler invazyon	Sık TP53 mutasyonu ve FGF19 amplifikasyonu	Kötü prognoz, yüksek serum AFP düzeyleri
Skirröz tip	Bol miktarda intratümöral fibröz stroma (tümörün %30-50'si), stemness-kök hücre benzeri- ile ilişkili belirteçlerin sık ekspresyonu	Sık TSC1/TSC2 mutasyonları, TGF-β sinyal aktivasyonu	Konvansiyonel HCC'ye kıyasla kötü prognoz
Fibrolamellar tip	Yoğun fibröz stroma ile paralel diziler halinde düzenlenmiş büyük eozinofilik tümör hücreleri	*DNAJB1-PRKACA* gen füzyonu	Çocuklar ve genç yetişkinler; altta yatan kronik karaciğer hastalığı yok; Batı ülkelerinde daha sık
Kromofob tip	Berrak sitoplazma, fokal nükleer atipi alanları (ani anaplazi)	ALT fenotipi	Konvansiyonel HCC'ye benzer prognoz
Nötrofilden zengin tip	Yaygın intratümöral nötrofilik infiltrasyon	Tümörden G-CSF üretimi	Yüksek kan WBC, CRP ve IL-6
Lenfositten zengin tip	Masif intratümöral lenfositik infilt, sık PD-L1 ekspresyonu	Bilinmiyor, EBV ile ilişkili değil	Konvansiyonel HCC ile karşılaştırıldığında daha iyi prognoz

2.3 Hepatoselüler karsinom evrelemesi

Hepatoselüler karsinom (HCC), diğer malignitelerden farklıdır çünkü prognozu hem tümör evresine hem de siroz nedenli karaciğer fonksiyon bozukluğuna bağlıdır. (18) HCC evrelemesinde Fransız evreleme sistemi, Barselona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi ve İtalyan Karaciğer Kanseri Programı (CLIP) gibi Avrupa evreleme sistemleri, Okuda evreleme sistemi, Japonya entegre evreleme (JIS), Tokyo skoru ve Çin Üniversitesi Prognostik Endeksi (CUPI) gibi Asya evreleme sistemleri kullanılır.

Tablo 2 : HCC için Okuda evrelemesi (19)

	Tümör boyutu Karaciğerin :		**Asit varlığı**		**Albumin**		**Bilirubin**	
	>%50	**<%50**			**<3 mg/dl**	**>3mg/dl**	**>3 mg/dl**	**<3mg/dl**
Evre	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
1		(-)		(-)		(-)		(-)
2	1 ve ya 2							
3	3 ve ya 4							

İlk defa **Okuda Evrelemesi** tümör değişkenlerini (tümör boyutu < veya > %50) ve karaciğer fonksiyonlarını (asit, hepatic, bilirubin) birleştirerek hastaları üç evreye sınıflandırmıştır. Evre I hastalar, tedavi edilmemiş HCC hastalarına kıyasla sırasıyla 8,3 ay, 2 ay ve 0,7 aylık medyan sağkalım süreleri ile evre II ve III'e göre daha iyi bir prognoza sahiptir.(19) Okuda evrelemesinin dezavantajı, genellikle sadece ileri evre hastalar için yararlı olması ve erken evre ile ileri evreyi yeterince ayırt edememesi; bununla birlikte, tümörün çok merkezli olması, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım gibi diğer tümör değişkenlerini hesaba katmamasıdır. (20)

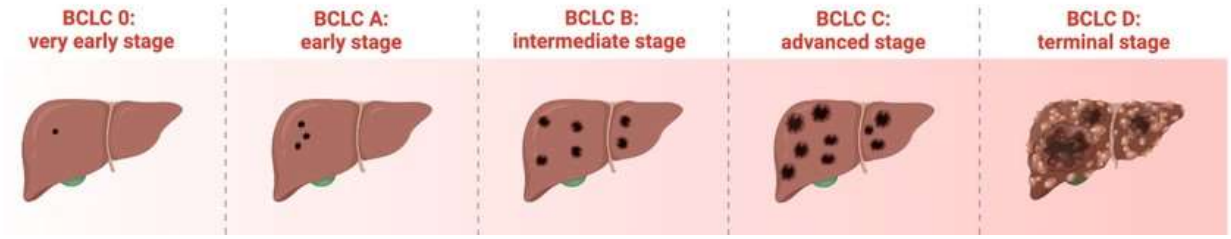
Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu (LCSGJ) veya Child-Pugh evreleri kullanarak karaciğer hasarını değerlendiren ve bunu TNM evresi ile birleştiren Japonya Entegre Evrelemesi **(JIS)** (21) Japonya'da HCC için etkili bir evreleme olarak kabul edilmektedir. İlk olarak hepatektomi geçiren hastalar için tasarlanan LCSGJ, hepatic ensefalopatinin yerini 15. Dakikada ICG tutulumunun (22) alması dışında Child-Pugh sınıfındaki parametreleri aynen dikkate alır. JIS, yakın zamanda biyobelirteçler (AFP, DCP, AFP-L3) eklenerek bm-JIS olarak geliştirilmiştir. (23)

Tablo 3. HCC için Fransız evrelemesi (18)

Parametreler	**0**	**1**	**2**	**3**
Karnofsky performans indeksi (24)	≥ 80			< 80
Serum bilirubin (µmol/l) düzeyi	< 50			≥ 50
Serum alkalen fosfataz (ULN^2) düzeyi	< 2		≥ 2	
Serum alfa fetoprotein (µg/l) düzeyi	< 35		≥ 35	
Portal obstruksiyon (ultrasonografi)	Yok	Var		

Fransız evrelemesi, performans durumu, serum bilirubin, serum alkalen fosfataz, serum alfa feto protein ve ultrasonda portal ven tıkanıklığına dayanarak hastaları üç evreye (A, B, C) ayırmaktadır. (25) Evre A'daki (skor 0) hastalar, orta derecede ölüm riski taşıyan evre B'ye (skor 1-5) ve en düşük sağkalım oranına sahip evre C'ye (skor ≥ 6) kıyasla daha iyi bir sağkalım oranına sahiptir. (25)

BCLC – Barcelona Clinic Karaciğer Kanseri modeli HCC evreleme ve tedavi sürecinde en önemli rol oynayan modellerden biri olup 2018 senesinde yayımlanmış, 2022 senesinde de güncellenmiştir. (26) BCLC modeli, hastaların klinik durumunu değerlendirmek için hastaın tümör yükü, karaciğer fonksiyonu ve hastanın günlük hayat performansı gibi temel bileşenlere dayanır. (26)



En erken evre : **Evre 0**	**Erken evre :** **Evre A**	**Ara evre :** **Evre B**	**İleri evre :** **Evre C**	**Terminal evre :** **Evre D**
2 cm ve altında tek nodül Korunmuş kc fonksiyonları PS0 Beklenen survey >5 yıl	≤ 3 cm ve ≤ 3 adet nodul Korunmuş kc fonksiyonları PS0 Beklenen survey >5 yıl	Multinoduler Korunmuş kc fonksiyonları PS0 Beklenen survey > 2,5 yıl	Portal invazyon ve / ve ya ekstrahepatik yayılım Korunmuş kc fonksiyonları PS1-2 Beklenen survey >2 yıl	Çok fazla tümör yükü Son evre karaciğer fonkisyonu PS3-4 Beklenen survey >3 ay

Şekil 4 ; Tablo 4 : BCLC evrelmesi (27)

Hastaların tümör yükü ve kanserle ilişkili semptomlara, performanslarına (28) göre prognoz tahmininde sınıflandırılmasında bir tartışma yoktur ancak, Child-Pugh sınıflandırmasının (29) en son BCLC versiyonunda terk edilmesi, temel karaciğer fonksiyonunun değerlendirilmesine yönelik güncellemeler gerektirmektedir. Child-Pugh ve Son Evre Karaciğer Hastalığı Modeli (MELD) skorlarına (30,31) bakılmaksızın asit, sarılık, ensefalopati korunmamış dekompanse karaciüer fonksiyonlarını yansıtır. Bu skorların iyileştirilmesi için çeşitli öneriler bulunmaktadır. (30) . Bununla birlikte, kompansize karaciğer fonksiyonu, albumin-bilirubin (ALBI) skoru (32–34) kullanılarak daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirilebilir. Ayrıca, tümör yüküne bakılmaksızın alfa-fetoprotein (AFP) konsantrasyonu da dikkate alınabilir. Bu parametreler, 2022 - BCLC modeline dahil edilmiştir. (25)

CLİP skorlması (35) portal ven trombozu ve alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri gibi tümör özelliklerini, hastanın Child-Pugh durumuyla bir araya getirerek hastanın tümör yükünü ve risk

faktörlerini değerlendirmek için kullanılan bir yöntemdir. (18) Hastalar 0 ile 6 arasında değişen skorlara sahiptir; CLIP-0 skoru olan hastalar, CLIP-6 skoru olan hastalara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. (18)

Tablo 5 : CLİP skorlaması (34)

Parametre	**Skor**
Child-Pugh skoru	
A	0
B	1
C	2
Tümör morfolojisi	
Tek nodul ve ≤50	0
Multinoduler ve ≤50	1
Masif ve ya > 50%	2
AFP	
<400	0
≥400	1
Portal ven trombozu	
Yok	0
Var	1

İleri ve terminal evre ekstrahepatik yayılımı olan hastalarda PET/BT'nin HCC metastazını saptamada duyarlılığı %98, özgüllüğü %86, pozitif öngörü değeri %97, negatif öngörü değeri %90 ve doğruluk oranı %96'dır. (18)

HCC'deki prognoz, yalnızca tümör evresine değil, aynı zamanda çoğu vakada görülen siroza bağlı karaciğer fonksiyon bozukluğuna da bağlıdır. HCC için kullanılan çeşitli evreleme sistemleri arasında BCLC evreleme sistemi, tümör durumu, karaciğer fonksiyonu ve hastanın genel sağlık durumunu dikkate aldığı için en uygun olanıdır. Karaciğer dışı yayılımın değerlendirilmesi, akciğerler, abdominal lenf nodları ve kemikler için PET/BT veya BT (göğüs ve karın) ile birlikte kemik taraması kullanılarak gerçekleştirilebilir. (18)

2.4 Hepatoselüler karsinom için risk faktörleri

HCC karsinogenezinde karaciğer sirozu, viral hepatitler, aflotoksin gibi iyi bilinen etkenler yanı sıra hem de alkol kullanımı, bol kahve tüketimi ve diğer beslenme ajanlarının da rol alabileceği bildirilmiştir. (36) HCC'nin etiyolojisi son on yıl içinde önemli bir dönüşüm geçirmiştir. Küresel Hastalık Yükü araştırmasına dayanarak, 2010 ile 2019 yılları arasında dünya genelinde karaciğer kanseri ölümlerinin en hızlı artış gösteren nedenleri MASLD ve alkol tüketimi olmuştur. Bu süreçte HBV ve HCV kaynaklı karaciğer kanseri ölümlerinde ise bir azalma meydana gelmiştir. (37) Önemli bir diğer husus, birçok karaciğer etiyolojisinde gözlemlenen belirgin erkek üstünlüğü, Küresel Hastalık Yükü verilerine dayanan farklı bir çalışmada MASLD ile ilişkili HCC için tespit edilmemiştir. (38)

HCC insidansı, MASLD ve alkolle ilişkili karaciğer hastalığı gibi viral olmayan karaciğer hastalıklarına sahip bireylerde, HBV veya HCV enfeksiyonu olanlara göre daha düşük olmasına rağmen, risk altındaki nüfus önemli ölçüde daha fazladır. (39–41) Küresel yetişkinlerin yaklaşık üçte biri MASLD'dir. (42) Bu bulgular, MASLD ve alkol kaynaklı HCC yükünün, obezite epidemisi ve artan alkol tüketimiyle birlikte artabileceğini ortaya koymaktadır. (43,44) Bununla birlikte, HBV ve HCV ile ilişkili karaciğer kanseri için yaşa göre ayarlanmış ölüm oranlarında bir azalma olmasına rağmen, bu etiyolojiler 2019 yılında dünya genelindeki karaciğer kanseri ölümlerinin sırasıyla %40 ve %29'unu oluşturmuş ve viral hepatitleri ortadan kaldırma çabalarının

önemini vurgulamıştır. (37) Ancak bütün bu etiyolojik faktörler arasında en önemli risk faktörünün karaciğer sirozu olduğu bilinmektedir. (45)

2.4.1 Karaciğer sirozu

Kohort çalışmalarıda, hepatoselüler karsinomun (HCC) günümüzde kompansiye sirozlu hastalar arasında karaciğere bağlı ölümlerin en önemli nedeni olduğunu saptanmıştır. Özellikle hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, sirozlu hastalarda HCC gelişimi açısından en yüksek insidansla ilişkilidir ve Japonya'da bu oran, Batı ülkelerine göre yaklaşık iki kat daha fazladır; burada 5 yıllık kümülatif insidans %30 iken, Batı'da %17 olarak kaydedilmektedir. Ardından kalıtsal hemokromatozis gelir ve 5 yıllık kümülatif insidans %21 ile bu grupta önemli bir ikinci yeri tutar. Hepatit B virüsü (HBV) ile ilişkili siroz hastalarında ise, yüksek endemik bölgelerde HCC'nin 5 yıllık kümülatif riski %15, Batı'da ise %10 düzeyindedir. HCV ve HBV enfeksiyonlarının mevcut olmadığı alkolik sirotik bireylerde ise HCC insidansı daha düşük olup bu grubun 5 yıllık kümülatif riski %8, ilerlemiş biliyer sirozlu bireylerde ise risk %4 olarak tespit edilmiştir. (46)

Hepatoselüler karsinom (HCC) riski taşıyan hastalar arasında, kronik hepatit B (HBV) veya hepatit C (HCV) enfeksiyonu olan bireyler, kalıtsal hemokromatozis ve porfiria kutanea tarda gibi belirli metabolik karaciğer hastalıkları bulunanlar, ayrıca etiyolojisine bakılmaksızın siroz teşhisi almış kişiler yer almaktadır. HCC tanısı konan bireyler arasında siroz prevalansı, dünya genelindeki otopsi serilerinde yaklaşık %80-90 civarındadır. (46,47) Bu durum, HCC vakalarının yalnızca %10 ila %20'sinin sirozu olmayan bireylerde ortaya çıktığını göstermektedir. (46)

Tablo 6 : Karaciğer hastalıklarında HCC insidansı (%/yıl) ve oranı (S/non S) (48) S-siroz, Non-S – siroz olmayan

Karaciğer Hastalığı	**İnsidans oranı (%/yıl)**		**Oran/Orantı (S/Non-S)**
	Siroz	**Non-Siroz**	
HBV enfeksiyonu	3.23	0.37	8.73
HCV enfeksiyonu	4.81	0.68	7.07
PBC-primer biliyer kolanjit	1.79	0.26	6.88
OİH - otoimmün hepatit	0.53	0.19	2.79
MASLD	1.35	0.03	45.00
Hemokoromatozis	1.20	-	-
Alkolik karaciğer hastalığı	2.06	-	-

Bu tabloya esasen, karaciğer hastalığının etiyolojisine bakılmaksızın, sirotik durumda HCC insidansının sirotik olmayan duruma kıyasla belirgin şekilde arttığını (2,79 ila 45,00 kat) gösterilmiştir. (48)

Karaciğer sirozunda HCC gelişme mekanizmaları : Siroz ile hepatoselüler karsinom (HCC) arasındaki ilişkiye dair kesin bilgiler henüz netlik kazanmamıştır. (49) Siroz zemininde gelişen HCCnin olası nedenlerinden en önde gelenlerinden birisi kronik inflamasyon olduğu düşünülmektedir. (48)

Yapılan bir çalışmada (50) HCV sekonder karaciğeri sirozu olan hastalar 3 ayrı grupta 5 yıllık prospektif olarak izlenilmiş. A grubu 28 hastadan oluşup serum ALT ≧80 IU yüksek, B grubu

28 hastadan oluşup serum ALT <80 IU düşük ve C grup hastalar ise klasifiye edilmemiş. Çalışma sonucunda yüksek ALT grubunda 5 yıllık HCC insidansı %53,6 gibi yüksek bir orandayken, düşük ALT grubunda bu oran yalnızca %7,1 (P < 0,001) olarak saptanmış. (50)

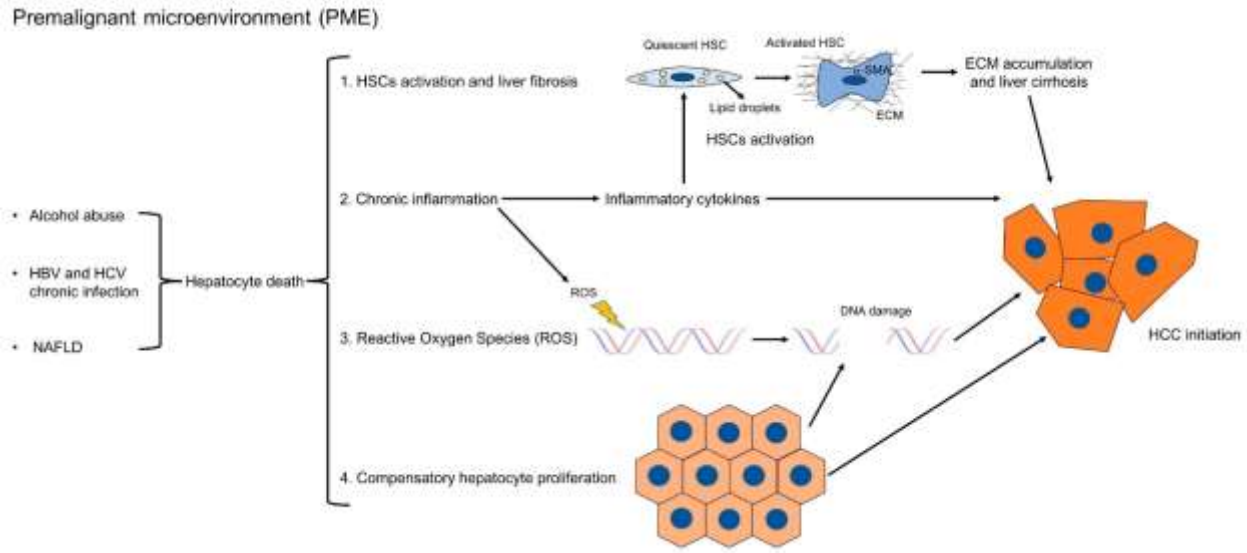
Bir başka çalışmada da (51) sonuç HBV sekonder siroz hastalarında HCC riski için de benzer sonuçlar elde edilmiş olup, HCV ve HBV kaynaklı sirozlarda hepatoselüler karsinom (HCC) insidansının, diğer etiyolojilere bağlı karaciğer sirozundaki HCC insidansına kıyasla yüksek olmasının önemli bir mekanizması, sürekli yüksek dereceli inflamasyon olarak öne çıkması olabilir. (48) Yine benzer olarak otoimmun hepatite sekonder gelişen siroz zemininde de serum aminotransferazlarının sürekli yüksek olması HCC karsinogenezini tetiklediği gösterilmiştir. (52)

Sirozun hastalarda HCC gelişiminde risk faktörü olmasında diğer bir mekanizma da sirozlu hastaların hepatositlerinde artmış DNA sentezi olabilir. (53) Ayrıca, ultrasonda nodüler lezyonlar gösteren HCV ile ilişkili siroz hastalarında gerçekleştirilen in vitro çalışmalarda, hepatositlerin timidin analoğu olan bromodeoksiüridin alımıyla hücre döngüsünün belirgin şekilde hızlandığı ve bunun sonucunda hepatoselüler karsinom (HCC) insidansının önemli ölçüde arttığı tespit edilmiştir. (54)

Bir diğer olası karsinogenez mekanizması da siroz olmasa da birikmiş genomik değişikliklerin hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminde önemli bir etken teşkil edebilmesidir. Bu çerçevede, Hiatt ve arkadaşları, kalıtsal hemokromatozda C282Y mutasyonunun HCC gelişim riskini artırabileceğini bildirmiştir. (55)

Karaciğer sirozu olan hastalarda HCC gelişiminde fibrozun rolu : Karaciğer hasarının etiyolojisi ne olursa olsun, hepatoselüler karsinom (HCC), karaciğer fibrozisi ve siroz ile güçlü bir ilişkiye sahiptir; HCC vakalarının yaklaşık %80-90'ında altta yatan fibrozis mevcuttur (46) ve yaklaşık her 3 siroz hastasından birinde zamanla HCC gelişimi ihtimali vardır. (56) Kronik karaciğer hasarı, zamanla karaciğer fibrozunun oluşumuna yol açar ki , bu da hepatik stellat hücrelerin (HSC'ler) hücre dışı matris (ECM) üreten miyofibroblastlara dönüşümü ile karakterize edilen bir prosestir. (57–59) Kronik karaciğer hasarında, hücre dışı matrisin (ECM) sürekli birikimi, karaciğer parankiminin skar dokusu ile giderek daha fazla yer değiştirmesine neden olmaktadır. (60) Böylece kronik karaciğer hasarı kronik inflamasyon ve fibroz tümör oluşumu için gerekli premalign mikro çevre (PME – premalign microenvironment) zeminini hazırlar. (60) Böyle bir ortamda hepatositlerin ölümü ve kompansatuar hepatosit proliferasyonu, karaciğer fibrozu,

inflamasyon, artmış reaktif oksijen türleri (ROS) ve DNA hasari gibi çeşitli ve zararlı mekanizmaların devreye girmesine sebep olur (61) ve tekrarlayan yıkıcı-yenileyici süreçlerle karakterize bu döngüler hepatositlerde replikasyonla ilişkili mutasyonları ve nihayetinde HCC gelişimini tetikler (60)



Şekil 5 : PME'de HCC oluşumunu teşvik eden mekanizmalar. PME'de kronik karaciğer hasarı hepatosit ölümüne neden olur, bu da inflamasyonu, hepatik stellat (HSC) hücrelerinin ECM üreten miyofibroblastlara aktivasyonunu, kompansatuar hepatosit proliferasyonunu, reaktif oksijen türlerinin (ROS) salınımını ve DNA hasarını tetikler. Tümör oluşumundan önce gelen bu yıkıcı-yenileyici sürecin sürekli döngülerinin hepatositlerde replikasyonla ilişkili mutasyonlara ve nihayetinde HCC'ye yol açtığı öne sürülmektedir. Farklı mekanizmalar arasındaki bağlantılar burada belirtilmiştir. (60)

Karaciğer yetmezliği tablosunda olan hastada hastalığın şiddetini belirlemek ve mortaliteyi ön görmek için kullanılan Child-Pugh skorlama sistemi hastaları 3 kategoriye bölmektedir : A - iyi karaciğer fonksiyonu, B - orta derecede bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve C - ileri derecede karaciğer fonksiyon bozukluğu. (62) Hastaları bu 3 grupta kategorize etmek için 5 klinik ve laboratuar kriter kullanılır : serum bilirubin, serum albumin düzeyleri, PT/INR, asit ve ensefalopati.

Tablo 7 : Child-Pugh skorlaması (62)

Puan	**1**	**2**	**3**
Ensefalopati	yok	grade 1-2	grade 3-4
Asit	yok	hafif	yaygın
Bilirubin (μmol/l)	< 34	34–51	> 51
Albumin (g/l)	> 35	28–35	< 28
PT (s)[a]	< 4	4–6	>6

A : 5-6 puan – iyi kompanse hastalık,

B : 7-9 puan – ciddi fonksiyonel bozukluk,

C : 10-15 – dekompanse siroz

2.4.2 Viral Hepatitler - Hepatit B, D, C virüs Enfeksiyonları

2.4.2.1 Hepatit B virüs enfeksiyonu ve HCC

Kronik hepatit B (KHB) hastalarında, hem tedavi edilen hem de edilmeyen gruplar için hepatoselüler karsinom (HCC) açısından çeşitli risk faktörleri bulunmaktadır. Bu faktörler demografik unsurlar (erkek cinsiyet, ileri yaş, Asya veya Afrika kökenli olma), viral etkenler (yüksek viral yük, uzun süreli enfeksiyon, HCV, insan immün yetmezlik virüsü - HIV veya HDV ile koenfeksiyon), klinik durumlar (karaciğer sirozu) ve çevresel faktörler (aflatoksin maruziyeti, alkol ve tütün kullanımı) olarak kategorize edilebilir. (63)

Hepatit B virüsü (HBV), Orthohepadnavirus cinsine ve Hepadnaviridae ailesine ait, zarflı ve çift sarmallı bir DNA virüsü olarak tanımlanır. Bu virüs, 10 farklı genotip (A-J) ile sınıflandırılmaktadır. (64) HBV virionu, hepatit B çekirdek antijeni (HBcAg) alt birimlerinden oluşan bir nükleokapsid içinde yer alan ve kısmen çift sarmallı bir DNA genomuna sahip bir yapıdadır. Bu genom, gevşemiş dairesel DNA (rcDNA) formunda olup 3020 ile 3320 nükleotid arasında değişen bir uzunluğa sahiptir. Nükleokapsid, hepatit B yüzey antijenleri (HBsAg) ile kaplanmış olan konakçı kaynaklı lipid bir çift tabaka ile çevrelenmiştir. (65) Genom, beş ana proteinin sentezini sağlayan dört gen (P, preC/C, S ve X) içerir. Bu genler arasında polimeraz (P

geni), HBcAg (C geni), hepatit B zarf antijeni (HBeAg; preC ürünü), HBsAg (S geni) ve replikasyon kofaktörü olarak görev yapan X proteini (X geni) yer alır. (66,67) X geninden türetilen X proteini (HBx), HBV'nin patogenezinde ve viral transkripsiyon süreçlerinde önemli bir işlev görmektedir. Ayrıca, günümüzde hepatoselüler karsinom (HCC) karsinogenezinde belirleyici bir rolü olduğu kabul edilmektedir. (66,68,69)

Virüsün entegrasyonu, spesifik X geninden eksprese edilen aynı adlı protein, bütün bu prosesler sonucu gelişen oksidatif stress HBV ile enfekte bireylerde HCC gelişimi için en olası mekanizmalardır. (65)

Tu ve arkadaşları, 2017 yılında yayınladıkları bir derlemede, HBV entegrasyonunun HCC yi tetikleyen güncel ve kabul görmüş mekanizmalarını önermiştir. Bu mekanizmalar şunlardır: (70)

1. HBV entegre hücre DNA'sından kaynaklanan kromozomal instabilite;
2. Proto-onkogenlerde ve tümör baskılayıcı genlerde insersiyonel mutajenez; ve
3. Mutant HBV proteinlerinin ekspresyonu.

HBx ise sitoplazmada, çekirdekte ve mitokondrilerde yerleşir ve burada sinyal iletimi, transkripsiyon ve mitokondriyal fonksiyonları etkiler. Sonuç olarak, viral ve hücresel genlerin transaktivasyonuna neden olur ve HCC gelişimine katkıda bulunan dört ana mekanizmayı tetikler: (71)

1. HBx geninin hepatosit genomuna entegrasyonu, ki bu da genetik instabiliteyi teşvik eder;
2. Mitokondriyal ve diğer hücresel proteinlerle etkileşim yoluyla oksidatif stresin indüksiyonu;
3. Hücre sağkalım sinyal yolaklarının aktive edilmesi ve tümör baskılayıcıların inaktive edilmesi; ve
4. Histon asetilasyonu, DNA metilasyonu ve mikroRNA ekspresyonu gibi epigenetik modifikasyonların indüksiyonu.

Sonuç olarak, HBx, inflamasyon ve hücre proliferasyonu ile ilişkili birçok proto-onkogenik sinyal yolunu modüle etme kapasitesine sahiptir. Bu yollar arasında mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/Ras/Raf/c-Jun, NF-κB, JAK-STAT, protein kinaz C, Src, survivin ve PI3K kaskadları yer almaktadır. (72,73)

Wnt/β-katenin yolu, HBx tarafından aktive edildiği anlaşılan bir diğer önemli onkojenik yoldur. Bu aktivasyon, antijen sunan hücre proteinine bağlanma ya da GSK-3β'nin inaktive edilmesi aracılığıyla, ekstraselüler sinyal düzenleyici kinaz aktivasyonu ile gerçekleşir. Bu durum, β-katenin birikimine ve pro-anjiyojenik/metastatik faktörlerin transkripsiyonunun artmasına yol açar. (74,75)

HBx, tümörlerdeki lifli kapsülleri parçalayan matris metalloproteinazlarını (MMP) modüle eder. Bu etki, epitel-mezenkimal geçişi ve metastazın artışını sağlar. (76) Aynı zamanda HBx, sitoplazmada p53 ile etkileşime geçerek p53'ün çekirdeğe geçişini engelleyebilir ki bu durum, p53 aktivitesinin kaybına, genetik instabiliteye ve tümör baskılayıcıların düzensizliğine neden olmaktadır. (77) HBx'in tümör gelişimindeki bir başka mekanizması da metil katalaz DNMT1'in transkripsiyon sürecinin modifikasyonudur. DNMT1, aşırı regüle edildiğinde E-kaderin ve INK4A gibi tümör baskılayıcı genleri hipermetile eder. Bu durum, hücre döngüsü düzeninin bozulmasına ve epitel-mezenkimal geçişin artmasına yol açar. (78) Histon asetilasyonu ve deasetilasyonunun teşvik edilmesi ise HBx'in kanserle ilişkili genlerin, mikroRNA'ların ve kodlamayan RNA'ların ekspresyonunu değiştirmeye yönelik bir başka mekanizmasıdır. HBx tarafından birkaç miRNA aşağı regüle edilir ki, bunların arasında anti-tümörijenik role sahip karaciğere özgü bir miRNA olan miR-122 de vardır. (79)

Oksidatif stres, lipid peroksidasyonu, 8-oksoguanin DNA ürünleri ve antioksidan enzim glutatyon seviyelerinin azalması gibi durumların artışıyla ortaya çıkar. Kronik hepatit B (KHB) hastalarında, bu bulguların karaciğer ve kanda HBV-negatif bireylere göre 1,5–4 kat daha yüksek seviyelerde tespit edildiği gözlemlenmiştir. (80) Ayrıca, HBx, oksidatif stresin artırılmasında önemli bir rol oynamaktadır. Öncelikle, mitokondriyal solunum zincirleri ile ilişkili sitokrom c oksidaz alt birimi 3 (COXIII) ile etkileşime girerek mitokondriyal reaktif oksijen türlerinin (mitoROS) seviyelerini yükseltir. Bu artış, mitokondriyal disfonksiyona neden olmaktadır. (81) Özetle, HBV enfeksiyonu, antioksidatif stres yanıt yollarını da azaltarak toplam oksidatif stresi artırır (82) ve tüm bu bahsedilen mekanizmalar HCC karsinogenezini tetikler.

Klinik manifestasyonu özetlersek, bazı kronik ve asemptomatik seyreden enfekte hastalarda karaciğer tarafından yüksek seviyelerde virüs antijeni ve viral parçacıkların üretilmesine rağmen kontaminasyon yıllarca fark edilmeyebilir. HBV hastaları, asemptomatik bir

klinik tablodan sarılık ve karaciğer yetmezliği ile seyreden akut karaciğer hastalığına kadar farklı klinik belirtiler sergileyebilir. HBV ile ilişkili karaciğer hastalığının ilerlemesinin son aşaması ise HCC gelişimi için en önemli risk faktörü olan karaciğer sirozudur. Antiviral tedaviler de viral replikasyonu baskılamayı hedefler; bu baskılama, karaciğer hastalığının ilerlemesini durdurarak sirozun dekompansasyonu ve HCC gibi komplikasyonların riskini azaltır.

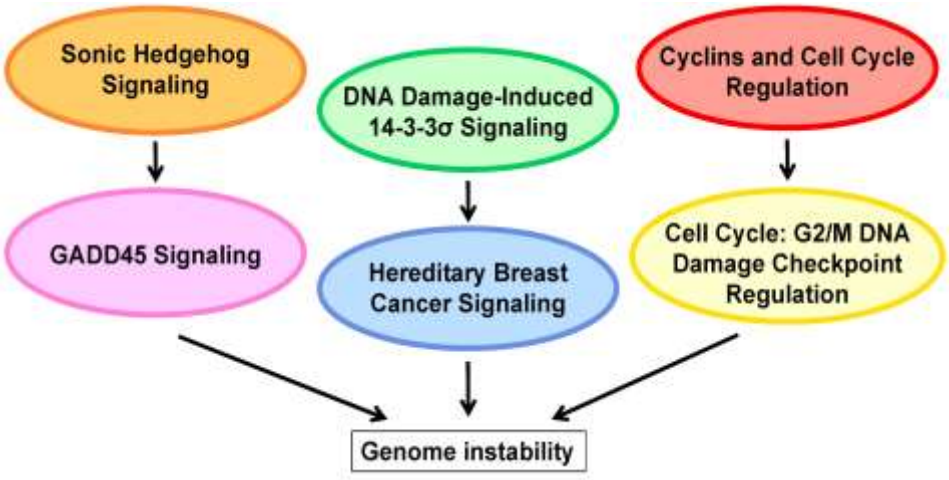
2.4.2.2 Hepatit D virüs enfeksiyonu ve HCC

HCC, çoğunlukla altta yatan karaciğer hastalığı ile ilişkilidir ve bu vakaların %80-90'ında siroz bulunmaktadır. Dünya genelinde HCC vakalarının %70'inden fazlası, hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) kaynaklıdır. (83) Bununla birlikte, hepatit D virüsünün (HDV) HCC'deki rolü ve HDV'nin onkojenik bir virüs olup olmadığı henüz belirlenmemiştir. (84) HDV'nin hepatokarsinogenezdeki rolünü incelemenin en önemli zorluklarından biri, HDV'nin sıradışı yapısıdır; bu hibrit virüs, zarflı protein olarak hepatit B virüsü yüzey antijenini (HBsAg) kullanır. (85) Bu nedenle, HDV, sadece HBV'yi aynı anda edinen bireylerde ve kronik HBsAg taşıyıcılarının süper enfeksiyonu aracılığıyla enfeksiyon oluşturabilir. (86) HDV, HBV'nin bir uydu virüsü olmasına rağmen, replikasyonu tamamen HBV'den bağımsızdır. (87) HBsAg, viryonların bir araya gelmesi, salınması ve HDV'nin diğer hepatositleri enfekte etmek üzere yayılması için kritik öneme sahiptir ve bu HDV'nin yaşam döngüsüne HBV'nin tek katkısıdır. (88) Son zamanlarda gerçekleştirilen kapsamlı bir meta-analiz, kronik hepatit D'nin HBV monoinfeksiyonuna göre artan HCC gelişim riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (89) ancak, yine de HDV'nin karaciğer kanserini tetikleyen moleküler mekanizmaları hakkında oldukça sınırlı veri mevcuttur. HDV'nin HBV'ye olan yaşamsal bağımlılığı nedeniyle, HCC'nin hem HBV hem de HDV'nin kümülatif bir etkisinin mi, altta yatan sirozun bir etkisinin mi yoksa HDV'nin doğrudan onkojenik bir etkisinin mi sonucu olduğu bilinmemektedir.(84)

HDV ile ilişkili HCC ve HCC dışı HDV sirozu bulunan hastalardan alınan özel karaciğer örneklerini kullanarak, Diaz ve arkadaşları HCC veya son evre karaciğer hastalığı nedeniyle karaciğer nakli yapılan bu hastaların tümörlerinin ilk moleküler profillemesini sağlamıştır. (90) Karaciğer, hepatositler ve parankimal olmayan hücrelerden oluşan çeşitli bir hücre popülasyonu barındırdığından, lazerle yakalama mikrodiseksiyonu yöntemi kullanılarak malign ve malign olmayan hepatositler ile HDV-HCC hastalarından alınan tümörlü ve tümörsüz karaciğer dokusu

ile HCC olmayıp HDV sirozu olan hastalardan elde edilen karaciğer dokusunun gen ekspresyon profili çıkarılmıştır. (90) Karaciğer dokusu (%77) ve mikrodisekte edilmiş hepatositler (%68) kullanılarak, genlerin büyük çoğunluğunun downregüle olduğu tespit edilmiştir. Malign hepatositlerin transkriptomik analizi, en yüksek puan alan 20 yolak belirlemiştir. En önemli yollar arasında, tüm genlerin downregüle olduğu karaciğer fibrozisi ve karaciğer stellat hücre aktivasyonu yer almaktadır. Bu durum, tümör içinde ektraselüler matris üretiminin gerçekten inhibe edildiğini göstermektedir. İkinci yolak ise, normal gelişimde ve kanser metastazının düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan STAT3'tür. (91) Diğer yolaklar arasında amino asit metabolizması (histidin degradasyonu), lipid metabolizması/sinyali (eikosanoid sinyali), hormon metabolizması (östrojen biyosentezi) ve vitamin metabolizmasını (piridoksal 5′-fosfat kurtarma yolu) içeren metabolizma ile ilişkili birkaç yolak bulunmaktadır. (84)

HDV-HCC'deki en önemli bulgular altı ana yolak grubunu içermektedir : Sonic Hedgehog sinyalizasyonu, GADD45, DNA hasarına bağlı 14-3-3σ, siklinler ve hücre döngüsü düzenlemesi, G2/M DNA hasar kontrol noktası düzenlemesi ile kalıtsal meme kanseri. Bu yollardaki genlerin çoğunluğu (%80'den fazla) hücre döngüsü DNA replikasyonu, DNA hasarı ve onarımı gibi çeşitli birbiriyle ilişkili işlevlerde yer almaktadır. (90) HDV ile ilişkili karaciğer kanseri (HCC) ile HBV ve HCV ile ilişkili HCC, aslında belirgin bir şekilde genlerin aşağı düzenlendiği bir hastalık olarak tanımlanmaktadır bu nedenle bu altı yolakta genlerin büyük bir kısmının yukarı düzenlendiği bulgusu önemlidir. (92,93)



Şekil 6 : Sonic Hedgehog sinyalizasyonu, GADD45, DNA hasarına bağlı 14-3-3σ, siklinler ve hücre döngüsü düzenlemesi, G2/M DNA hasar kontrol noktası düzenlemesi ile kalıtsal meme kanseri, genom instabilitesi (90)

HDV ile ilişkili karaciğer kanseri (HCC), hücre döngüsü/DNA replikasyonu ile DNA hasarı ve onarımıyla ilgili yukarı düzenlenmiş genlerin zenginliği ile karakterize edilen benzersiz bir moleküler imza taşımaktadır. Bu durum, genetik instabilitenin HDV kaynaklı karaciğer kanserinin önemli bir mekanizması olduğunu göstermektedir. (90)

HDV-HCC'de tespit edilen hücre döngüsü/DNA replikasyonu, DNA hasarı ve onarımı ile ilgili altı yolaktan hiçbiri malign HBV hepatositlerinde tespit edilmemiştir. (84) Dolayısıyla, HDV'nin HBV'ye bağımlılığına rağmen, bu bulgular HDV-HCC'nin moleküler imzasının HBV-HCC'ninkinden belirgin şekilde farklı olduğunu göstermektedir. (84) Malign HBV hepatositlerinin moleküler yolakları ise öncelikle metabolik süreçler, retinoik asit reseptörü, hücre yeniden şekillenmesi ve hareketlilik fonksiyonları ile ilişkiliydi. (94) HDV ilişkili HCC de esas yolak genom instabilitesiyken HBV ilişkili HCC gelişiminde metobolik süreçler ön plandadır ki, dolayısıyla bu da HDV ve HBV'nin kanser gelişimini farklı moleküler mekanizmalarla teşvik ettiğini göstermektedir. (90,94)

2.4.2.3 Hepatit C virüs enfeksiyonu ve HCC

HCV ile enfekte olan hastalarda, karaciğer sirozuna ilerlemede konak ve çevresel etmenlerin viral faktörlere göre daha belirleyici olduğu görülmekte olup bu etmenler arasında genel yaş, HCV'nin edinim yaşı, erkek cinsiyeti, aşırı alkol tüketimi (>50 g/gün), diyabet, obezite ve HIV veya HBV ile ko-enfeksiyon yer almaktadır. (95) Kronik HCV enfeksiyonunda hepatoselüler karsinom (HCC) riski, fibrozis evresiyle ilişkilidir. (95) HCV ile ilişkili sirozu olan bir hastanın HCC geliştirme riski yıllık yaklaşık %2-6 civarındadır ve HCV enfekte hastalarda HCC riski, HCV negatif bireylerle kıyaslandığında 15-20 kat artış göstermektedir. (96)

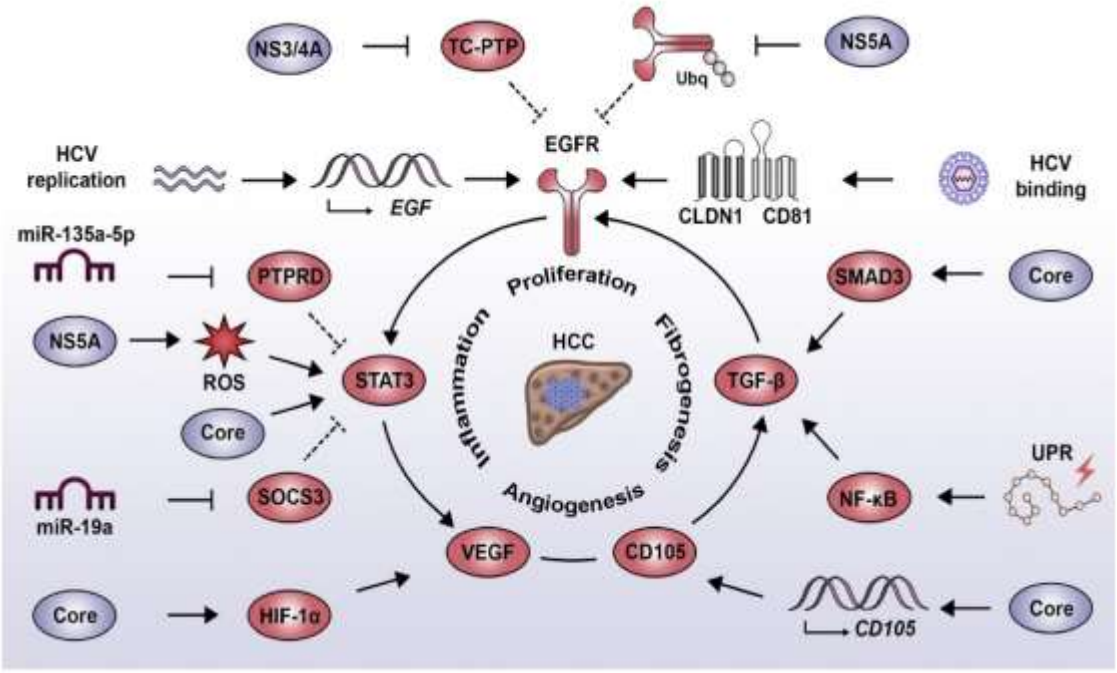
HCV, Flaviviridae ailesinden zarflı pozitif tek sarmallı bir RNA virüsüdür. 1989 yılında A ve B olmayan hepatitin bir nedeni olarak keşfedilmiştir. (97) HCV, esas olarak hepatositleri enfekte etmesine rağmen, dendritik hücreler, B hücreleri ve T hücreleri gibi periferik kan mononükleer hücrelerinde de ek rezervuarları bulunduğu düşünülmektedir. (98–100) HCV klasik viral onkogenez için kodlama yapmaz ancak bazı HCV proteinleri, hücrelerin çoğalmasını ve

hayatta kalmasını artırarak, tümör gelişimini teşvik etmek amacıyla konak hücre yollarını etkiler. Bu şekilde, HCV proteinleri kronik HCV enfeksiyonu sırasında kanser oluşumunu destekleyen bir ortamın oluşmasına katkıda bulunur. (101,102) Hücre kültürü ve transgenik hayvan modellerinden elde edilen kanıtların çoğu, esas olarak HCV proteinleri çekirdek ve NS proteinleri 3 ve 5A'nın HCV ile ilişkili karaciğer hastalığı ve HCC'nin gelişimi ve ilerlemesinde aktif bir role sahip olabileceği fikrini desteklemektedir. (101)

HCV core protein/çekirdek protein - viral genom ile birlikte nükleokapsidi oluşturan RNA bağlayıcı bir proteindir. (103) Core proteini çeşitli hepatik komplikasyonların gelişiminde de rol oynar. Transgenik hayvan modeli çalışmalarında tek başına core proteini ekspresyonunun hepatik steatoz (104) , insülin direnci (105) ve HCC (106) gelişiminde yeterli olduğu görülmüştür. Aynı zamanda core protein ekspresyonunun reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini artırdığı ve bunun da mitokondriyal β-oksidasyonun bozulmasına yol açtığı da öne sürülmüştür. (107)

HCV'nin NS3 proteini - viral yaşam döngüsü sırasında viral proteaz, RNA helikaz ve nükleozit trifosfataz (NTPaz) olarak görev yapan çok işlevli bir proteindir (108) NS3'ün RNA helikaz ve NTPaz işlevi, HCV replikasyon kompleksinin temel bileşenlerindendir. (109) NS3'ün hücre dönüşümünü indükleyici olarak doğrudan rolü, başlangıçta NIH 3T3 fibroblastlarında NS3'ün aşırı ekspresyonu ile in vitro olarak gösterilmiştir. Bu hücrelerin çıplak farelere enjekte edilmesi, ektopik tümörlerin oluşumuna yol açmıştır. (101) Dahası, NS3, HCV enfekte chimerik farelerde karaciğer hastalığı ilerlemesini uyararak karaciğer fibrozisini teşvik eder; bu etki, anti-NS3 antikoru ile tedavi edilerek azaltılabilir. (110)

HCV nin NS5A proteini - Viral fosfoprotein NS5A, RNA replikasyonu ve viryon montajı sırasında önemli bir rol oynamaktadır. (101) NS5A'nın tek başına ekspresyonu karaciğer tümörlerinin oluşumunu tetiklemek için yeterli değildir (111,112) ; bu durum, onun onkojenik işlevinin ek kanserle ilgili yollarla etkileşimine veya komorbiditeler bağlamında ortaya çıktığını düşündürmektedir. (113)



Şekil 7 : HCV'nin onkojenik sinyal yolları arasındaki etkileşim (101) CLDN1, claudin 1; EGF, epidermal büyüme faktörü; EGFR, epidermal büyüme faktörü reseptörü; HCC, hepatoselüler karsinom; HCV, hepatit C virüsü; HIF-1α, hipoksi-indüklenebilir faktör 1 alfa; NF-κB, nükleer faktör kappa B; PTPRD, protein tirozin fosfataz reseptör tipi delta; ROS, reaktif oksijen türleri; SMAD3, SMAD ailesi üyesi 3; SOCS3, sitokin sinyalini baskılayan 3; STAT3, sinyal iletim ve transkripsiyon aktivatörü 3; TC-PTP, T hücresi protein tirozin fosfataz; TGF-β, transformasyon büyüme faktörü beta; UPR, katlanmamış protein yanıtı; VEGF, vasküler endotelyal büyüme faktörü.

EGF Yolu: HCV, giriş reseptör kompleksi (yani, CLDN1/CD81) ile bağlandığında EGFR fosforilasyonunu tetikler. Bu, NS3/4A ve NS5A'nın etkisiyle sürdürülür; NS3/4A, fosfataz TC-PTP'yi negatif olarak düzenlerken, NS5A da EGFR'nin degradasyon sürecini engeller. Ayrıca, HCV replikasyonu, EGF'nin artan ekspresyonu ve TGF-β yolunun aktivasyonu ile ilişkilendirilmiştir ve bu durum, EGFR sinyaline katkıda bulunur. (101)

STAT3 Yolu: STAT3 aktivasyonu, hem çekirdek proteininin doğrudan etkisiyle hem de EGFR aktivasyonu ve NS5A proteini aracılığıyla dolaylı olarak gerçekleşir; bu da reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini teşvik eder. Ayrıca, HCV, STAT3'ün negatif düzenleyicileri olan PTPRD ve SOCS3'ün ifadelerini azaltmak için miR-135a-5p ve miR-19a'yı kullanır. (101)

TGF-β Yolu: HCV, UPR aracılığıyla TGF-β yolunun aktivasyonunu tetikler; bu, NF-κB aktivitesini destekler ve çekirdek proteini SMAD3 ile doğrudan etkileşime geçer. HCV'nin endoglin (CD105) ekspresyonu, TGF-β yolunun aktivasyonunu ve anjiyogenez sinyalini destekler. (101)

VEGF Yolu: HCV çekirdeği, HIF-1α'nın aktivasyonunu teşvik eder, bu da VEGF'nin artan ekspresyonuna yol açar. Benzer şekilde, HCV, STAT3'e bağlı androjen reseptörünün aktivasyonu aracılığıyla VEGF'nin artan ekpresyonunu destekler. (101)

2.4.3 MASH/MASLD ve HCC

Son zamanlarda yapılan bir meta-analizde, 1990-2019 yılları arasında 20 yaş ve üzerindeki genel yetişkin nüfusu kapsayan 92 çalışma incelenmiştir. Bu araştırmada, MASLD'nin ortalama prevalansının %30,69 olduğu ve Latin Amerika'da bu oranın %44 civarında zirve yaptığı tespit edilmiştir. Batı Avrupa'da ise, yaklaşık 366.000 hasta üzerinden yapılan tahminlerde prevalansın %25,1 (%20,55-30,28) olarak belirlendiği bildirilmiştir. (114) Bu çalışma, prevalansın 1990-2006 döneminden 2016-2019 dönemine kadar %50 oranında arttığını da belgelerle göstermiştir: 1990-2006 döneminde %25,25 iken, 2016-2019 döneminde %38,2'ye yükselmiştir. (114) Bu dönemde, insidansın 1000 kişi-yılda 28,9 vaka olarak tahmin edildiği ve özellikle 50 yaş üzerindeki bireyler ile obezite arasında belirgin bir ilişki bulunduğu saptanmıştır. Elde edilen veriler, genel popülasyonda insülin direnci, metabolik sendrom ve tip 2 diyabet (T2DM) insidansındaki artışla sıkı bir bağlantı göstermektedir. (114,115) Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki MASH hasta kohortunda yıllık HCC insidansı, yaş, metabolik profil ve karaciğer dekompansasyonunun varlığı ve varsa şiddetine bağlı olarak %0,7 ile %2,6 arasında değişiklik göstermektedir. HCC insidansı, erkeklerde, diyabet hastalarında ve ileri yaş grubundaki bireylerde daha yüksek seviyelerde görülmektedir. (11,116,117) Karaciğer sirozu, MASLD hastalarında HCC gelişimi için en güçlü risk faktörüdür; vakaların üçte ikisinden fazlası siroz hastalarında görülür ve ileri fibrozisli MASLD hastalarında insidans oranı 25 kat daha yüksektir. (118) MASLD veya MASH hastalarında HCC nin gelişimi kronik düşük dereceli inflamasyon, insülin direnci, yağ birikimi nedeniyle ortaya çıkan mitokondriyal hasar ve kronik sitokin düzensizliğinin bir araya

gelmesiyle ilişkilidir. (119) MASH li hastalarda kronik karaciğer hastalığı ve nihayet siroz zemini gibi non-sirotik zeminde de HCC geliştiği bilinmektedir. (118) MASH li hastalarda yaklaşık %20 oranında non-sirotik zeminden HCC geliştiği ve bu hastaların genelde hastalığın geç evrelerinde tanı aldığı bildirilmiştir. (118)

MASH hastalarında HCC için siroz bilinen en büyük risk faktörü olmakla birlikte obezite, diyabet ve dislipidemi de anlamlı risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. (120) MASH zemininde HCC gelişimi için bir diğer önemli risk faktörü de bağırsak disbiyozu ve inflamasyonudur. (121)

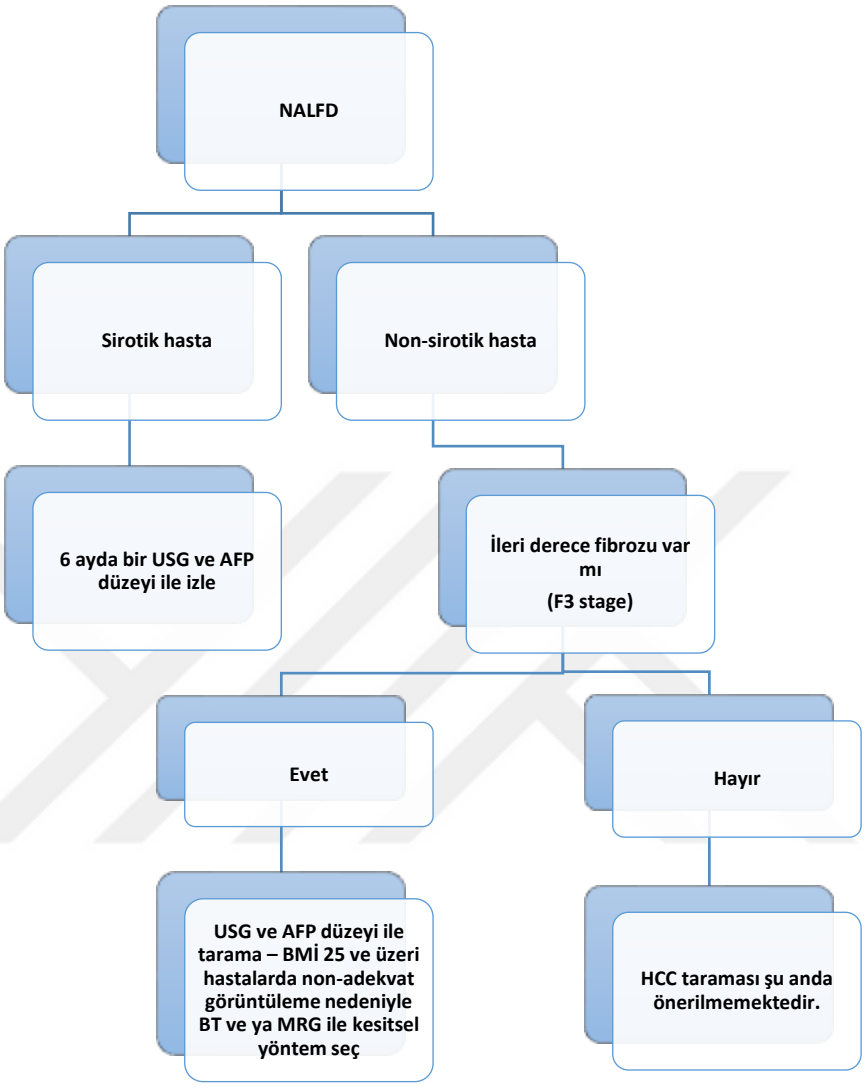
Obezite tek başına primer olarak HCC nin karsinojenezinin başlanması ve gelişiminde rol oynamasa da MASH li hastalarda HCC gelişiminin 2-3 kat arttırdığı bildirilmiştir. (122) Obezite ve obezite sonucunda ortaya çıkan insülin direncinin, TNFα ve IL-6 gibi pro-inflamatuar sitokinlerin salınımının hepatik steatoz, inflamasyon ve HCC'nin başlangıcından sorumlu olduğu düşünülmektedir. (123) BMI endeksi yerine yalnızca abdominal obezite dikkate alındığında, obezite ile MASLD ve HCC arasında daha belirgin bir ilişki ortaya çıkmaktadır. HCC gelişim riskinin detaylı bir incelemesinde, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve bel-boy oranı HCC riski ile pozitif ilişkili olarak tanımlanmıştır. Özellikle WHtR, HCC ile en güçlü ilişkiyi göstermektedir. (124) Bu parametreler, temel metabolik ve inflamatuar aktivitelerle ilişkili olan ve hasarın etkilerini ortaya çıkaran viseral yağı daha kesin bir şekilde tanımladıkları için daha öngörücü ve daha fazla dikkat çekici görünmektedir. (118)

Bir risk faktörü olarak Tip 2 diabetes mellitus ve MASLD arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla güçlü bir şekilde desteklenmektedir. (125) Diyabet, proinflamatuar sitokinlerin (leptin ve TNF-α) salınımını ve serbest oksijen radikallerinin (ROS) oluşumunu destekleyen kronik bir inflamatuar durum oluşturarak hepatokarsinogenezi teşvik eder. ROS genomik istikrarsızlığa neden olur, hücre farklılaşmasını teşvik eder ve apoptozu inhibe eder. Diyabet ayrıca, hiperinsülinemi ve IGF-1 ile aktive olan büyüme faktörleri ile ilişkilidir. İnsülin ve IGF-1, PI3K/AKT ve MAPK moleküler yolları üzerinde etkilidir. PI3K/AKT'nin aktivasyonu, apoptozun inhibisyonuna ve siklin D1, p53 ve mTOR üzerinde sinyal vererek hücre büyümesi ve sağkalımının artmasına neden olur. (126) Öte yandan, MAPK'nın aktivasyonu, karaciğer fibrozuna ve hepatokarsinogenezin ilerlemesine yol açan Wnt/β-katenin sinyal kaskadının aktivasyonunu kolaylaştırır (127) ve proto-onkogenlerin transkripsiyonunu tetikleyerek diyabetik hastalarda yüksek HCC insidansına sebep olur. (128)

İlginç bir şekilde, oral antidiyabetik ilaçların (örn. Metformin veya Tiyazolidindonlar), insülin direncine karşı olan etki mekanizmaları nedeniyle, insülin tedavisine kıyasla karaciğer hasarının ilerlemesini kontrol etmede daha etkili olduğu gösterilmiştir. (129)

Sigara kullanımı, HCC gelişimi için artmış bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir; ancak, mevcut çalışmalar arasında sigara içimi ile MASLD'ye bağlı HCC arasındaki ilişkiyi özel olarak inceleyen herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Tütün karsinojenleri karaciğerde metabolize edilir ve DNA eklentilerinin oluşumu hepatokarsinogenezin önemli bir başlatıcısı olabilir. (130)

Bağırsak florasının disbiyozunun da MASH li hastalarda HCC gelişiminde risk faktörü olarak katkısı olabileceği düşünülüyor. HCC'li sirotik hastaların dışkı örneklerinde, ağırlıklı olarak Escherichia coli olmak üzere Gram-negatif bakterilerde artışla birlikte mikrobiyal çeşitlilikte genel bir azalma bildirilmiştir. (131) Bağırsak enterosit hücreleri arasındaki sıkı bağlantıların bozulması, bağırsak geçirgenliğini artırarak gram-negatif bakteriler ve lipopolisakkaritlerin translokasyonuna yol açar ve bu durum MASLD'nin başlangıcına katkıda bulunur. Bu süreç, hepatik düzeyde TLR4'ün uyarılmasına neden olarak hepatik inflamasyon ve fibrozisin gelişimine zemin hazırlar (131,132) , ki bu kronik inflamasyon ve fibroz zemini de HCC gelişimi için önemlidir. Özellikle MASLD-HCC ile ilgili olarak, Ponziani ve arkadaşları tarafından yakın zamanda gerçekleştirilen bir çalışma, HCC ve sirozu bulunan MASLD hastalarının, HCC'si olmayan sirotik bireylere kıyasla koruyucu mikroorganizmaların eksik olduğu kendine özgü bir bağırsak mikrobiyota profiline sahip olduğunu ortaya koymuştur. (133)



Şekil 8 : MASLD hastalarında HCC sürveyansı için en son kılavuzlara dayalı olarak önerilen algoritma (134)

2.4.4 Alkol kullanımı ve HCC

Gelişmiş ülkelerde, özellikle de ABD ve Avrupa'da düzeyi daha yüksek olan alkol tüketimi, gelişmiş ülkelerde HCC'nin sık görülen nedenlerinden biridir. (135) Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) raporuna göre, yaklaşık 280 milyon kişi, 15 yaş üstü nüfusun %4,1'ini oluşturarak "alkol kullanım bozukluğu" tanımına uymaktadır. Bu tanım alkol bağımlılığını ve alkolün zararlı kullanımını kapsamaktadır. (136) Alkol kullanım bozukluğu, bireylerin sağlıklarını ve sosyal

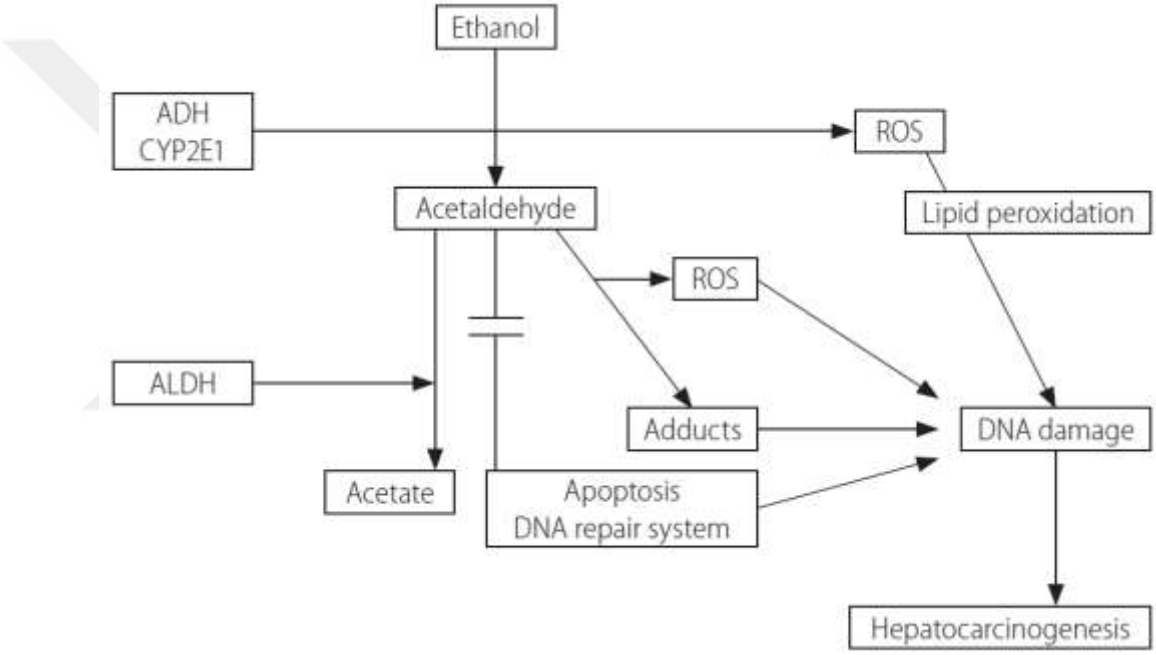
yaşamlarını olumsuz etkileyen önemli bir sorun olarak öne çıkmakta ve bu durum, toplumun genel sağlığını tehdit eden bir halk sağlığı meselesi olarak değerlendirilmektedir. Bu prevalans hepatit B prevalansı ile neredeyse aynıdır ve hepatit C prevalansından dört kat daha yüksektir. (136) Ağır içicilerin %10-20'sinde siroz geliştiği ve bunun da HCC riskini artırdığı bilinmektedir. (136)

Düzenli alkol kullanımı da HCC için risk faktörlerinden olup içmeyen bireylerle ağır içiciler arasında rölatif risk oranı 2,07-dir. (137) Akut alkol ilişkili hepatit geçmişi bulunan bireylerde, hastaneye yatışından sonraki altı ay içinde herhangi bir alkol tüketimi, günde 1-2 içki için en az iki kat, günde 100 gram veya daha fazla alkol tüketenler için ise mortalite riskini 6 kat artırmaktadır. (138) Bu durum, alkol tüketiminin hepatitli bireylerde hayati sonuçlar doğurabileceğini göstermektedir. Kronik alkol tüketimi, karaciğerde steatoz, steatohepatit ve siroz gelişimine yol açarak organın yapısını değiştirmekte ve fonksiyonel kapasitesini tehdit etmektedir. Bu süreç, karaciğerin normal işleyişini bozarak, doku hasarını ve ilerleyen evrelerde ciddi komplikasyonları beraberinde getirir. (139)

Hepatik alkol aracılı karsinogenez için bir dizi patofizyolojik faktör spesifiktir. Bunlar : 1) Asetaldehit oluşumu ve bunun proteinler ve DNA üzerindeki doğrudan zararlı etkileri; 2) Antioksidan savunma ve DNA onarım mekanizmalarının bozulmasıyla daha da kötüleşen sitokrom P450 aile 2 alt aile E üye 1 (CYP2E1) ve/veya demir kaynaklı reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretiminin artması; 3) Bağışıklık sisteminde değişiklikler ve kronik enflamasyonun indüklenmesi; ve 4) Metil grubu transferi ile etkileşim ve gen ifadesinde değişiklikleri içerir. (140)

Etanol, sitozolde bulunan alkol dehidrojenaz (ADH) enzimi aracılığıyla asetaldehide dönüştürülür. (136) Asetaldehit, ardından mitokondriye geçerek mitokondriyal aldehit dehidrojenaz (ALDH) tarafından asetata oksitlenir. Asetaldehit, son derece reaktif ve mutajenik bir bileşen olup, DNA onarım mekanizmalarında aksaklıklara, lipid peroksidasyonuna ve mitokondriyal hasara yol açarak karsinogenez sürecini destekleyen çeşitli protein ve DNA modifikasyonları oluşturur. Etanol metabolizmasının bir diğer önemli yolu, ADH'nın işlevine benzer bir şekilde nikotinamid adenin dinükleotid yerine nikotinamid adenin dinükleotid fosfat gerektiren CYP2E1 enzimi aracılığıyla mikrozomlarda gerçekleşen oksidasyondur. Bu süreç, alkolün CYP2E1 tarafından metabolize edilmesiyle birlikte mitokondride reaktif oksijen türlerinin (ROS) oluşumunu tetiklemektedir. (141)

Klinik açıdan bakıldığında, alkolün sigara, viral hepatit ve diyabet gibi diğer faktörlerle etkileşime girerek hepatoselüler karsinom riskinde artışa yol açtığı iyi bilinmektedir. Asetaldehitin mutajenik etkileri ve demirin aşırı hepatik birikimine bağlı ROS üretimi dahil olmak üzere alkolün karaciğer karsinojenitesini indükleyebileceği birkaç olası mekanizma vardır. (142) Ayrıca, alkolün TLR4 sinyali yoluyla hepatit C virüsü kaynaklı karaciğer tümörijenezini hızlandırdığı bildirilmiştir. (142)



Şekil 9 : Proteinler ve DNA üzerinde etkili olan asetaldehit ve DNA eklerinin oluşumu, yüksek CYP450 2E1 üretimi ve ROS dahil olmak üzere bir dizi patofizyolojik faktörün etanol kaynaklı hepatokarsinogenez ilişkisi (136)

ADH - alkol dehidrojenaz; CYP2E1 - sitokrom P450 aile 2 alt aile E üye 1; ROS - reaktif oksijen türleri; ALDH - aldehit dehidrojenaz.

2.4.4 Aflatoksin ve HCC

Aflatoksinler, bazı mantarların oldukça toksik ikincil metabolitleri olup, esas olarak Aspergillus flavus ve Aspergillus parasiticus tarafından üretilmektedir.(143) Aspergillus tarafından

metabolize edilen dört bileşik aflatoksin kategorisine aittir: aflatoksin B1 (AFB1), aflatoksin B2 (AFB2), aflatoksin G1 (AFG1) ve aflatoksin G2 (AFG2) (144) 1993 yılında AFB1, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) kanser araştırma organizasyonu tarafından Sınıf I kanserojen olarak belirlenmiştir. (144) AFB1, genellikle mısır, yerfıstığı, buğday gibi tarım ürünlerinde bulunan Aspergillus mantarları tarafından üretilir. Aflatoksin B1 (AFB1), bu gruptaki en toksik bileşiktir ve metabolitleri, insanlarda ve hayvanlarda hepatoselüler karsinom (HCC) oluşumuna yol açabilen, iyi tanımlanmış akut toksisite, teratojenite, mutajenite ve karsinojenite gibi çeşitli biyolojik etkiler göstermektedir. AFB1'in metabolizması, epoksidasyon ve DNAya bağlanma gibi süreçleri içermekte olup, bu durum kanserin ortaya çıkışı ve temel mekanizmalarıyla bağlantılıdır. DNAya bağlanmasının yanı sıra, AFB1'in yol açtığı enflamasyon ve oksidatif stres de kanser gelişiminde rol oynayabilir. (144)

2.4.6 Diğer Karaciğer Hastalıkları

Otoimmun Hepatit karaciğerde kronik inflamasyon sürecine sebep olan bir hastalık olup hastalığın klinik manifestasyonu bazen akut şiddetli hepatit, ılımlı seyirli ve hatta bazen asemptomatik seyrli gibi geniş yelpazede görülebilir. Hastalığın daha çok sinir sistemi, göz ve karaciğer tutulumu bildirlmiştir. Hastalık her yaş grubunda görülebilmekte olup çoğunlukla kadın hastalarda erkeklere göre daha yaygındır. (145) Otoantikorların belirli bir seti, artmış IgG konsantrasyonları ve histolojik olarak interface hepatiti ile periportal nekrozun gösterimi, otoimmün hepatitin tanısal özellikleridir. (145) Kortikosteroidler ve diğer immünomodülatör ilaçlarla yapılan tedaviye hızlı bir yanıt almak neredeyse tüm vakalarda görülmekte ve bu durum tanıyı desteklemektedir. Tedavi, genellikle karaciğer fibrozisini tersine çevirebilir, böylece ilerlemiş siroza ve onun komplikasyonlarına yol açmasını engelleyebilir. (145)

Kanada ve Avrupada yapılan çokmerkezli bir çalışmada 1980-2020 yılları arasında otoimmun hepatit tanısı alan 1480 kişiden oluşan bir hasta grubu incelenmiştir. Bu hastaların 293 kişiden oluşan %20,5lik bir diliminde tanı anında siroz saptanmış ve takip sırasında %1,7 lik dilimi oluşturan 24 hastada HCC gelişmiş olduğu gözlemlenmiş. Aynı zamanda tanı anında sirotik olmayıp takip sürecinde siroz gelişen hastalarda da HCC insidansı yüksek saptanmış. Bütün

sonuçların incelenmesi sonrasında varılan nihayi kanıda otoimmun hepatit zemini olan hastalarda siroz geliştikten sonra bile HCC gelişme oranı diğer risk faktörlerine kıyasla daha düşük bulunmuştur ve karsinogenezin daha çok obezite, siroz ve AİH-PSC varyantı ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. (146)

Otoimmun bilier hastalıklar : Otoimmün kolestatik karaciğer hastalıkları, safra kanallarının ilerleyici ve iltihaplı bir şekilde yok edilmesi ile karakterize edilen nadir hepatobiliar bozukluklardır. Bu grup içinde en önemli hastalıklar primer biliyer kolanjit (PBC) ve primer sklerozan kolanjittir (PSC). Her iki hastalık da ikincil biliyer siroza ve onunla ilişkili komplikasyonlara dönüşme potansiyeline sahiptir. (147) Epidemiyolojik araştırmalar, sirozun hepatoselüler karsinom (HCC) gelişiminde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymakta ve sirozu bulunan primer biliyer kolanjit (PBC) hastalarında HCC için tarama yapılması önerilmektedir. PBC zemininde gelişen siroz dışında HCC gelişimi için PBC'ye özgü diğer potansiyel risk faktörlerinin varlığını değerlendirmek amacıyla daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmalar, PBC'li hastaları diğer etiyolojilere sahip sirozu olan hastalarla karşılaştırmalı olarak incelemelidir. (148)

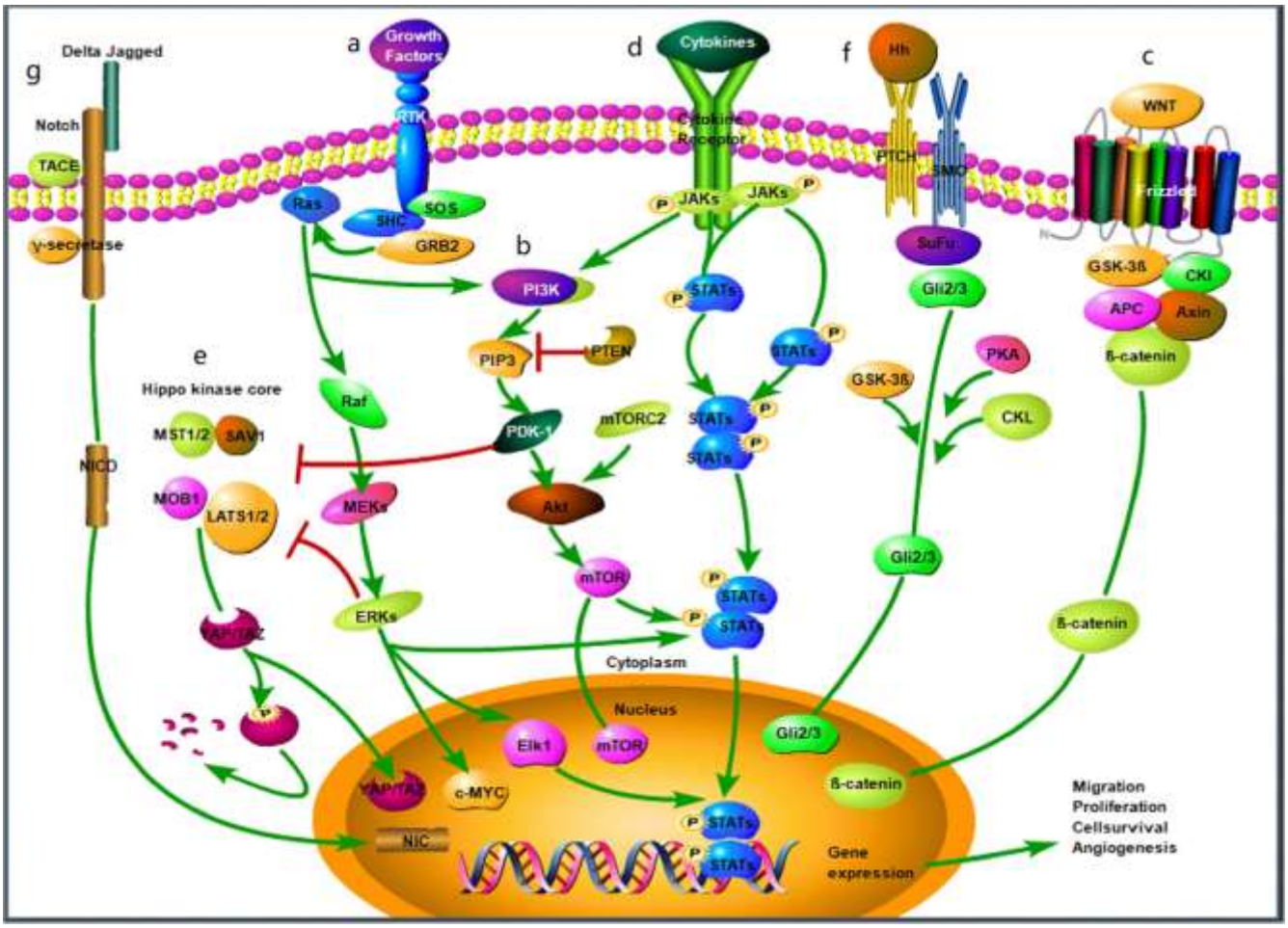
Wilson hastalığı 1912'de Kinnear Wilson tarafından tanımlanan, bakırın aşırı birikimiyle karakterize edilen otozomal resesif monojenik bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü, WH'nin küresel prevalansının 1/10000 ile 1/30000 arasında olduğunu tahmin etmektedir. (149) Bu hastalık, ATP7B genindeki mutasyonların sonucu olarak ortaya çıkar; bu gen, ATPaz aktivitesine sahip bir taşıyıcı proteini kodlamaktadır. Bu taşıyıcı, bakırı aposeruloplazmine bağlar ve nihayetinde bunun safra ile atılmasını sağlar. ATP7B taşıyıcısını etkileyen bir mutasyon olduğunda, serbest bakır kan dolaşımına geçer ve dışkı yerine idrar yoluyla atılır. (150) Wilson hastalığının klinik manifestasyonunun daha çok kronik aktif hepatit, fulminan hepatik yetmezlik ve siroz şeklinde olduğu bildirilmiştir. (151) HCC gelişimi Wilson hastalığında nadir görülür ve daha çok zemininde gelişen siroz ile ilgildir. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi Wilson hastalığı tanılı hastalarda da HCC oranı erkeklerde kadınlara kıyasla daha sık görülmüştür ve bunun nedeni Wilson hastalığı ile başlayan sirozun diğer sirotik durumlara bağlı sirozdan daha az kanserojen olması ve erkek cinsiyetinin hepatokarsinogenezin başlatılması için ek bir duyarlılık sağlaması olabilir. (152)

Hemokromatoz vücutta aşırı demir birikimine neden olan genetik veya edinilmiş bir hastalıktır. Genellikle, demirin normalden fazla emilmesi ve depolanması sonucu ortaya çıkar. En yaygın şekli, otozomal resesif olarak kalıtılan ve genellikle HFE genindeki mutasyonlarla ilişkili olan primer hemokromatozistir. Hemokromatozisin en yaygın şekli, HFE genindeki homozigot mutasyonlardan (özellikle C282Y mutasyonu) kaynaklanmaktadır. (153) Bu hastalık, karaciğer, pankreas, kalp ve eklemler gibi organlarda hasar oluşturabilir ve siroz, diyabet, kalp hastalıkları ile eklem sorunları gibi komplikasyonlarla sonuçlanabilir. (153) Herediter hemokromatozis (HH), HCC için önemli bir genetik risk faktörüdür ve neredeyse her zaman sirozlu hastalarda görülür ve ölüm oranlarının artmasına katkıda bulunur. (154) Daha çok homozigot mutasyona sahip olan hastalarda HCC gelişimi riski bildirlmiştir. (154)

Alfa-1 antitripsin eksikliği (AATD), alfa-1 antitripsin (AAT) kodlayan SERPINA1 genindeki mutasyonlardan kaynaklanır. Bu mutasyonlar, AAT'nin hepatositlerin endoplazmik retikulumunda birikmesine neden olarak proteotoksik karaciğer hasarına ve işlev kaybına yol açan akciğer hastalığına yol açar. Homozigot Pi-Z mutasyonu (Pi-ZZ genotipi), ağır AATD vakalarının çoğunluğundan sorumlu olup, hem pediatrik hem de yetişkin karaciğer hastalıklarını tetikleyebilirken, heterozigot Pi-Z mutasyonu (Pi-MZ genotipi) karaciğer hastalığının bilinen bir genetik modifikatörüdür. (155) AATD vakalarında uzun süreli kronik karaciğer hasarı ve artmış HCC riski bildirilmiştir. (156)

Herediter tirozinemi Tirozinemi tip 1, fenilalanin/tirozin katabolik yolunun son adımı olan fumarilasetooasetat hidrolaz (FAH) eksikliğinden kaynaklanır. Enzim eksikliği, fumarilasetooasetat, maleylasetooasetat, sukkinilasetooasetat ve sukkinilasetonun birikmesine yol açar. Bu moleküllerin birikimi, karaciğer ve böbrek hücrelerinde doğrudan toksisiteye neden olur. (157) Suksinilaseton ve diğer metabolitlerin birikiminin karaciğer yetmezliği ve karaciğer kanserine yol açtığı düşünülüyor. (157)

2.5 HCC gelişiminde sinyal yolaklar



Şekil 10 : HCC gelişim yolakları genel özet (158)

A - Ras/Raf/MAPK yolu : Büyüme faktörlerinin membran-bağlı reseptörlere bağlanması, reseptörlerin fosforilasyonu ve aktivasyonuna yol açar; bu durum, Ras/Raf/MAPK yoluna sinyal iletimini başlatır ve transkripsiyon faktörü genlerini aktive eder.

B - PI3K/Akt/mTOR yolu : PI3K tarafından fosforile edilen membran lipidi PIP2, Akt ile bağlanır ve aktive olur. PTEN, PI3K lipid ürünlerinin defosforilasyonunu hedef alır ve PI3K/Akt/mTOR yolunu negatif olarak düzenler.

C -Wnt/β-katenin yolu : Klasik Wnt/β-katenin yolu aktive olduğunda, Wnt proteini reseptöre bağlanır, bu da β-katenin'in hücre içinde birikmesine ve çekirdeğe göç etmesine olanak tanır; ardından β-katenin, transkripsiyon faktörünü aktive eder.

D - JAK/STAT yolu : JAK/STAT yolu, çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinler tarafından aktive edilebilir; bu süreç, STAT3 moleküllerinin fosforilasyonunu sağlar. Fosforile olmuş STAT3 molekülleri, çekirdekte dimerler oluşturur ve transkripsiyon faktörleri olarak görev yaparak ilgili genlerin ekspresyonunu etkiler.

E - Hippo-YAP/TAZ yolu : Hippo-YAP/TAZ yolunun merkezinde, MST1/2 kinazı ve SAV1'den oluşan kompleks, LATs1/2'yi aktive eder. Ardından, LATs1/2 kinazı YAP/TAZ, yani transkripsiyonel koaktivatörü fosforile eder ve inhibe eder. Hippo-YAP/TAZ yolu inhibe olduğunda, YAP/TAZ çekirdeğe girer ve transkripsiyon faktörleri (TEAD1-4 vb.) ile etkileşime geçerek gen ekspresyonunu indükler.

F - Hedgehog yolu : Aktivasyon gerçekleştiğinde, Hh ligandı transmembran protein Ptch reseptörüne bağlanır ve Smo'nun serbest kalmasına neden olur. Serbest kalan Smo, sitoplazmaya girer ve transkripsiyon faktörü Gli'yi aktive eder.

G - Notch yolu : Ligandlara bağlandıktan sonra, fonksiyonel ekstraselüler (NECD) bölümü, TACE tarafından transmembran intraseküler (TM-NICD) alanından kesilir. Sinyal alan hücrelerinde, γ-sekretaz, NICD'yi TM'den serbest bırakarak çekirdek geçişine ve transkripsiyon faktörü komplekslerinin bağlanmasına yol açar. Bu durum, klasik Notch hedef genlerinin aktivasyonunu sağlar: P21, Myc ve HES ailesi üyeleri.

2.6 Hepatoselüler karsinom klinik semptomları

HCC tanılı hastaların değerlendirilmesinde gözlemlenen semptomların toplamının 5 ana semptom kümesi içinde değerlendirilmesi kolaylık sağlayacaktır. (159)

1. Ağrı ilişkili semptomlar : Ağrı, birçok eş zamanlı semptomla bağlantılıdır ve bu semptomlara katkıda bulunur. Örneğin, ağrı genellikle bulantı, genel rahatsızlık hissi ve kötü hissetme, iştah kaybı ve tat değişiklikleri ile ilişkilendirilir. (160)

2. Gastrointestinal semptomlar : bulantı ve kusma gibi üst gastrointestinal sistem semptomlarını (161), karında şişlik ve ağrı, kramplar, ağız kuruluğu, iştahsızlık (162), ishal ve diğer yan etkileri (160) içermektedir.

3. Nöropsikolojik semptomlar : daha çok yer, zaman, kişi oryantasyon kaybı ile karakterize hepatik ensefalopati tablosu (sirotik zeminden gelişim durumlarında), uyku bozuklukları, unutkanlık, depresif duygu-durum, anksiyete (163)

4. Karaciğer disfonksiyonu ilişkili semptomlar : kaşıntı-pruritus, sarılık, başlıca olanlarıdır. Bu semptom kümesi TAKE ve aktif HCC tedavisinden sonra bildirilmiştir. Dahil edilen çalışmalarda, TAKE işlemleri hasar görmüş bir karaciğer nedeniyle anormal karaciğer fonksiyonuna yol açmıştır. (161) Bir diğer önemli semptom ise kanamadır ve özellikle sirotik zeminden köken alan hastalık durumunda yaygındır. Portal hipertansiyon sebepli özefageal varis kanamaları gibi büyük damar hasarından küçük mukozalar kanamalara kadar geniş klinik yelpazede görülebilir. Genellikle hepatik disfonksiyon kaynaklı bozulmuş koagulasyon kaskadı ve vasküler hipertansiyon ilişkilidir.

5. Diğer semptomlar – sitokin ilişkili semptomlar : Bir çalışmada yorgunluk ile karaciğerden veya neoplastik dokudan aktive sitokinlerin salınımı arasında bir ilişki tanımlanmıştır. (164) HCC hastalarında yorgunluk, yüksek serum TNF-α, IL-1 ve IL-6 seviyeleri ile ilişkili bulunmuştur. (165) Aynı zamanda karaciğerde primer tümör dokusundan salınan yüksek İGF-II (insulin-like growth factor-II) düzeylerine bağlı olarak hastalarda ciddi hipoglisemi gelişebilir. (166)

2.7 Hepatoselüler karsinoma tanısal yaklaşım

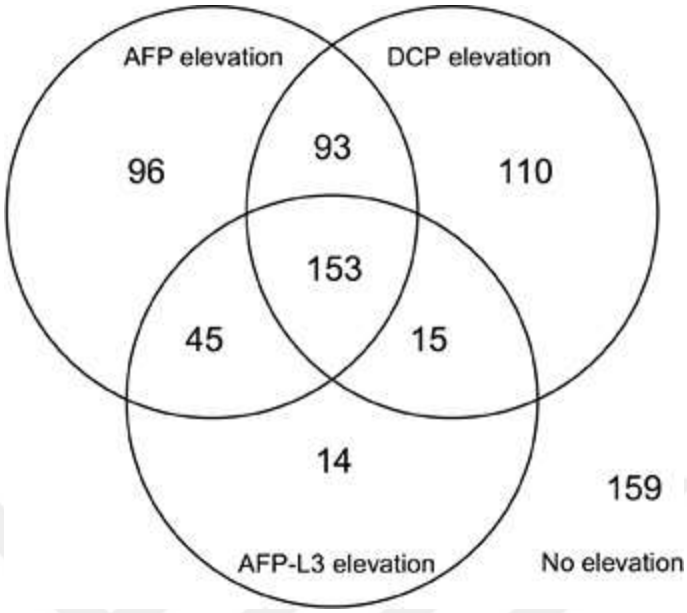
2.7.1 Laboratuar inceleme

Kronik ve akut karaciğer hastalığı olan ya da olmayıp sekonder karaciğer dışı nedenler (örn ilaç tokisitesi, enfektif klinik, kardiyak nedenler vs) gibi, sirotik ve non sirotik zeminde gelişen HCC tanılı hastalarda da klinik semptomların yanı sıra laboratuar sonuçlarında genel olarak saptanan karaciğer fonksiyon testleri transaminazların yüksekliği, serum bilirubin ve albümin düzeyleri, uzamış PT/INR değerleri karaciğerin fonksiyonel kapasitesini değerlendirmede ve HCC tanı sürecinde günlük pratikte kullanılsalar bile HCC için spesifik tanı koymada tek başına yeterli değillerdir. Bu nedenle ek güvenilir laboratuar tetkiklerine ihtiyaç vardır. Bu amaçla HCC için anlamlı kabul edilen tümör markerları kullanılabilir.

Serum AFP düzeyi günlük pratikte en yaygın kullanılan tümör markerlarındandır. (167) Yapılan meta-analiz çalışmalarında HCC surveyansı için serum AFP düzeyi ve USG ile birlikte takibin erken evre hastalığın tespitinde faydalı olduğu bildirlmiştir. (168) Karaciğer kanserinde, sürekli yüksek alfa-fetoprotein tanısal değere sahiptir ve 200 ng/ml'nin üzerinde pozitif prediktif değeri >%90'dır. (169) Ancak, bunula birlikte tek başına AFP düzeyi HCC gelişimi açısından güçlü bir kanıt sayılamaz, çünkü kronik karaciğer hastalıklarında özellikle kronik HBV, HCV enfeksiyonları ve siroz da dahil olmak üzere HCC gelişmese dahi AFP düzeyleri yüksek saptanabilir. (167) Sirotik ve non-sirotik zeminden gelişen HCC hasta gruplarını içeren bir çalışmanın sonucunda sirotik olan ve olmayan HCC tanılı hastalarda serum AFP düzeyi açısından anlamlı bir fark saptanmamış olduğu bildirlmiştir. (170)

Bir çok çalışmada AFP yanı sıra AFP-L3 fraksiyonu ve DCP (des-gamma-carboxy prothrombin) (diğer adıyla PIVKA-II Prothrombin Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II) düzeylerinin de HCC tanı sürecinde tümör markerı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir.

(171–178)

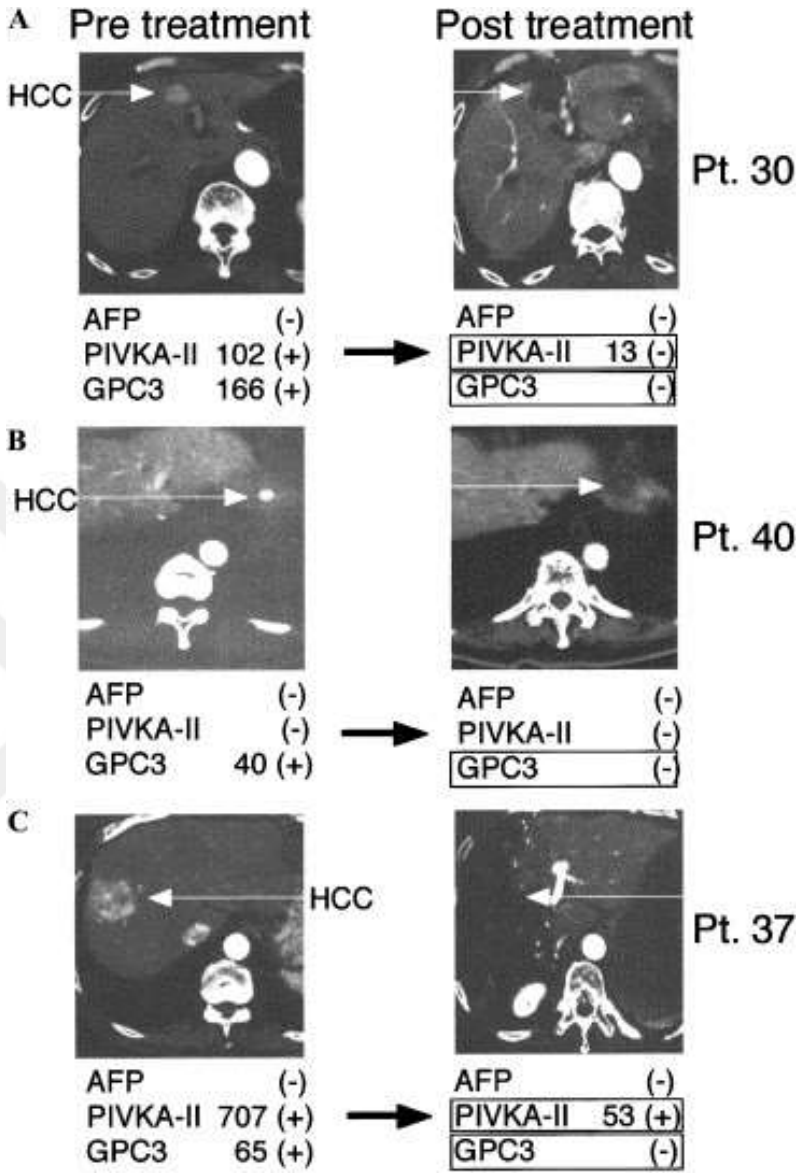


Şekil 11 : Hepatoselüler karsinom tanılı 685 hastada tümör belirteci yükselme paternleri. Tümör belirteci kesme noktaları AFP 20 ng/dL, AFP-L3 %10 ve DCP 40 mAU/mL idi. (179,180)

Yapılan bir çalışmaya toplam 685 hasta dahil edilmiş, 159 hastada AFP, AFP-L3 ve DCP/PIVKA-II düzeyleri yükselmesi görülmemiş, geri kalan 526 hastada ise bahsi geçen belirteçlerin saptanan yüksek düzeylerinin kümeler şeklinde ifade ise yukarıdaki gibi belirtilmiştir – Şekil 11. (179,180)

Bu tümör markerlarının (AFP, AFP-L3 ve DCP/PIVKA-II) düzeylerinin aynı zamanda hastalık progresyonu ile de ilişkisi olduğu saptanmıştır. Şöyle ki, hastalık progrese oldukça malign lezyonun sayısal ve boyutsal progresyonu durumunda markerların da serum düzeylerinde yükselme tespit edilmiştir. (181,182) Hatta DCP (diğer adıyla PIVKA-II Prothrombin Induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II) düzeyleri vasküler invazyon, özellikle portal ven invazyonu açısından fikir söylemek için anlamlı kabul edilmiştir. (183)

Yapılan bir diğer araştırma sonucundan da Glypican-3 molekülünün de artan serum düzeyleri nedeniyle HCC için tümör belirteci olarak kullanılabileceği kanısına varılmıştır. (184)



Şekil 12 : HCC'nin cerrahi tedavilerinden sonra hastaların serumlarında GPC3'ün kaybolması. HCC lezyonunun bilgisayarlı tomografisi (BT) ve üç tür tümör belirteci olan AFP, PIVKA-II ve GPC3'ün cerrahi tedavilerden önce ve sonra serum düzeyleri - (184)

2.7.2 Görüntüleme yöntemleri

Daha önce de bahsettiğimiz nedenler ve patogenetik yolaklar nedeniyle yoğun risk faktörü taşıyan kişiler özellikle de sirotik zemini gelimiş olan hastalar HCC gelişimi açısından

riskli grupta yer almakta olup erken teşhis konulması hayati öneme haizdir. HCC tanı sürecinde kullanılan radyolojik yöntemler oldukça önemlidir. Özellikle, sirotik nodüllerden displazik nodüller ve erken HCC aşamasına, ardından da ileri HCC'ye geçerken, portal traktların sayısı giderek azalır; buna karşın, tümör tarafından salınan vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) nedeniyle yeni eşleşmemiş arterler oluşur. (185) Bu nedenle, HCC nodülleri, sağlıklı çevre dokusuna göre daha belirgin bir arteriyel kan kaynağına sahiptir; sağlıklı dokuda ise genellikle portal ven tarafından sağlanan daha fazla kan akışı bulunmaktadır. (186)

2018 yılında Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği (EASL) tarafından yayımlanan güncel klinik uygulama kılavuzlarına göre (187), HCC, kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kontrastlı ultrasonografi (CEUS) gibi görüntüleme yöntemlerinde sergilediği tipik özellikler nedeniyle diğer kanser türlerinden farklılık göstermektedir. Bu özellikler, siroz hastalığı bulunan bireylerde HCC'nin yüksek doğrulukla tanınmasını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle, atipik kontrast artırımı gösteren karaciğer nodülleri için mini invaziv perkütan görüntüleme rehberliğinde biyopsi yapılması şiddetle önerilmektedir; (188) bu durum, sirozlu olmayan hastalar için de geçerlidir.

Ultrasonografi (USG) güvenilirliği, kolay erişilebilirliği, düşük maliyeti sebebiyle ilk olarak önerilen non-invaziv radyolojik tetkik yöntemidir. Tetkik eden operatör bağımlı faktörler ve yüksek BMI değere sahip hastalarda kısıtlı güvenirliği ise bu tetkikin dezavantajıdır. HCC nodüllerinin ultrasonografi görüntüleri, boyutları ve diferansiyasyon seviyelerine bağlı olarak farklılık gösterir. Nodüler tipteki lezyonların kenarları genellikle iyi bir şekilde tanımlanırken, masif tipteki lezyonların kenarları daha belirsizdir. (189) 10 mm'den daha küçük HCC nodülleri genellikle hipoekoik veya izoekoik olup, tümör büyüdüğünde ise genellikle 10–15 mm çapındaki tümörlerde yağ değişimi gözlemlenir ve bu tür noduller hiperekoik hale gelir. (186) 20 mm'den büyük HCC nodüllerinde, "mozaik desen", "nodül-içinde-nodül görünümü", "periferik sonolüsendelik" (halo işareti) ve "yan gölge" gibi tipik ultrasonografi desenleri daha yaygın olarak saptanabilmektedir. (190) USG esnasında saptanan nodullerin vaskuler yapısını değerlendirmede ise ilk basamak olarak renkli Doppler USG yapılması önerilir. (186) Spektral analiz yöntemi ile hem pulsatile hem de sürekli dalga formları kaydedilebilir; bu dalga formları sırasıyla arteriyel ve venöz kan akışına işaret etmektedir. Masif tip HCC'de vaskülarite genel olarak düzensiz bir yapı sergilemektedir. Genel bir kural olarak, sürekli bir portal benzeri dalga formu displazik nodüller

veya iyi diferansiye HCC'yi gösterirken, pulsatile arteriyel dalga formu ileri evre HCC'yi düşündürmektedir. (189) Ultrasonografi (US), genel olarak HCC'nin tespitinde %98 duyarlılık ve %85 spesifiklik değerlerine sahiptir. Ancak, tümör boyutu bu teknikte önemli bir etken olup, 2 cm'den küçük lezyonlar için duyarlılık yaklaşık %65'e düşmektedir. (191)

Kontrastlı Ultrasonografi (Contrast Enhanced US – CEUS) - USG tetkiki sırasında hastalara intravenöz bolus kontrast madde enjekte edilerek incelenmesi ise USG yöntemi ile hepatic nodullerin değerlendirlmesinde tamamen yeni bir dönüm noktası olmuştur. Bolus intravenöz enjeksiyondan sonra, ultrasonik kontrast ajanı kapiler kan akışını görüntülemeye ve kontrast artışını değerlendirmeye olanak tanır; bu, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile karşılaştırıldığında çok daha yüksek bir zaman çözünürlüğü sunar. (192) Ve tipik görüntü olarak Sonovue cihazı ile kontrast madde uygulanmasından sonra ılımlı portal wash-out ve arteriyel aşırı kanlanma paterni görülür. (186)

Bilgisayarlı tomografi (BT) – HCC tetkikinde çok önemli bir araç olup günümüz klinik klavuzlarınca 1 cm ve üstü nodullerinde ileri tetkik amacıyla kullanılması önerilmektedir. (193) Çok kesitli BT, hızlı ve yaygın bir yöntemdir, ancak radyasyon maruziyeti ve düşük doku kontrast çözünürlüğü gibi dezavantajları vardır. HCC tanısı için çok fazlı kontrastlı incelemeler esastır; geç arteriyel fazda kanlanmada artış (APHE) ve portal-venöz fazda wash-out görünümü önemli bulgulardandır. Yeni teknikler, örneğin çift enerji BT (Double Eenergy CT) ve BT karaciğer perfüzyonu (CTLP), HCC tanısında ve tedavi yanıtında daha iyi görüntüleme ve nicel analiz imkanı sunmaktadır. (186)

Manyetik Rezonans Görüntüleme - Son meta-analizlere göre, kontrastlı MRI'nın HCC nodüllerinin tespitindeki genel duyarlılığı %70 ve spesifikliği %94 olarak hesaplanmıştır. (194) MRG, HCC riski taşıyan veya HCC'li hastaların yönetiminde kritik bir rol oynamaktadır. MRI, yüksek kontrast çözünürlüğü sayesinde HCC tanısında CT'yi aşarak özellikle 2 cm'den küçük nodüllerin değerlendirilmesinde daha başarılıdır. (195) Gadolinyum ile yapılan MRI'lar, büyük HCC'lerde tipik görüntüleme özelliklerini gösterirken, erken evre HCC'lerde APHE – (arteriyel fazda aşırı kanlanma) bulunmayabilir. (196) Son yıllarda hepatobiliyer kontrast ajanları, özellikle küçük HCC'lerin tespitinde yüksek hassasiyet sunmaktadır. DWI – difüzyon ağırlıklı görüntüleme, HCC nodüllerindeki su moleküllerinin difüzyonunu değerlendiren bir MRI tekniğidir. (197) DCE-dinamik kontrastlı görüntüleme MRI ise lezyonlardaki kontrast dağılımını inceleyerek mikro

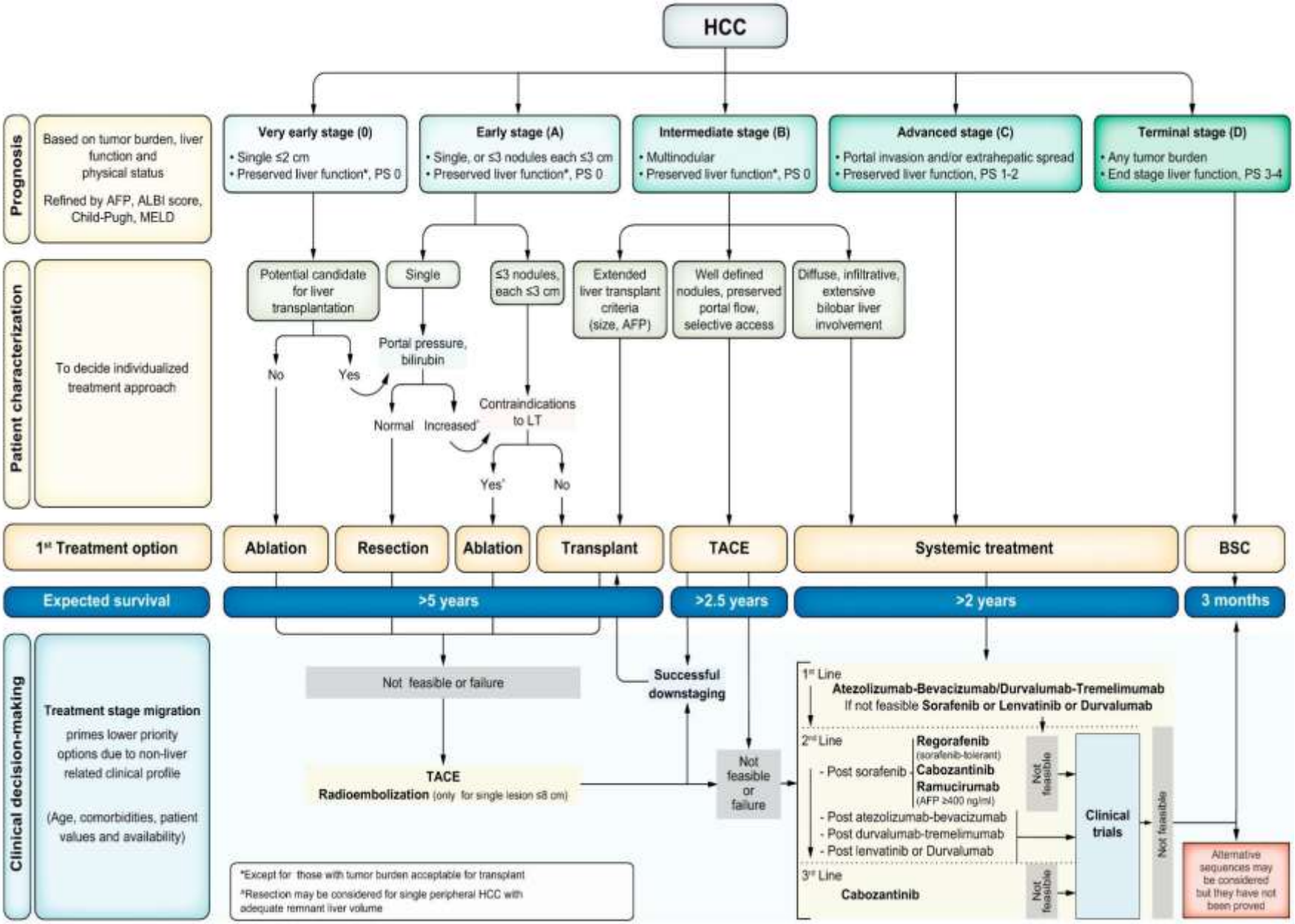
dolaşım hakkında bilgi sağlar. (198) MRI'nın bu yenilikçi teknikleri, HCC tanısını kolaylaştırarak hastaların daha iyi yönetilmesine olanak tanımaktadır.

PET-BT - FDG-PET/BT, primer HCC lezyonları ve ekstrahepatik metastazlar hakkında ek bilgiler sağlar; ancak, karaciğer dokusundaki yüksek fizyolojik alım ve HCC nodüllerindeki glukoz taşıyıcılarının değişken ifadesi nedeniyle rutin olarak kullanılmamaktadır. (199) FDG, genellikle kötü diferansiye HCC'lerde birikirken, iyi diferansiye olanlarda düşük alım gösterir (200) FDG-PET/BT, daha çok tedavi yanıtını izlemek ve HCC'nin nüks riski hakkında prognostik bilgi sağlamak için kullanılabilir. (201)

2.8 Hepatoselüler karsinom tedavisi

BCLC – Barcelona Clinic Karaciğer Kanseri modeli HCC evreleme ve tedavi sürecinde en önemli rol oynayan modellerden biri olup 2018 senesinde yayımlanmış, 2022 senesinde de güncellenmiştir. (26) BCLC modeli, hastaların klinik durumunu değerlendirmek için hastanın tümör yükü, karaciğer rezervi ve fonksiyonu, hastanın günlük hayat performansı gibi temel bileşenlere dayanır ve böyle çoklu paramtereleri kapsaması nedenli şu aşamada hasta bazında tedavi algoritması belirlemede ve prognostik survey tahiminde güvenilir metod olarak kabul edilmektedir. (26) Barcelona kriterlerine göre hasta bazında tedaviyi belirlemede ele alınan temel parametre öncelikle hastalığın evresinin belirlenmesine dayanır. Evre 0, A, B hastaların yönetiminde tedavi ablasyon, TAKE, cerrahi rezeksiyon, transplantasyon gibi farklı seçenekleri içermekle daha zengin olup evre B (diffuz infiltrative bilobar tümör durumunda), C ve D hastalarda ise daha çok sistemik ajanlarla tedaviyi ve destek tedaviyi içerir.

Şekil 13 : HCC evreleme ve tedavisinde BCLC – 2022 algoritması (202) - bir sonraki sayfada açıklanmıştır.


HCC
Prognosis
Based on tumor burden, liver function and physical status
Refined by AFP, ALBI score, Child-Pugh, MELD
Very early stage (0)
• Single ≤2 cm
• Preserved liver function*, PS 0
Early stage (A)
• Single, or ≤3 nodules each ≤3 cm
• Preserved liver function*, PS 0
Intermediate stage (B)
• Multinodular
• Preserved liver function*, PS 0
Advanced stage (C)
• Portal invasion and/or extrahepatic spread
• Preserved liver function, PS 1-2
Terminal stage (D)
• Any tumor burden
• End stage liver function, PS 3-4
Patient characterization
To decide individualized treatment approach
Potential candidate for liver transplantation
Single
≤3 nodules, each ≤3 cm
Extended liver transplant criteria (size, AFP)
Well defined nodules, preserved portal flow, selective access
Diffuse, infiltrative, extensive bilobar liver involvement
No
Yes
Portal pressure, bilirubin
Normal
Increased^
Contraindications to LT
Yes^
No
1st Treatment option
Ablation
Resection
Ablation
Transplant
TACE
Systemic treatment
BSC
Expected survival
>5 years
>2.5 years
>2 years
3 months
Clinical decision-making
Treatment stage migration
primes lower priority options due to non-liver related clinical profile
(Age, comorbidities, patient values and availability)
Not feasible or failure
Successful downstaging
TACE
Radioembolization (only for single lesion ≤8 cm)
Not feasible or failure
1st Line
Atezolizumab-Bevacizumab/Durvalumab-Tremelimumab
If not feasible Sorafenib or Lenvatinib or Durvalumab
2nd Line
- Post sorafenib
Regorafenib (sorafenib-tolerant)
Cabozantinib
Ramucirumab (AFP ≥400 ng/ml)
Not feasible
- Post atezolizumab-bevacizumab
- Post durvalumab-tremelimumab
- Post lenvatinib or Durvalumab
Clinical trials
Not feasible
3rd Line
Cabozantinib
Not feasible
Alternative sequences may be considered but they have not been proved
*Except for those with tumor burden acceptable for transplant
^Resection may be considered for single peripheral HCC with adequate remnant liver volume

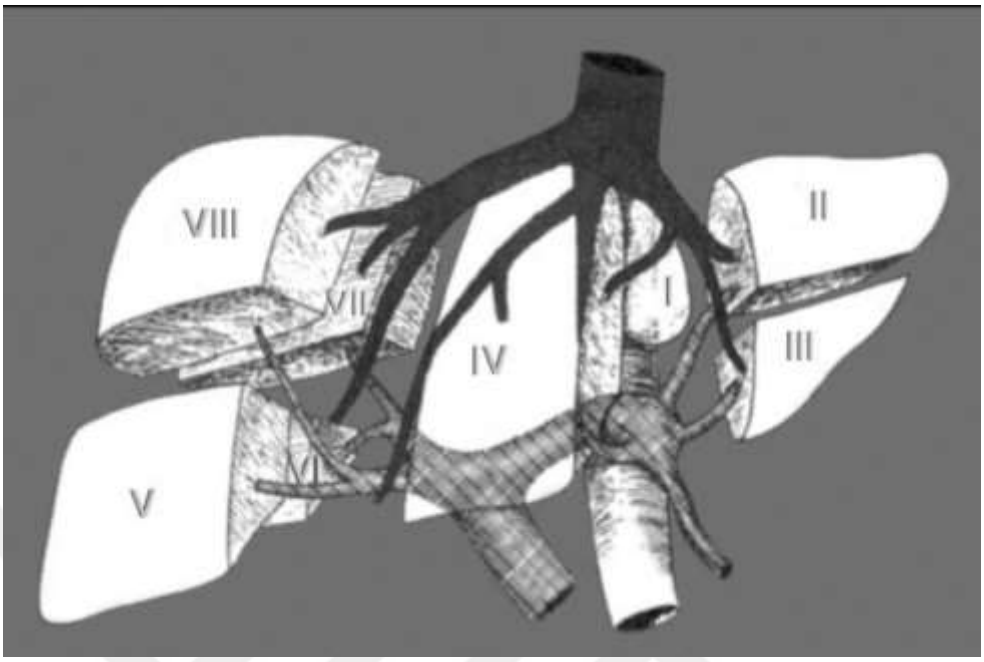
2.8.1 Cerrahi rezeksiyon

Cerrahi rezeksiyon, esas olarak altta yatan kronik karaciğer yetmezliği ile ilişkisiz unifokal hepatoselüler karsinom (HCC) olan hastalar veya iyi kompansize sirozu bulunan erken evre hastalar için önerilmektedir. Rezeksiyonun hedefleri, hastalığın tamamen onkolojik olarak çıkarılması ve yeterli fonksiyonel karaciğer rezervinin korunmasıdır. (203)

Gözetim Epidemiyoloji ve Sonuçlar veritabanından elde edilen verilere göre, hepatik rezeksiyon uygulanan hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarında uzun dönem sağkalımın arttığı ortaya çıkmıştır. Ameliyat sonrası bir yıl içinde sağkalım oranları %73 iken, rezeksiyon geçirmeyen hastalarda bu oran %41 olarak saptanmıştır ($P < 0.001$). Beş yıl sonra ise sağkalım oranları ameliyat olan ve olmayan hastalarda sırası ile %33've %7 ($P < 0.001$) olarak belirlenmiştir. (204)

Daha önce ekstrahepatik hastalık, kesin bir kontraindikasyon olarak kabul edilmesine rağmen, sınırlı ve rezektabl ekstrahepatik hastalığı olan seçilen hastalar artık rezeksiyon için aday olarak değerlendirilebilmekte. İleri düzey siroz, rezeksiyon açısından mutlak bir kontraindikasyon olarak kalmaktadır; bu hastalarda kanama, karaciğer dekompansasyonu ve rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği riski yüksektir ve bu nedenle daha uygun bir tedavi olarak karaciğer nakli önerilmektedir. Ayrıca, hepatik arter ve ya portal venin makrovasküler invazyonu da rezeksiyon için mutlak bir kontraendikasyon teşkil etmektedir. HCC nedeniyle intraabdominal kanama yaşayan hastalarda tedavi edici bir rezeksiyon yapılamaz; ancak, akut kanamayı kontrol altına almak için bu hastalarda rezeksiyon hayat kurtarıcı bir önlem olarak gerekli olabilir. (203)

Hepatik rezeksiyon, portal venöz beslenme ve hepatik venöz drenajı temel alan Couinaud'nun segmental anatomisi dikkate alınarak gerçekleştirilir. (205) Fonksiyonel sağ ve sol karaciğer lobları, safra kesesi fosasından inferior vena cava'ya uzanan Cantlie çizgisi ile ayrılmaktadır. (206) Cerrahi işlemler arasında wedge rezeksiyon, segmental eksizyon, lobar hepatektomi ve genişletilmiş hepatektomi (eski terminolojide trisegmentektomi) bulunmaktadır. Genellikle, daha sınırlı rezeksiyonlar (wedge ve segmentektomiler), karaciğer sirozu olan hastalarda fonksiyonel parankimayı korumak ve rezeksiyon sonrası karaciğer dekompansasyonu riskini azaltmak amacıyla tercih edilmektedir. (203)



Şekil 14 : Couinaud tarafından tanımlanan karaciğerin segmental anatomisi. Her anatomik segment ayrı bir portal ven dalı tarafından beslenir ve benzersiz bir hepatik vene drene olur. Kaudat lob (segment I) doğrudan inferior vena kavaya drene olur. (205,206)

Tablo 8 : HCC tedavisinde cerrahi rezeksiyon için kontraendikasyonlar (207)

HCC tedavisinde cerrahi rezeksiyon için kontraendikasyonlar	
Mutlak kontraendikasyonlar	**Rölatif kontraendikasyonlar**
İleri evre kardiyopulmoner hastalık	İleri yaş
Dekompanze siroz	Hepatosteatoz
Portal hipertansiyon	İntraabdominal tümör kanaması
Yetersiz karaciğer rezervi	Karaciğer transplantasyon adayı olmak
Makrovasküler tümör invazyonu	Sınırlı ekstrahepatik yayılım
Diffuz infiltratif bilobar multisentrik tümör	Multifokal tümör

HCC rezeksiyonunun temel prensipleri arasında 1 - ekstrahepatik yayılımı dışlamak amacıyla kapsamlı bir exploratif laparotomi, 2 - karaciğerin mobilizasyonu, 3 - intraoperatif ultrason ile intrahepatik tümör yükünün hassas bir şekilde belirlenmesi, 4 - en az 1 cm parankimal marj ile geniş rezeksiyon ve 5 - dikkatli hemostaz yer almaktadır. (203) Rezeksiyon seçeneği olmayan hastalarda ise diğer tedavi yöntemlerine yönelmek faydalı olacaktır.

2.8.2 Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu özellikle yeterli karaciğer rezervi olmayan, ileri derece sirozu ve portal hipertansiyonu olan, bilobar tümör dağılımı olan hastalarda hem tümör dokusunun tamamen çıkarılması, hem de altta yatan hastalığın tedavi edilmesi avantajları göz önüne alındığında en etkili tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilmektedir. (208) Fakat, tedaviden maksimal yarar sağlanması için hasta seçimi çok önemli bir basamak olup MELD-MELD/Na skorları, Milan kriterleri gibi yardımcı algoritmalar kullanılabilir. (208)

Aslında, MELD (Model for End-stage Liver Disease) skoru ilk olarak asit palyasyon amaçlı transjuguler portosistemik şant uygulanan hastalarda kısa süreli sağ kalımın tahmininde kullanılmak üzere geliştirilmiştir, ancak sonradan transplantasyon için hasta seçim kriterleri arasında da yer almaya başlamış ve yıllar içinde de bir çok kez revize edilmiştir. (209) MELD skoru transplantasyon için nakil bekleme listesinde olan hastaların öncelik sırasını belirleme politikasında kullanılan yardımcı araçtır. (210) Bu puanlama sistemlerinin en büyük avantajı, yalnızca objektif ve kolayca elde edilebilen laboratuvar değerlerini (kreatinin, uluslararası normalleştirilmiş oran [INR], bilirubin. Sodyum – MELD/Na) kullanmasıdır. MELD skoru 6 ila 40 arasında değişir ve daha yüksek skorlar daha yüksek karaciğer fonksiyon bozukluğu şiddetine karşılık gelir ve yetişkin karaciğer nakli adayları için sayısal bir ölçek görevi görür. Bu yaklaşım, asit veya ensefalopati gibi öznel unsurların değerlendirmeye dahil edilmesini engelleyerek daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. (211,212)

Son evre karaciğer hastalığı ve hepatoselüler karsinom (HCC) olan bireyler için karaciğer naklinde Milan kriterleri de uygulanmaktadır. Bu kriterlere uyan hastalar, karaciğer transplantasyonu için bekleme listesine alınmaktadır. Milan kriterleri, en fazla bir adet 5 cm'den

küçük tümör veya en büyük çapı 3 cm'den küçük en fazla üç tümörün bulunmasını gerektirmektedir. Ayrıca, hastada vasküler invazyon veya ekstrahepatik hastalık bulguları da olmamalıdır. (213)

Canlıdan karaciğer transplantasyonunda kullanılmak üzere, greftin seçimi transplantasyonda en önemli basamaklardan biridir ve Couinaoud sınıflamasına (194, 195) göre sağ lob (Karaciğerin %60-70/Couinaoud segment V-VIII), sol lob (Karaciğerin %30-35/ Couinaoud segment II-V), sol lateral bölüm (karaciğerin %20/ Couinaoud segment II-III), sol kaudat lob (Couinaoud segment I-IV), posterior segment (Couinaoud segment VI-VII) greft alınması amacıyla ayrılmış segmentlerdir. Transplantasyonda dikkat edilmesi gereken ana hususlardan bir tanesi de nakledilecek olan karaciğer dokusunun tüm vücut ağırlığına oranının %1' in üzerinde ya da greftin tüm karaciğer dokusuna oranının %50'nin üzerinde olmasıdır. (214) Canlıdan yapılan transplantasyonda ise naklin hasta yakınlarından yapılması nedeni ile ayrıca gönüllülük esas tutulduğu için kullanılan MELD, MELD-Na, Child-Pugh gibi skorlama sistemi nakil listesindeki öncelik açısından değil, sadece mortaliteyi göstermesi bakımından önemlidir.

Canlıdan donor seçiminde dikkat edilmesi gereken hususlar : Altmış yaşın altında olan, kan grubu eşleşen, aktif alkol ya da made bağımlılığı olmayan, psikolojik açıdan sağlıklı mental düzeye sahip yakın akraba veya eşler bir diğerine organ verebilir. (214) Donörler için şu anki sonuçlara göre sol lob naklinde mortalite oranları %0.1 iken sağ lob naklinde %0.5 dolaylarındadır (215) Donörler için ortaya çıkabilecek en büyük riskler, alınan grefften sonra kalan karaciğer dokusunun metabolik ihtiyacı karşılayamaması ve akut karaciğer yetmezliğine neden olmasıdır. (214)

Transplantasyon komplikasyonları : Posttransplantasyon sonrası hastalarda, cerrahiden kaynaklanan klasik komplikasyonlar, örneğin enfeksiyon, kanama ve pulmoner tromboemboli gibi durumlar ortaya çıkabilir. Ayrıca, greftin kanlanmasında ve drenajında meydana gelen bozukluklar sonucunda hepatik yetmezlik durumu da gelişebilir. İlk bir hafta içinde ortaya çıkabilecek ciddi komplikasyonlardan biri, karaciğerin masif hemorajik nekrozu ya da diğer adıyla 7 gün sendromu ve akut hepatosit apoptozisidir. (216) Bu sendromun etyopatogenezi açık değildir ve retransplantasyondan başka etkin bir tedavisi de yoktur (217)

Ayrıca nakil sonrası rejeksiyonu önlemek amaçlı kullanılan immunsupresif ilaçlardan kaynaklı da bir çok ciddi komplikasyon bildirilmiştir ki, hipertansiyon, noktürnal hipertansiyon

(daha çok kalsinörin inhibitörleri ve steroid etkisi), nefrotoksisite (daha çok siklosporin ve takrolimus etkisi), diyabet ve osteopeni (daha çok steroid etkisi) , hiperlipidemi, metobolik sendrom ve beraberinde kardiyovaskuler riskler, sekonder malignite gibi uzun dönem komplikasyonlar bunlara dahildir. (218)

Karaciğer naklinde kontrendikasyonlar : genel olarak kontrol altına alınamamış viral, bakteriyel enfeksiyonlar, karaciğer dışı maligniteler, şiddetli ve kontrol altına alınmayan pulmoner ve kardiyovaskuler hastalıklar, psikiatrik hastalıklar ve uygun olmayan mental durum karaciğer nakli için kontraendikasyon oluşturabilir. (219,220)

2.8.3 Lokoregional tedaviler

Cerrahi rezeksiyon, hepatoselüler karsinom (HCC) için tercih edilen birinci basamak tedavi olmasına rağmen, hastaların yaklaşık %80'i tanı anında ileri evre hastalık, cerrahi müdahaleyi tolere edemeyecek kadar yetersiz karaciğer rezervi, çıkarılamayan bölgelerdeki tümörler veya yüksek cerrahi risk oluşturan tıbbi komorbiditeler nedeniyle cerrahi şansını kaybeder. (221)

Lokoregional tedavi yöntemleri, HCC yönetiminde erken evre hastalık halinde kritik bir öneme sahiptir ve bunlar arasında ablasyon, embolizasyon ve radyoterapi seçimleri yer almaktadır. Tedavi seçimi, tümörün büyüklüğü, konumu, anatomik özellikleri, mevcut tümör sayısı ve karaciğerin fonksiyon durumu gibi faktörlere dayanmaktadır. (222) Ablasyon tedavisinden 1 ay sonra dinamik BT ile kontrol önerilir. (223) Tümörde kontrast madde ile boyanma olmaması nekrozu ve dolayısıyla başarılı tedaviyi gösterir. Kontrastlanmanın devam etmesi ise ablasyon tedavisinin başarısız olduğunu gösterir. (224)

2.8.3.1 Ablasyon tedavileri

Perkutan etanol enjeksiyonu (PEI) - yüksek konsantrasyondaki etil alkolün karaciğer tümörlerine ultrason veya röntgen rehberliğinde doğrudan enjekte edilmesini içermektedir. Bu enjeksiyonlar, ya tümör dokusuna ya da bu dokuyu besleyen kan damarlarına yapılır; bu süreç,

hücre zarlarını tahrip ederek, hücresel enzimlerin sıcaklığını değiştirerek ve kan damarlarını tıkayarak hücre ölümüne yol açar. (225)

Radyo frekans ablasyonu (RFA) - iki veya daha fazla elektrot arasında radyo frekansı aralığında alternatif akım üreterek, kas kasılmalarına neden olmadan ısı oluşturur. Bu işlemin hedefi, doku sıcaklıklarını 90 °C ile 100 °C arasında yükselterek protein denatürasyonu ve koagülatif nekrozun gerçekleşmesini sağlamaktır. (226)

Mikrodalga ablasyonu (MWA) - radyo frekans ablasyonundan (RFA) farklı olarak, yüksek frekanslı elektromanyetik dalgalar kullanarak su moleküllerini enerjiyle uyararak ısı oluşturur. Bu ısı, dokuda termal hasara yol açarak koagülasyon nekrozu ve tümörün yok edilmesine neden olur. (227)

2.8.3.2 Radyoterapi

Stereotaktik body radyoterapisi (SBRT), vücut içinde kafatası dışındaki bir hedefe yüksek hedefleme hassasiyetiyle yüksek doz radyasyon uygulayan bir dış ışın radyoterapisi türüdür. Bu tedavi, ya tek bir doz ya da az sayıda fraksiyon kullanılarak gerçekleştirilir. (228)

Üç boyutlu konformal radyoterapi (3D-CRT), bilgisayarlı tomografi taramaları ve/veya manyetik rezonans görüntüleme taramaları kullanarak tümör ve çevresindeki organların ayrıntılı üç boyutlu temsillerini oluşturan bir dış ışın tedavi yöntemidir. Radyasyon onkoloğu, bu bilgisayar destekli görüntülerden yararlanarak ışınların tümörün tam boyut ve şekline uygun hale getirilmesini sağlar, böylece yakınlardaki sağlıklı dokuların korunmasına yardımcı olur. (229,230)

2.8.3.3 Embolizasyon

Transarteriyel embolizasyon (TAE), tümöre kan akışını sağlayan arterin seçici olarak kateterle tıkanması ve bu artere embolize edici bir ajan enjekte edilmesi işlemidir. (231)

Transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), bir kemoterapi ajanının doğrudan bir karaciğer tümörüne, embolizan bir madde ile birlikte enjekte edilerek iskemiyi sağladığı bir prosedürdür. Kemoterapötik solüsyon (genellikle doksorubisin veya sisplatin) lipiodol (tümörlerde

seçici olarak tutulan yağlı bir kontrast maddesi) içinde askıda bekletilir ve kateter aracılığıyla tümörü doğrudan besleyen hepatik arterlere enjekte edilir. Ardından bu arterlere, tümöre kan akışını engellemek amacıyla bir embolizan madde enjekte edilir. Tümör iskemisi, ilaç konsantrasyonunu artırır, kemoterapi ajanının tutulma süresini uzatır ve sistemik toksisiteyi azaltır. (232)

Selektif internal radyoterapi - SIRT, ve ya diğer adıyla **Transarteriyel Radyo-embolizasyon (TARE),** orta aşama veya ileri evre hepatoselüler karsinom (HCC) tanısı almış ve TACE/Sorafenib tedavisi için uygun olmayan ya da bu tedavilere dayanamayacak durumdaki hastalarda kullanılan iyi bilinen bir lokoregional tedavi yöntemidir. TACE'ye benzer şekilde, tedavi uygulaması HCC'lerin %80 oranında hepatik arterlerden sağlanan kan akışına dayanmakta, böylece normal karaciğer parankimine olan etkisini azaltmaktadır; çünkü normal karaciğerin beslenmesinin yaklaşık yüzde 75'i portal ven üzerinden sağlanmaktadır. (232)

2.8.4 Sistemik ajanlarla tedavi

HCC tedavisinde diffuz ilfiltratif bilobar dağılımlı evre B, portal ven invazyonu ve ekstrahepatik yayılım gösteren evre C gibi ileri evre hastalarda, klinik performansı düşük olan, lokoregional tedavi olanağını kaybetmiş hastalara sistemik tedavi verilmesi uygun görülmüştür. (202) Sistemik tedavide kullanılan hedefe yönelik ajanlar :

Atezolizumab : ATZ, tümör infiltrasyonu gösteren bağışıklık hücreleri veya tümör hücreleri üzerindeki PD-L1'i hedef alarak, bunun PD-1 ve B7-1 (CD80) reseptörlerine bağlanmasını engellemektedir. PD-1, enfeksiyon veya kanser gibi kronik uyarım durumlarında aktive olan T hücrelerinde bulunan bir inhibitör reseptördür. (233,234) PD-L1'in PD-1 ile etkileşimi, T hücrelerinin çoğalmasını, sitokin üretimini ve sitotoksik etkinliğini inhibe ederek T hücrelerinin inaktif hale gelmesine veya tükenmesine yol açar. Ayrıca, PD-L1'in T hücreleri ve antijen sunan hücreler üzerindeki B7-1 ile etkileşimi, T hücrelerinin aktivasyonunu ve sitokin üretimini baskılayarak bağışıklık tepkilerini azaltır. (235) Atezolizumab, hepatoselüler karsinom (HCC) tedavisinde IMBRAVE150 çalışması ile onay almıştır. (236)

Bevacizumab : Klinik pratikte, hepatoselüler karsinom (HCC) genellikle hiperanjiyovasküler bir özellik sergilediğinden, transarteriyel kemootembolizasyon, lokalize hastalığı olan birçok hasta için etkili bir tedavi yöntemi olarak kanıtlanmıştır. Son dönemde, angiogenezin hedeflenmesi, VEGF ve VEGF reseptörüne karşı monoklonal antikorlar ile birlikte, VEGF reseptörünün küçük moleküler kinaz inhibitörleri gibi farmakolojik stratejiler aracılığıyla etkili bir şekilde gerçekleştirilmiştir. Bu bağlamda Bevacizumab anjiogenez inhibisyou üzerinden HCC tedavisinde kullanılmaktadır. (237) Bevacizumab, hepatoselüler karsinom (HCC) tedavisinde "IMBRAVE150" çalışması ile onay almıştır. (236)

Sorafenib : HCC'nin tedavisinde kullanılan ilk sistemik hedefe yönelik tedavi ajandır. Bir multikinaz inhibitörü (238) olup, VEGF reseptörü , PDGFR-beta, FLT3, RET ve MAPK kaskadındaki serin-treoninkinazlar üzerinden etki gösterir. (239) Bu kinazlar, tümör hücrelerinin sinyal iletimi, proliferasyonu, angiogenezi ve apoptozunda rol oynamaktadır. (239,240) In vitro ortamda, sorafenib, HCC hücrelerinin proliferasyonunu inhibe etmiş ve apoptozunu teşvik etmiştir. Sorafenib, şu anda ileri evre hepatoselüler karsinom tedavisinde kullanılan sistemik ajan olup onayı SHARP çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. (241)

Lenvatinib : HCC için onaylı bir multikinaz inhibitörüdür. VEGFR, FGFR ve PDGFR gibi hedefleri inhibe ederek tümör büyümesini ve angiogenezi engellemektedir. Lenvatinib'in onayı, tedavi edilmemiş ileri evre hepatoselüler karsinom (HCC) hastaları üzerinde yapılan, randomize, açık etiketli, çok uluslu ve non-inferiority faz III REFLECT çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır. Lenvatinib, HCC'nin tedavisinde sorafenib ile karşılaştırıldığında etkili bir alternatif olarak ortaya çıkmıştır. Faz III klinik çalışmalarında, lenvatinib'in genel hayatta kalma süresini uzatmada etkili olduğu gösterilmiştir. (242)

Regarofenib : Regorafenib, multikinaz inhibitörü olarak sınıflandırılan ve HCC tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. VEGFR, PDGFR ve FGFR gibi birçok hedef üzerinde etkili olup, tümör büyümesini ve angiogenezi engeller. Regorafenib, daha önce sistemik tedavi almış ve diğer tedavi seçeneklerine uygun olmayan ileri evre HCC hastaları için onaylanmıştır. Genellikle, tedavi sonrası ilerleme gösteren hastalarda tercih edilmektedir. Onayı faz III araştırmalarından biri olan RESORCE çalışmasına dayanmaktadır. (243)

Cabozantinib : Multi kinaz inhibitörü olarak sınıflandırılan bir ilaçtır. VEGFR, MET ve AXL gibi çeşitli hedefleri inhibe ederek tümör büyümesini, metastazı ve angiogenezi

engellemektedir. Faz III çalışmalarda, önceki tedavilere dirençli ileri evre HCC hastalarında cabozantinib'in genel hayatta kalma sürelerini uzattığı kanıtlanmıştır. (244) Randomize, plasebo kontrollü, faz III CELESTIAL çalışması, daha önce sorafenib ile tedavi edilmiş ileri evre hepatoselüler karsinom (HCC) hastalarında cabozantinib ile genel hayatta kalmada istatistiksel ve klinik olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. (245)

Ramucirumab : VEGF (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü) reseptörüne karşı monoklonal bir antikordur. Ramucirumab, ileri evre HCC hastalarında özellikle yüksek alfa-fetoprotein (AFP) seviyeleri olan hastalar için etkili bulunmuştur. Faz III çalışmalarında, ramucirumab'ın genel hayatta kalma sürelerini uzatmadaki etkisi kanıtlanmıştır. Onayı randomize çift-kör placebo kontrollu faz III çalışması olan REACH çalışması sonucunda alınmıştır. (246)

2.9 HCC Surveyansı

HCC bütün dünyada en yaygın kanserler arasında 6. sırada yer almakta olup kanser ilişkili ölümler arasında ise 3.sıradadır. (247) HCC'nin prognozu kötüdür; 5 yıllık genel hayatta kalma oranları %20'nin altındadır. (248) Tanı anındaki tümör evresi, prognozun en önemli belirleyicisi olup erken evre HCC olan hastalar arasında 5 yıllık hayatta kalma oranları %55'i aşarken, ileri evre tümörlere sahip olanların medyan hayatta kalma süresi 1-2 yıldır. (249–251)

Değişen etiyolojik faktöre göre HCC surveyansı :

2.9.1 MASLD ilişkili HCC surveyansı : 61 çalışmayı kapsayan bir sistematik derleme ve meta-analiz, HCC vakalarının %15'inin MASLD kaynaklı olduğunu ortaya koymuştur. Bu meta-analiz, MASLD ile ilişkili HCC'li hastaların %39'unun siroz bulgusu göstermediğini de göstermiştir; bu oran, diğer etiyolojilere bağlı HCC'li hastalarda daha düşük seviyelerde gözlemlenmiştir (HBV için %22, HCV için %6 ve alkol kaynaklı karaciğer hastalığı için %9) (252) Bu veriler toplu olarak, MASLD ile ilişkili HCC'si olan hastaların üçte birinden fazlasında siroz olmadığını ve bu nedenle HCC gözetimi için rutin bir endikasyon bulunmadığını vurgulamaktadır.

Siroz öncesi MASLD tanısı almış hastalarda HCC için düzenli izleme uygulaması uygun değildir, zira bu hastalarda HCC insidansı oldukça düşüktür. (253,254) Bir meta-analizde, siroz olmayan MASLD'li bireylerde HCC insidansı, 100 kişi-yılda sadece 0.03 olarak bulunmuştur

(95% CI 0.01–0.07), oysa sirozlu MASLD'li bireylerde bu oran 100 kişi-yılda 3.8'dir (95% CI 2.47–5.78) (255) Benzer şekilde, biyopsi ile kanıtlanmış MASLD'li 1,773 yetişkinin dahil edildiği prospektif bir çalışmada, 4 yıl boyunca HCC insidansı, 0-2. evre fibrozis olanlarda (100 kişi-yılda 0.04), 3. evrede (100 kişi-yılda 0.34) ve 4. evrede (100 kişi-yılda 0.14) daha yüksektir. (256) Dolayısıyla, siroz olmayan MASLD'de HCC'nin düşük insidansı, bu popülasyon için izleme önerileri konusunda uzlaşıyı zorlaştırmıştır. Amerikan Gastroenteroloji Derneği (AGA), ileri fibrozis veya siroz ile tutarlı non-invaziv belirteçlere sahip MASLD'li hastaların HCC taraması için değerlendirilmesi gerektiğini önermiştir. (257) EASL kılavuzları, bireysel risk değerlendirmesine dayanarak, evre 3 fibrozisi olan hastaların izleme için değerlendirilebileceğini (zayıf öneri) önermektedir. (258) Ayrıca, Fibrosis-4 (FIB-4) ve MASLD fibrozis skorları gibi yaygın olarak kullanılan non-invaziv testlerin, MASLD'de ileri fibrozisin tanısındaki etkinliği genellikle orta düzeydedir (sırasıyla 0.76 ve 0.73 alıcı işletim karakteristik eğrisi altında); bu durum, bu testlerin kullanılmasının yanlış sınıflandırmalara ve izleme fırsatlarının kaybedilmesine neden olabileceğini göstermektedir. (259) Buna karşılık, Geliştirilmiş Karaciğer Fibrozis Skoru (ELF) gibi karmaşık kan bazlı biyomarkerler ile titreşim kontrollü geçici elastografi ve manyetik rezonans elastografi gibi ileri fibrozis için kullanılan görüntüleme tabanlı non-invaziv testler, ileri fibrozisin tanısında daha yüksek doğruluk sağlamaktadır (alıcı işletim karakteristik eğrisi altında >0.8). Ancak, bu testlerin erişilebilirliği genellikle sınırlıdır. (260,261)

Siroz olmadan MASLD'de HCC izleme konusundaki uzlaşı eksikliği ve ileri fibrozisin tanısındaki zorluklar, klinik uygulamada heterojenliğe ve kafa karışıklığına neden olmaktadır. Siroz bulunmayan MASLD'li hastalarda HCC izleme kararı, Tip2 Diyabetus Mellitus ve obezite gibi HCC ile ilişkili ek risk faktörlerine dayanarak bireyselleştirilmelidir. (43,262) T2DM'nin HCC için güçlü bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Ayrıca, yüksek FIB-4 skorları ve birden fazla metabolik özelliğin varlığı, HCC riskini önemli ölçüde artırmaktadır. (263) Suboptimal T2DM kontrolü olan ve sürekli yüksek FIB-4 skorları taşıyan MASLD hastaları için bireysel bazda HCC izleme önerilebilir.

2.9.2 Alkol ilişkili HCC surveyansı : Alkolle ilişkili HCC'nin artan yüküne rağmen, alkol kaynaklı siroz sıklıkla yeterince teşhis edilmemekte, bu ise düşük takip oranlarına ve hastalığa dair farkındalığın azlığından kaynaklanmaktadır. İtalyan Karaciğer Kanseri grubundan yapılan bir çalışmada, 573 alkolle ilişkili HCC hastası ile 1,642 HCV kaynaklı HCC hastası

karşılaştırıldığında, izleme programı aracılığıyla tanı konulan HCC oranı alkol kaynaklı HCC için daha düşük bulunmuştur (%38'e karşı %69). (264) Alkol kaynaklı HCC hastalarının izleme programları aracılığıyla tanı alma oranı, HCV kaynaklı HCC'li hastalara göre daha düşüktür. Alkol kullanımı bozukluğu olan hastalarda izleme oranları da düşmektedir, bu da HCC'nin daha ileri evrelerde teşhis edilmesine neden olmaktadır. Surveyans eksikliğinin nedenleri arasında düşük hastalık farkındalığı, yetersiz motivasyon, eşlik eden psikolojik sorunlar ve alkol kullanımı taramasındaki eksiklikler yer almaktadır. Alkolle ilişkili sirozda HCC surveyans etkinliğini artırmak için bir multidisipliner yaklaşımın benimsenmesi gerekmektedir.

2.9.3 HCV ilişkili HCC surveyansı : Son on yıl içinde HCV ile ilişkili HCC ölümlerinde bir düşüş yaşanmış olmasına rağmen, HCV, 2019 yılında küresel düzeyde karaciğer kanseri ölümlerinin neredeyse üçte birinden sorumlu olmuştur. (37) Hepatit C tedavisi sonrasında, sürdürülebilir virolojik yanıt elde edilmesiyle birlikte HCC riski azalmaktadır; ancak tedavi öncesinde sirozu bulunan hastalar için bu risk hala önemli ölçüde sürmektedir. Ayrıca, evre 3 fibrozisi olan bireylerde de risk, daha düşük bir seviyede olsa da devam etmektedir. (265–268)

AASLD, hepatit C tedavisi öncesi sirozu olan bireyler için HCC izlemesine devam edilmesini önermektedir. EASL ise tedavi öncesi evre 3 fibrozisi olan hastaların taranabileceğini belirtirken, APASL (269) ise fibrozis evresine bakılmaksızın tedavi edilmiş hepatit C'li tüm hastalar için tarama yapılmasını önermektedir. (258)

2.9.4 HBV ilişkili HCC surveyansı : Kronik hepatit B, dünya genelinde karaciğer kanseri ölümlerinin en önemli sebebi olmaya devam etmekte ve 2019 yılında küresel karaciğer kanseri ölümlerinin %40'ını oluşturmuştur. (37) HCC riskini önemli ölçüde azaltan etkili antiviral tedavilere rağmen, tedaviye uygun olan hastaların yalnızca küçük bir kısmı bu tedaviyi almakta, bunun nedeni ise hepatit B'nin ciddi şekilde teşhis edilememesidir. (270–274)

Antiviral tedavi alan ve almayan hastalar için farklı izleme modelleri geliştirilmesi önemlidir. Çünkü, tedavi edilmeyen hastalarda HBV DNA, HCC riskinin en önemli göstergesi olduğu için risk skorlarının kritik bir parçasını oluşturmaktadır. Ancak tedavi alan hastalar için farklı risk skorları geliştirilmesi gereklidir, çünkü tedavi süreci HBV DNA seviyelerini baskılar. (275,276) Antiviral tedavi alan gruplarda geliştirilmiş HCC risk skorları, HCC riski düşük olan hastaların tanımlanmasında kullanılabilir. Eğer risk skorunun negatif öngörü değeri yeterince yüksekse, bu hastalar HCC izleme programlarından muaf tutulabilir. (277) ABD'de antiviral tedavi

gören 3,101 kronik hepatit B hastası üzerinde gerçekleştirilen bir çalışma, 10 farklı HCC risk tahmin modelini bağımsız olarak değerlendirmiştir. Bu araştırma sonucunda, PAGE-B, m-PAGE-B, AASL-HCC veya REAL-B risk skorları ile tanımlanan düşük risk grubundaki hastaların, 4.5 yıllık medyan takip süresi boyunca HCC geliştirmediği tespit edilmiştir. (278–282) Mevcut EASL ve AASLD kılavuzları, HCC izleme gereksinimi olan kronik hepatit B hastalarını belirlemek için PAGE-B skorunun kullanılmasını önermektedir. (281,283,284)

Tablo 9 : Farklı etiyolojiler için önemli kılavuzlara dayalı HCC surveyansı. (285)

Condition	AASLD	AGA	EASL	APASL
Cirrhosis	Surveillance recommended in Child–Pugh stages A or B; individuals in Child–Pugh stage C should only undergo surveillance if they are eligible for liver transplantation	None	Surveillance is recommended in Child–Pugh stages A and B; individuals in Child–Pugh stage C should only undergo surveillance if they are awaiting liver transplantation	Surveillance is recommended for individuals with cirrhosis
Chronic hepatitis B without cirrhosis	Surveillance is recommended for men from endemic countries aged >40 years; women from endemic countries aged >50 years; people from Africa; people with a family history of HCC; people with a PAGE-B score ≥10	None	Individuals at intermediate or high risk of HCC (PAGE-B score ≥10)	Surveillance is recommended for Asian men aged >40 years, Asian women aged >50 years, Black people aged >20 years and people with a family history of HCC
Chronic hepatitis C without cirrhosis	Routine surveillance is not recommended	None	Individuals with stage 3 fibrosis may be considered for surveillance	Surveillance is recommended for patients with HCV cure treated with DAAs, regardless of fibrosis stage
NAFLD without cirrhosis	Routine surveillance is not recommended	Consider surveillance in advanced (stage 3–4) fibrosis	Individuals with stage 3 fibrosis may be considered for surveillance	None

(AASLD, Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Derneği; AGA, Amerikan Gastroenteroloji Derneği; APASL, Asya-Pasifik Karaciğer Çalışmaları Derneği; DAA, doğrudan etkili antiviral; EASL, Avrupa Karaciğer Çalışmaları Derneği; HCC, hepatoselüler karsinom; HCV, hepatit C virüsü; MASLD, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı)

3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 Seçilen veri setleri

GEO (Gene Expression Omnibus) (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/), National Center for Biotechnology Information (NCBI) tarafından oluşturulan gen ekspresyon veri tabanıdır. Küresel araştırma kurumları tarafından sunulan yüksek verimli gen ekspresyon verilerini içermektedir. Bu çalışmada toplam 269 mRNA gen ekspresyon profili ham verileri GEO'dan elde edildi (GSE107170, GSE102079). Veri profilinden alınan toplam örnek sayısı 269 olup, bu örneklerden 118 viral hepatit zemininde gelişen HCC doku örneği ve 151 MASH zemininde gelişen HCC doku örneği içermektedir (Tablo 10). Tüm mRNA profilleri GPL570 serisi platformuna (Affymetrix Human genome U113 Plus 2.0 Array) (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, US) dayalıdır.

Tablo 10. Çalışmada kullanılan GEO verisetleri

	GEO numarası	Platform	Viral HCC	MASH HCC
1	GSE107170	GPL570 [HG-U133_Plus_2]	118	
2	GSE102079	GPL570 [HG-U133_Plus_2]		151

3.2 Diferansiyel olarak eksprese edilen genlerin (DEG) veri işlemesi

R istatistiksel analiz programı (4.3.1) kullanılarak viral hepatit zemininde gelişen HCC doku örneği ve MASH zemininde gelişen HCC doku örneği arasındakı DEG'ler tespit edildi. Düzeltilmiş p değeri<0.05 ve log FC>|2| seçildi.

3.3 Gen seti zenginleştirme analizi

R (4.3.1) istatistiksel analiz programında enrichR (3.2) paketi kullanılarak DEG gen listesi verilmiştir. Gen seti zenginleştirme analizi olarak KEGG, Gen Ontoloji – Biyolojik Süreçler, Kanser Hallmark yolakları kullanılmıştır. Fonksiyonel zenginleştirme analizlerine benzer fonksiyonlara sahip genlerin haritalanmasını ve bir gen listesindeki biyolojik fenotiplerle ilişkilendirilmesi dahildir. GO analizi esas olarak Biyolojik süreç (BP) içermektedir. Biyolojik yollar, hastalıklar, genomikler, kimyasallar ve ilaçlar hakkında kapsamlı verileri depolayan KEGG veri tabanı yaygın kullanılmaktadır. Analiz sonucu elde edilen yolak terimleri p değeri < 0.05 olarak seçilmiştir.

3.4 İstatistiksel analiz

GEO veri portalı üzerinden seçilen 2 farklı tip içeren 2 deney seti analiz için indirilmiştir. Veriler R istatistiksel analiz programında Bioconductor ve CRAN (The Comprehensive R Archive Network) ortamlarında bulunan affy, annotate, biomart, enrichR, ggplot2, M3C, pathfinder, xlsx paketleri kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir. İndirilen veriler normalize edildi ve aynı isimli gen anotasyonları medyan yöntemi ile birleştirilmiştir. Veri grupları UMAP grafiği ile dağılımları görsellenmiştir. Elde edilen veri grubu viral hepatit zemininde gelişen HCC ve MASH zemininde gelişen HCC kanser grupları olarak anlamlı farklılaşan gen ekspresyonları karşılaştırılmıştır. $|\text{Katlanma oranı}| > 2$ ve düzeltilmiş p değeri > 0.05 eşik değerler seçilerek veriler sınırlandırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olarak ekspresyonu değişen genlere gen zenginleştirme analizi uygulanmıştır. Elde edilen yolaklardan istatistiksel olarak anlamlı olanlar seçilerek tartışmaya alınmıştır. Yolak figürleri için pathfindR paketinin term_gene_graph fonksiyonu kullanılmıştır.

Tablo 11. Kullanılan analiz paket ve programları

#	Araç	Sürüm	Amacı
1	R	4.3.1	Analiz ortamı
2	R studio	2024.04.2+764	Analiz ortamı
3	affy	1.80.0	Microarray gene expression data preprocessing
4	annotate	1.80.0	Mikroarray anotasyonları
5	biomart	2.58.2	Biomart veritabanlarına bağlantı
6	enrichR	3.2	Gene set enrichment analysis
7	ggplot2	3.5.1	Veri görselleştirilmesi
8	M3C	1.24.0	UMAP plots
9	pathfindR	2.4.1	Pathway-gen ilişkileri
10	xlsx	0.6.5	Excel dosyalarını okuma-yazma

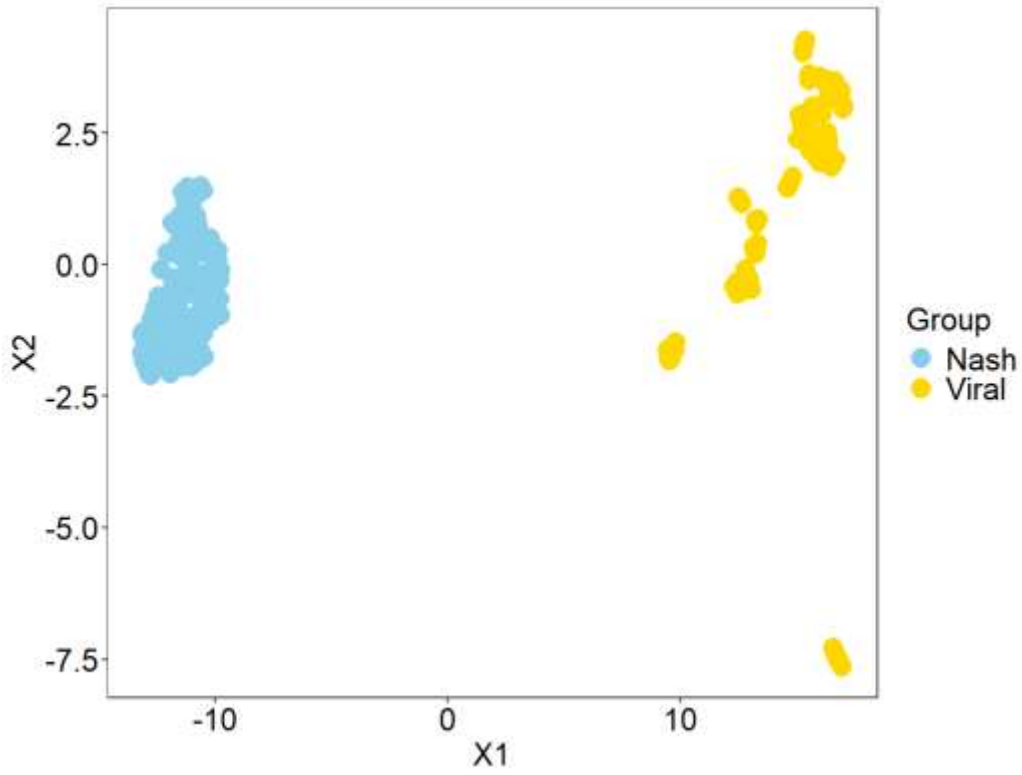
4.BULGULAR

4.1 Gen Ekspresyon profili verileri

Geo (Gene Expression Omnibus) veritabanından elde edilen GSE107170, GSE102079 veri kümeleri kullanılarak MASH zeminli HCC dokusuna ait 151, Viral hepatit zeminli HCC dokusuna ait ise 118 adet doku örneği elde edilmiş olup toplam doku örneği sayısı 269-dur.

4.2 MASH zeminli HCC ve Viral hepatit zeminli HCC'de farklı eksprese olan genlerin Analiz Bulguları

Elde edilen doku örneklerinden alınan RNA microarray'leri analiz edildi. Bu örnekler p değeri < 0.05, ve Log2FC ≥ 2 ve ≤ -2 olarak analiz edildiğinde farklı diferansiyel eksprese olan 127 gen sayısı tespit edildi. Bu genlerin 34 tanesinin MASH zeminli HCC grubunda, 93 tanesinin ise Viral hepatit zeminli HCC grubunda up regule – yukarı regule olduğu gözlendi. Şekil 15de ise elde edilen bu genlerin analizi UMAP - 2 boyutlu harita yöntemi ile gösterilmiştir.



Şekil 15 : MASH zeminli HCC ve Viral hepatit zeminli HCC de up regule olan genlerin UMAP-2 boyutlu harita yöntemi ile analizinin görseli

4.3 MASH zeminli HCC ve Viral hepatit zeminli HCC'de farklı Diferansiyel Eksprese olan Genlerin tanımlanması

Öncelikle 2 mRNA ekspresyon veri kümesinin ham verileri R (4.3.1) istatistiksel analiz programı aracılığı ile ilk basamakta verilerin indirilmesi işlemi yapıldı. Sonrasında ise verilerin okunması ve ekspresyon farkının tespiti yapıldı. 2 mRNA veri kümesi kesişimi sonucu toplam 127 yukarı-regüle DEG elde olundu. Log2FC ≥ 2 içeren genler MASH zeminli HCC grubunda ve Log2FC ≤ -2 içeren DEG ler ise Viral zeminli HCC grubunda up- yukarı regüle olan DEG ler olarak tanımlandı. MASH zeminli HCC grubunda toplam up regule olan DEG sayısı 34, Viral hepatit zeminli HCC grubunda DEG sayısı 93 tespit edildi. Düzeltilmiş p değeri ise < 0.05 olarak hesaplanmıştır.

Tablo 12 : Log2FC ≥ 2 içeren MASH zeminli HCC grubunda anlamlı DEG'ler

DEG	**Genlerin adı**
Log2FC ≥ 2 olan istatiksel anlamlı MASH grubu DEG'ler	**GANAB , LAMTOR2, PFN1 , FXYD1, ST6GAL1, RPL18A, ERG28, ACTN4, STIP1, NUPR1, BBLN, CYP4F11 SELENOM, IGFBP2, RPL35, IGFBP4, RNF19B, RHOA, RAB5C, LSM4, NEDD8, JUND, NDRG2, MSH6 ZFP36L1, TRAPPC1, PA2G4 TMED2, LSR, EPHX1 CFL1, IL32, RPL11, ENO1**

Tablo 13 : MASH grubu HCC de Log2FC > 2.5 olan anlamı up-regule DEG'ler

MASH grubu HCC – DEG		
FcS		**GEN**
1.	2,52	JUND
2.	2,79	MSH 6
3.	2,97	TRAPPC 1
4.	3,2	TMED 2
5.	3,24	EPHX 1
6.	3,49	IL 32
7.	3,77	ENO 1
8.	3,83	PFN 1
9.	4,43	RPL 18 A

Tablo 14 : Log2FC ≤ -2 içeren Viral hepatit HCC grubuna göre MASH grubunda ekspresyonu düşük olan, yani başka bir ifade ile Viral hepatit HCC de up-yukarı regule DEG'ler

DEG	Genlerin adı
Log2FC ≤ -2 içeren Viral hepatit zeminli HCC de up regule olan genler	**ANKRD36B, MT-ND6, TET2, NUMB SUZ12, CTNNA2, KDM5D, NASP, METTL3, RDH5, HTR2B, TMEM100, ZFAND5, SCAF4, ACSM2A, DEFB132, USP25, KIDINS220, ZNF573, DLG5, TDRD6, LRRC69, ZNF280C, HNRNPA2B1, MATCAP1, CLK4, FTX, MDN1, SLC46A3, D2HGDH, DPH6, HEPACAM, EXTL3-AS1, EIF3M, ACE2, SPDYE2, PPP2R3C, SBF2, CHD9, RELN, NAPEPLD, GABPB2, SSBP1, LRCH3, ZNF23, AVIL, FNTB, RAPGEF2, EPM2AIP1, ESCO1, TPRG1, LARP7, CBL, GARRE1, PFKFB1, EID3, VPS13C, CLDN2, NSRP1, LINC00595, LINC00856, MYH3, CENATAC, SLC22A3, MCTS1, REV3L, LINC02754, GSDMB, CEP290, IFI44, NLRP11, BOD1L1, PDCD6, CDHR3, MIR34AHG, LUC7L3, LINC00348, PCCA, ADGRA3, DLC1, LINC02035, SLC6A16, WLS, ABCB4, SFPQ, ZFN436-AS1, EBLN2, PRR11, LINC00939, DYNC1I1, PLEKHA2, PLIN1, CFAP44**

Tablo 15 : Log2FC ≤ - 2.5 olan Viral hepatit zeminli HCC grubuna göre MASH grubunda ekspresyonu düşük olan, yani başka bir ifade ile Viral hepatit HCC de up-yukarı regule DEG'ler

Viral HCC grubu – DEG		
FcS		**GEN**
1.	- 2,51	ACSM2A
2.	- 2,56	SCAF4
3.	- 2,56	ZFAND5
4.	- 2,62	TMEM100
5.	- 2,65	HTR2B
6.	- 2,7	RDH5
7.	- 2,72	METTL3
8.	- 2,73	NASP
9.	- 2,74	KDM5D
10.	-2,83	CTNNA2
11.	-2,87	SUZ12
12.	-2,88	NUMB
13.	-2,97	TET2
14.	-3,0	MT-ND6
15.	-3,25	ANKRD36B

4.4 Diferansiyel Eksprese olan Genlerin fonksiyonel zenginleştirme analizleri

R (4.3.1) istatistiksel analiz programında enrichR (3.2) paketi kullanılarak DEG gen listesi verilmiştir. Gen seti zenginleştirme analizi olarak KEGG – Kyoto Gen ve Genomlar Ansiklopedisi, Gen Ontoloji – Biyolojik Süreçler, Kanser Hallmark yolakları kullanılmıştır. Fonksiyonel zenginleştirme analizlerine benzer fonksiyonlara sahip genlerin haritalanmasını ve bir gen listesindeki biyolojik fenotiplerle ilişkilendirilmesi dahildir. GO analizi esas olarak Biyolojik süreç (BP) içermektedir. Biyolojik yollar, hastalıklar, genomikler, kimyasallar ve ilaçlar hakkında kapsamlı verileri depolayan KEGG veri tabanı yaygın kullanılmaktadır. Analiz sonucu elde edilen yolak terimleri p değeri < 0.05 olarak seçilmiştir.

4.4.1KEGG Analizi - KEGG fonksiyonel gen zenginleştirme analizi, biyolojik süreçleri, metabolik yolları ve hücresel mekanizmaları anlamak için kullanılan bir biyoinformatik analiz yöntemidir. KEGG, yani **Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes**, biyolojik verilerin sistematik analizi için kullanılan kapsamlı bir biyoinformatik kaynak veritabanıdır. Bu analiz, belirli bir gen listesi veya farklı şekilde ifade edilen gen setleri ile KEGG yolakları arasında anlamlı ilişkiler bulmayı amaçlar. (286)

KEGG Fonksiyonel Gen Zenginleştirme Analizinin Adımları :

1. **Giriş Verisi:**
    - Genellikle bir deney sonucunda elde edilen farklı şekilde ifade edilen genler (örneğin, RNA-seq veya mikroarray analizinden).
    - Gen listesi, gen sembolleri, protein ID'leri veya başka bir biyolojik tanımlayıcı formunda olabilir.
2. **KEGG Yolaklarına Eşleştirme:**
    - Giriş gen listesi, KEGG veritabanındaki biyolojik yolaklarla eşleştirilir. KEGG'de her yolak, belirli biyokimyasal reaksiyonları, metabolik yolları veya hücresel süreçleri temsil eder (örneğin, metabolizma, hücre sinyalizasyonu, hastalık mekanizmaları).
3. **Zenginleştirme Analizi:**
    - İstatistiksel analizler kullanılarak gen setindeki genlerin belirli KEGG yolaklarında birikim gösterip göstermediği belirlenir.

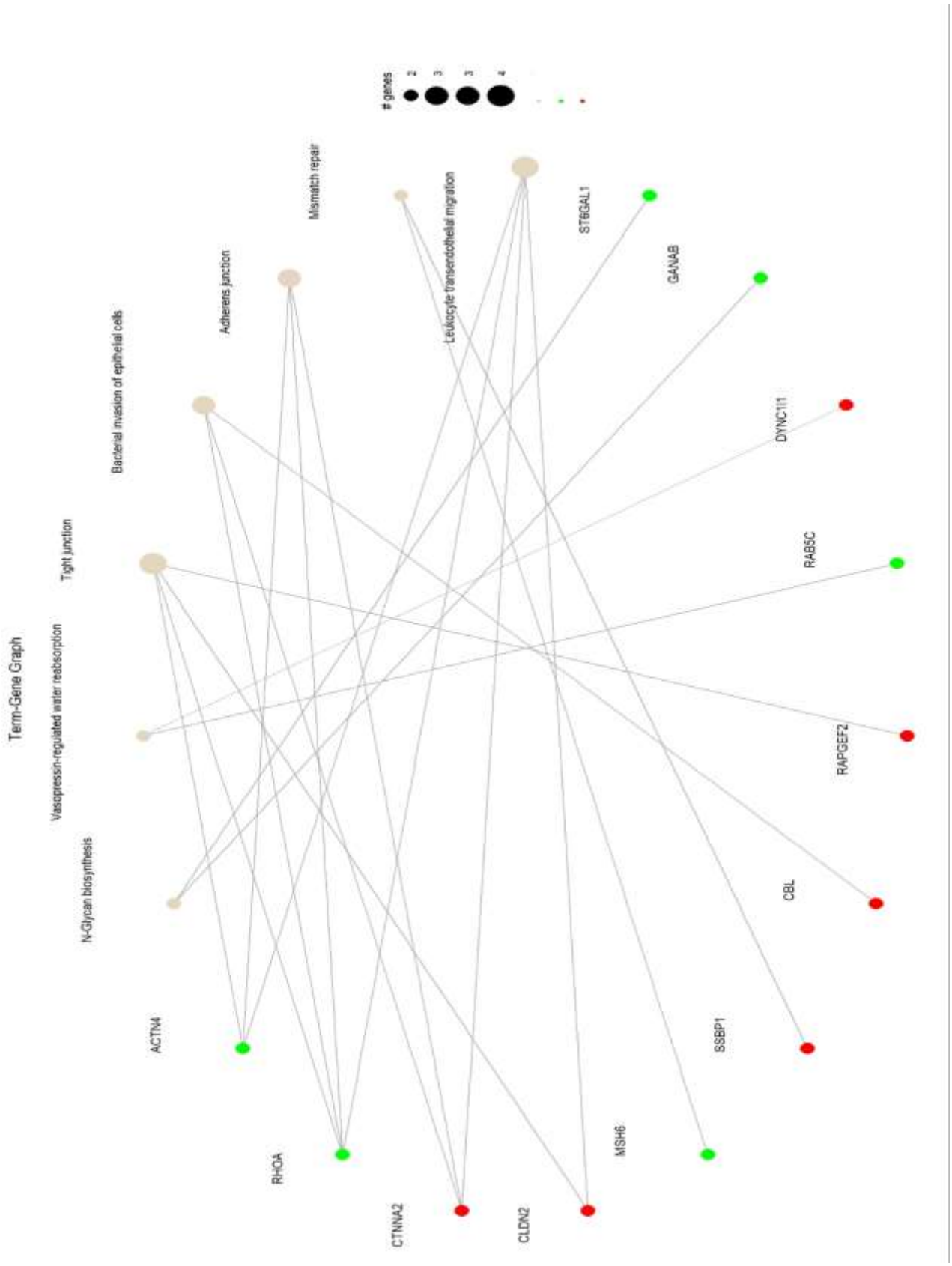
- **Fisher's Exact Test**, **Hypergeometric Test** veya **GSEA (Gene Set Enrichment Analysis)** gibi yöntemlerle her yolak için bir *p-değeri* hesaplanır.
- *P-değerleri* genellikle **False Discovery Rate (FDR)** düzeltmesi ile düzeltilir.

4. **Sonuçların Yorumlanması:**
   - En anlamlı KEGG yolakları (örneğin, en düşük p-değeri olan yolaklar), gen setinin biyolojik işlevlerini veya düzenleyici mekanizmalarını anlamak için yorumlanır.
   - Örneğin, farklı şekilde ifade edilen genler belirli bir metabolik yolakta yoğunlaşmışsa, bu yolak hedef bir biyolojik süreç veya hastalık mekanizmasını gösterebilir.

Biz, bu çalışmamızda R (4.3.1) istatistiksel analiz programında enrichR (3.2) paketi kullanarak ve düzeltilmiş p değeri <0.05 seçerek HCC onkogenezinde **Tablo 16 da** açıklanan farklı yolaklarda MASH ve Viral HCC gruplarında anlamlı olan farklı up-regule genlerin KEGG verilerini bulduk.

Tablo 16 : KEGG analizi sonuçlarında farklı yolaklarda anlamlı up-regule genler

P-value	Term	Overlap	NASH-HCC up-regule genler	Viral-HCC up-regule genler
0.006044982	Leukocyte transendothelial migration	4/114	ACTN4, RHOA	CTNNA2, CLDN2
0.009275859	Mismatch repair	2/23	MSH6	SSBP1
0.010440898	Adherens junction	3/71	ACTN4, RHOA	CTNNA2
0.013001576	Bacterial invasion of epithelial cells	3/77	RHOA	CTNNA2, CBL
0.022804493	Tight junction	4/169	ACTN4, RHOA	RAPGEF2, CLDN2
0.031814628	Vasopressin-regulated water reabsorption	2/44	RAB5C	DYNC1I1
0.040200557	N-Glycan biosynthesis	2/50	GANAB, ST6GAL1	



Şekil 16 : KEGG Yolak figürleri ve onlara uygun up-regule gen ilişkisi

Şekil 16 da ise KEGG Yolak figürleri ve bu yolaklarda MASH ve Viral HCC nin her iki grupta anlamlı olan farklı up-regule genler için pathfindR paketinin term_gene_graph fonksiyonu kullanılarak veriler görselleştirilmiştir. MASH – HCC için anlamlı up-regule genler yeşil, Viral-HCC için anlamlı genler ise kırmızı rankle işaretlendi.

4.4.2 Kanser Hallmark yolakları

Hallmark fonksiyonel gen zenginleştirme analizi, biyolojik süreçlerin ve genetik işlevlerin anlaşılması için kullanılan bir yöntemdir ve genellikle biyolojik verilerden anlamlı sinyaller çıkarmak için kullanılır. Bu analiz, gen setlerini **"hallmark pathways" (belirgin biyolojik yollar veya süreçler)** ile ilişkilendirerek genlerin temel biyolojik işlevlerini anlamayı hedefler.

Hallmark Zenginleştirme Analizinin Adımları

1. **Giriş Verisi:**
    - Genellikle bir **gen ifade verisi** (örneğin, RNA-Seq veya mikroarray sonuçları) ya da **farklı şekilde ifade edilen genler listesi**.
    - Genler genellikle semboller veya ID formatında olur (örneğin, HGNC gen sembolleri).
2. **Gen Set Zenginleştirme Analizi (GSEA):**
    - Hallmark gen setleri, analiz edilen genlerle karşılaştırılır.
    - İstatistiksel analizler kullanılarak, gen setlerinin biyolojik süreçlere olan katkısı ölçülür.
    - GSEA gibi algoritmalar, genlerin ifade düzeyindeki eğilimleri analiz etmek için kullanılır.
    - Her gen seti için bir **zenginleştirme skoru (enrichment score)** hesaplanır ve bunun anlamlılığı bir **p-değeri** veya **False Discovery Rate (FDR)** ile değerlendirilir.
3. **Sonuçların Yorumlanması:**
    - Belirli gen setleri (örneğin, "Inflammatory Response" veya "DNA Repair"), biyolojik süreçlerle ilişkili olarak anlamlı bir şekilde zenginleştirilmiş bulunabilir.

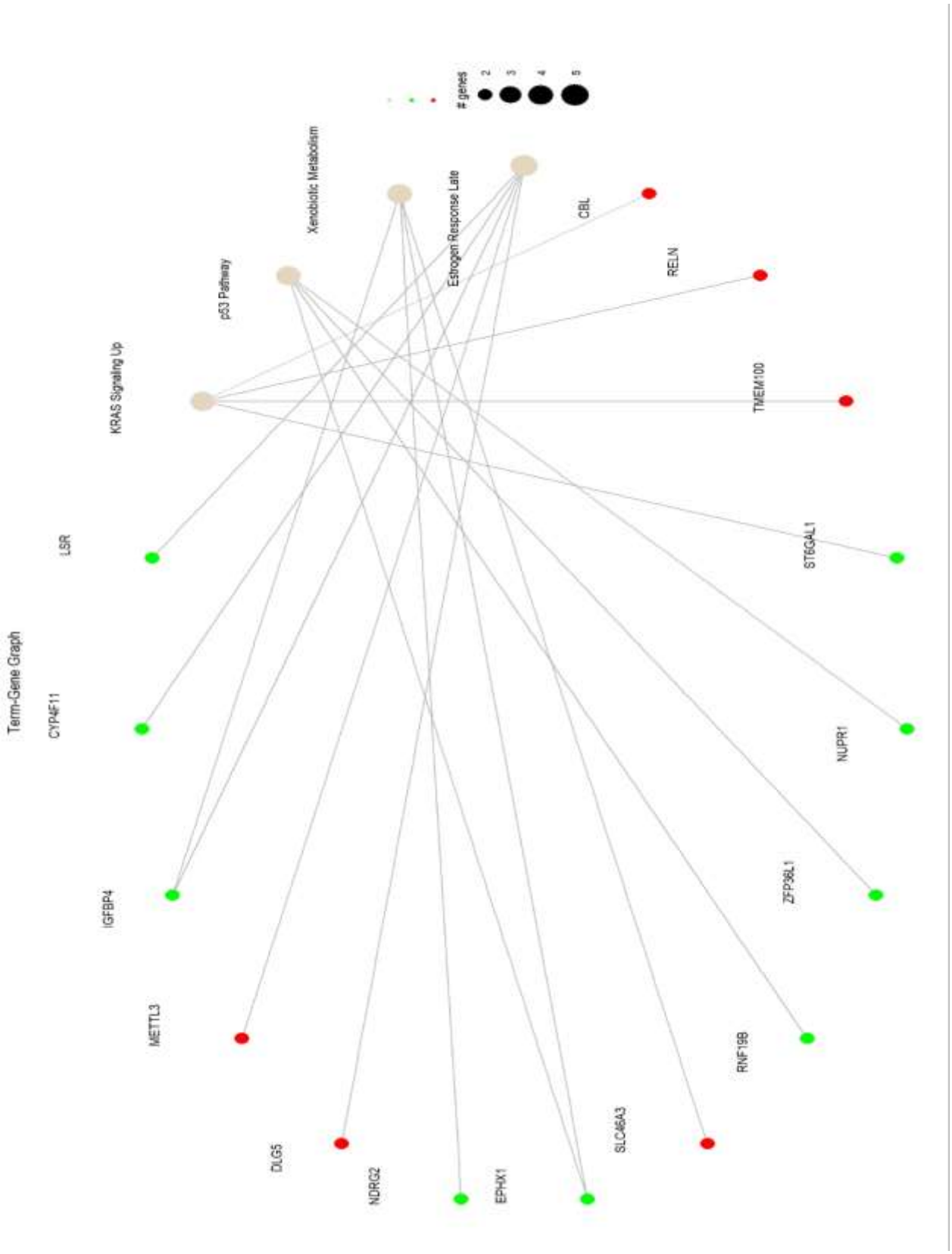
- Bu, çalışılan durumun (örneğin, kanser, bağışıklık yanıtı, metabolik bozukluk) biyolojik mekanizmaları hakkında bilgi sağlar.

Bizim bu çalışmamızda elde ettiğimiz gen setleri verileri doğrulutusunda bulduğumuz anlamlı olabilecek kanser yolakları ve bu yolaklarda MASH ve Viral HCC gruplarında anlamlı up regule olan gen listesi Kanser Hallmark verileri Tablo 17 de şu şekilde açıklanmıştır :

Tablo 17 : Kanser Hallmark yolakları analizi

P-value	Term	Overlap	NASH-HCC up-regule genler	Viral-HCC up-regule genler
0.009051064	Estrogen Response Late	5/200	LSR, CYP4F11, IGFBP4	METTL3, DLG5
0.038802699	Xenobiotic Metabolism	4/200	NDRG2, IGFBP4, EPHX1	SLC46A3
0.038802699	p53 Pathway	4/200	RNF19B, ZFP36L1, NUPR1, EPHX	
0.038802699	KRAS Signaling Up	4/200	ST6GAL1	TMEM100, RELN, CBL

Şekil 17 de ise **Kanser Hallmark Yolak figürleri** ve bu yolaklarda MASH ve Viral HCC nin her iki grupta anlamlı olan farklı up-regule genler için pathfindR paketinin term_gene_graph fonksiyonu kullanılarak veriler görselleştirilmiştir. MASH – HCC için anlamlı up-regule genler yeşil, Viral-HCC için anlamlı genler ise kırmızı renkle işaretlendi. Bir sonraki sayfada açıklanmıştır.



Şekil 17 : Kanser Hallmark Yolak figürleri

4.4.3 GO-BP

GO (Gene Ontology) fonksiyonel gen zenginleştirme analizi, bir grup gen veya proteinin biyolojik anlamını belirlemek ve bu grubu daha geniş bir biyolojik bağlamda anlamlandırmak için kullanılan bir biyoinformatik yöntemdir. Bu analiz, özellikle gen ekspresyonu, genetik varyasyon veya proteomik verilerle ilişkili biyolojik süreçleri, moleküler fonksiyonları ve hücresel bileşenleri tanımlamada kritik bir role sahiptir. GO Zenginleştirme Analizinin Önemi : Biyolojik Hipotez Geliştirme **-** Genom çapında analizlerde ilgilenilen gen gruplarının biyolojik bağlamını daha iyi anlamayı sağlar. Klinik Araştırmalar - Hastalıklarla ilişkilendirilen genlerin işlevsel anlamını açıklamada yardımcı olur. Deneysel Tasarım - Yeni deneyler için hedef süreçleri veya genleri belirlemeye olanak tanır. Bizim bu çalışmamızda bulduğumuz verilerin GO analiz sonuçlarını **Tablo 18 A, B, C, D, E, F** ‘ de açıkladık.

Şekil 18 de ise **GC-BP analiz sonuçları** MASH ve Viral HCC nin her iki grupta anlamlı olan farklı up-regule genler için pathfindR paketinin term_gene_graph fonksiyonu kullanılarak veriler görselleştirilmiştir. MASH – HCC için anlamlı up-regule genler yeşil, Viral-HCC için anlamlı genler ise kırmızı rankle işaretlendi. Bir sonraki sayfada açıklanmıştır.

Tablo 18 A : GO-BP analiz sonucu

P.value	Term	Overlap	NASH grubu UP-regule DEG	Viral HCC grubu up-regule DEG
0.000224928	COPII Vesicle Coating (GO:0048208)	3/19	TRAPPC1, TMED2	PDCD6
0.000224928	Vesicle Targeting, Rough ER To cis-Golgi (GO:0048207)	3/19	TRAPPC1, TMED2	PDCD6
0.000394964	protein-RNA Complex Assembly (GO:0022618)	6/150	RPL11, LSM4	MDN1, EIF3M, MCTS1, LUC7L3
0.000590156	Positive Regulation Of Helicase Activity (GO:0051096)	2/6	MSH6	SSBP1
0.000729368	Vesicle Coating (GO:0006901)	3/28	TRAPPC1, TMED2	PDCD6
0.000809769	Regulation Of Neuron Migration (GO:2001222)	3/29		CTNNA2, RELN, RAPGEF2
0.000862714	Regulation Of Neuron Projection Development (GO:0010975)	6/174	CFL1	CTNNA2, KIDINS220, RELN, AVIL, RAPGEF2
0.001092487	Regulation Of Helicase Activity (GO:0051095)	2/8	MSH6	SSBP1
0.001398792	Nerve Growth Factor Signaling Pathway (GO:0038180)	2/9		KIDINS220, RAPGEF2
0.001398792	Positive Regulation Of Vasculogenesis (GO:2001214)	2/9		TMEM100, RAPGEF2
0.001531918	COPII-coated Vesicle Budding (GO:0090114)	3/36	TRAPPC1, TMED2	PDCD6
0.00193384	Positive Regulation Of ATP-dependent Activity (GO:0032781)	3/39	MSH6, PFN1	SSBP1
0.00211934	Regulation Of Epithelial Cell Apoptotic Process (GO:1904035)	2/11	ZFP36L1, NUPR1	
0.002532659	Primary miRNA Processing (GO:0031053)	2/12		METTL3, HNRNPA2B1
0.002816038	Positive Regulation Of Neuron Projection Development (GO:0010976)	4/92		KIDINS220, RELN, AVIL, RAPGEF2
0.002928345	Cytoplasmic Translation (GO:0002181)	4/93	RPL35, RPL11, RPL18A	EIF3M
0.002980734	Regulation Of Vasculogenesis (GO:2001212)	2/13		TMEM100, RAPGEF2
0.002980734	Response To Nerve Growth Factor (GO:1990089)	2/13		KIDINS220, RAPGEF2
0.003979348	Neurotrophin Signaling Pathway (GO:0038179)	2/15		KIDINS220, RAPGEF2
0.005726794	Neural Crest Cell Differentiation (GO:0014033)	2/18		HTR2B, PDCD6
0.006288437	RNA Processing (GO:0006396)	5/183	LSM4	METTL3, HNRNPA2B1, LUC7L3, SFPQ
0.006363441	Positive Regulation Of Intracellular Signal Transduction (GO:1902533)	9/525	LAMTOR2, NUPR1, RHOA	HTR2B, DLG5, RELN, RAPGEF2, CBL, WLS
0.006374075	Regulation Of Insulin-Like Growth Factor Receptor Signaling Pathway (GO:0043567)	2/19	IGFBP2, IGFBP4	
0.006374075	Regulation Of Lymphocyte Differentiation (GO:0045619)	2/19	ZFP36L1	METTL3
0.006374075	Regulation Of B Cell Differentiation (GO:0045577)	2/19	ZFP36L1	PPP2R3C
0.006374075	Regulation Of Behavior (GO:0050795)	2/19		HTR2B, RELN
0.006818621	Positive Regulation Of Cell Projection Organization (GO:0031346)	4/118		KIDINS220, RELN, AVIL, RAPGEF2
0.007655174	Fatty Acid Metabolic Process (GO:0006631)	4/122	CYP4F11	ACSM2A, PCCA, LPIN1
0.007763273	Cellular Response To Nerve Growth Factor Stimulus (GO:1990090)	2/21		KIDINS220, RAPGEF2

P.value	Term	Overlap	NASH grubu UP-regule DEG	Viral HCC grubu up-regule DEG
0.007763273	Positive Regulation Of Dendritic Spine Development (GO:0060999)	2/21		DLG5, RELN
0.00850435	Ribosomal Large Subunit Assembly (GO:0000027)	2/22	RPL11	MDN1
0.01007739	ERK1 And ERK2 Cascade (GO:0070371)	2/24	ZFP36L1	HTR2B
0.01007739	Cell Morphogenesis Involved In Differentiation (GO:0000904)	2/24		METTL3, RELN
0.01007739	Gliogenesis (GO:0042063)	2/24		METTL3, RELN
0.011229374	mRNA Splicing, Via Spliceosome (GO:0000398)	5/211	LSM4	METTL3, HNRNPA2B1, CENATAC, SFPQ
0.011880446	mRNA Processing (GO:0006397)	5/214	LSM4	METTL3, HNRNPA2B1, CENATAC, SFPQ
0.013466584	Ras Protein Signal Transduction (GO:0007265)	4/144	CFL1, RHOA	RAPGEF2, GARRE1
0.013575667	Diterpenoid Metabolic Process (GO:0016101)	2/28		RDH5, NAPEPLD
0.014521292	Glycolytic Process (GO:0006096)	2/29	ENO1	PFKFB1
0.014890525	Macromolecule Modification (GO:0043412)	3/81	NEDD8, ST6GAL1	USP25
0.015494559	Regulation Of Dendritic Spine Morphogenesis (GO:0061001)	2/30	CFL1	RELN
0.015494559	Cytoplasmic Translational Initiation (GO:0002183)	2/30		EIF3M, MCTS1
0.016495085	Cellular Response To cAMP (GO:0071320)	2/31	ZFP36L1	RAPGEF2
0.016926667	mRNA Metabolic Process (GO:0016071)	3/85		METTL3, HNRNPA2B1, SFPQ
0.01719896	Cellular Response To Growth Factor Stimulus (GO:0071363)	4/155	ZFP36L1	TMEM100, KIDINS220, RAPGEF2
0.017522491	Phosphatidylinositol 3-Kinase Signaling (GO:0014065)	2/32	ZFP36L1	HTR2B
0.017522491	Gluconeogenesis (GO:0006094)	2/32	ENO1	PFKFB1
0.017522491	miRNA Processing (GO:0035196)	2/32		METTL3, HNRNPA2B1
0.019656439	Regulation Of Blood Circulation (GO:1903522)	2/34	FXYD1	ACE2
0.02076224	Regulation Of mRNA Processing (GO:0050684)	2/35	ZFP36L1	LARP7
0.02076224	Hexose Biosynthetic Process (GO:0019319)	2/35	ENO1	PFKFB1
0.021893439	Blood Vessel Diameter Maintenance (GO:0097746)	2/36		HTR2B, ACE2
0.022666826	Recombinational Repair (GO:0000725)	3/95		EID3, REV3L, SFPQ
0.022804493	Brain Development (GO:0007420)	4/169		CTNNA2, MATCAP1, RELN, RAPGEF2
0.024230582	Response To cAMP (GO:0051591)	2/38	ZFP36L1	RAPGEF2
0.024570601	MAPK Cascade (GO:0000165)	3/98	ZFP36L1	HTR2B, RAPGEF2
0.024570601	RNA Splicing (GO:0008380)	3/98	LSM4	LUC7L3, SFPQ
0.025435814	RNA Transport (GO:0050658)	2/39	ZFP36L1	HNRNPA2B1
0.025435814	Negative Regulation Of Proteasomal Protein Catabolic Process (GO:1901799)	2/39	RPL11	USP25

Tablo 18 B : GO-BP analiz sonucu

P.value	Term	Overlap	NASH grubu UP-regule DEG	Viral HCC grubu up-regule DEG
0.025435814	Positive Regulation Of Intrinsic Apoptotic Signaling Pathway (GO:2001244)	2/39	NUPR1	SFPQ
0.025435814	Negative Regulation Of Cell-Substrate Adhesion (GO:0010812)	2/39	ACTN4, RHOA	
0.026665017	Cyclic-Nucleotide-Mediated Signaling (GO:0019935)	2/40		HTR2B, RAPGEF2
0.026665017	Positive Regulation Of Catalytic Activity (GO:0043085)	2/40	MSH6	SSBP1
0.026665017	Retinoid Metabolic Process (GO:0001523)	2/40		RDH5, NAPEPLD
0.026665017	Establishment Or Maintenance Of Epithelial Cell Apical/Basal Polarity (GO:0045197)	2/40	RHOA	DLG5
0.027906441	RNA Splicing, Via Transesterification Reactions With Bulged Adenosine As Nucleophile (GO:0000377)	4/180	LSM4	METTL3, HNRNPA2B1, CENATAC
0.027917842	Carbohydrate Catabolic Process (GO:0016052)	2/41	ENO1	PFKFB1
0.029193946	Substantia Nigra Development (GO:0021762)	2/42	NDRG2, RHOA	
0.029338606	Cellular Response To Organonitrogen Compound (GO:0071417)	3/105	ZFP36L1, LAMTOR2	RAPGEF2
0.030492988	Positive Regulation Of Cell Division (GO:0051781)	2/43	RHOA	HTR2B
0.030492988	mRNA Destabilization (GO:0061157)	2/43	ZFP36L1	METTL3
0.031352233	Negative Regulation Of Erythrocyte Differentiation (GO:0045647)	1/5	ZFP36L1	
0.031352233	COPI Coating Of Golgi Vesicle (GO:0048205)	1/5	TMED2	
0.031352233	COPI-coated Vesicle Budding (GO:0035964)	1/5	TMED2	
0.031352233	DNA Replication-Dependent Chromatin Assembly (GO:0006335)	1/5		NASP
0.031352233	Golgi Transport Vesicle Coating (GO:0048200)	1/5	TMED2	
0.031352233	Regulation Of Keratinocyte Apoptotic Process (GO:1902172)	1/5	ZFP36L1	
0.031352233	Peptidyl-Diphthamide Biosynthetic Process From Peptidyl-Histidine (GO:0017183)	1/5		DPH6
0.031352233	Peptidyl-Diphthamide Metabolic Process (GO:0017182)	1/5		DPH6
0.031352233	Polyamine Transport (GO:0015846)	1/5		SLC22A3
0.031352233	Regulation Of Type B Pancreatic Cell Proliferation (GO:0061469)	1/5	NUPR1	
0.031352233	Cerebral Cortex Cell Migration (GO:0021795)	1/5		RELN
0.031352233	Response To cGMP (GO:0070305)	1/5		RAPGEF2
0.031352233	Response To Manganese Ion (GO:0010042)	1/5		D2HGDH
0.031352233	Short-Chain Fatty Acid Catabolic Process (GO:0019626)	1/5		PCCA
0.031352233	Striated Muscle Hypertrophy (GO:0014897)	1/5		HTR2B
0.031352233	Forebrain Neuron Differentiation (GO:0021879)	1/5		RAPGEF2
0.031352233	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 Signaling Pathway (GO:0036324)	1/5		PDCD6
0.031352233	Histamine Metabolic Process (GO:0001692)	1/5		SLC22A3

Tablo 18 C : GO-BP analiz sonucu

P.value	Term	Overlap	NASH grubu UP-regule DEG	Viral HCC grubu up-regule DEG
0.031352233	Positive Regulation Of Sterol Transport (GO:0032373)	1/5		ABCB4
0.031352233	Maintenance Of DNA Repeat Elements (GO:0043570)	1/5	MSH6	
0.031352233	Medium-Chain fatty-acyl-CoA Metabolic Process (GO:0036112)	1/5		ACSM2A
0.031352233	Radial Glial Cell Differentiation (GO:0060019)	1/5		METTL3
0.031352233	Negative Regulation Of Arp2/3 Complex-Mediated Actin Nucleation (GO:0034316)	1/5		CTNNA2
0.031352233	Negative Regulation Of ERAD Pathway (GO:1904293)	1/5		USP25
0.031352233	Negative Regulation Of Cardiac Muscle Cell Apoptotic Process (GO:0010667)	1/5	NUPR1	
0.031352233	Negative Regulation Of Cell Size (GO:0045792)	1/5	RHOA	
0.031352233	Negative Regulation Of Cellular Response To Hypoxia (GO:1900038)	1/5	ENO1	
0.031814628	Neural Crest Cell Development (GO:0014032)	2/44		HTR2B, PDCD6
0.033158534	Positive Regulation Of mRNA Catabolic Process (GO:0061014)	2/45	ZFP36L1	METTL3
0.033786712	Cytoskeleton Organization (GO:0007010)	3/111	CFL1	PPP2R3C, LRCH3
0.033786712	Double-Strand Break Repair Via Homologous Recombination (GO:0000724)	3/111		EID3, REV3L, SFPQ
0.034567743	Positive Regulation Of Cell Differentiation (GO:0045597)	5/283	ZFP36L1, PA2G4, RHOA	TMEM100, RAPGEF2
0.034748833	Regulation Of Cell Differentiation (GO:0045595)	4/193	ZFP36L1, PA2G4	SUZ12, RELN
0.036935758	Endoplasmic Reticulum To Golgi Vesicle-Mediated Transport (GO:0006888)	3/115	TRAPPC1, TMED2	PDCD6
0.037504666	CENP-A Containing Chromatin Assembly (GO:0034080)	1/6		NASP
0.037504666	G-quadruplex DNA Unwinding (GO:0044806)	1/6		HNRNPA2B1
0.037504666	Adenosine To Inosine Editing (GO:0006382)	1/6		METTL3
0.037504666	Norepinephrine Transport (GO:0015874)	1/6		SLC22A3
0.037504666	Nuclear-Transcribed mRNA Catabolic Process, Deadenylation-Independent Decay (GO:0031086)	1/6	ZFP36L1	
0.037504666	Regulation Of Phospholipid Transport (GO:2001138)	1/6		ABCB4
0.037504666	Catecholamine Uptake (GO:0090493)	1/6		SLC22A3
0.037504666	Regulation Of Systemic Arterial Blood Pressure By Renin-Angiotensin (GO:0003081)	1/6		ACE2
0.037504666	Chromatin Remodeling At Centromere (GO:0031055)	1/6		NASP
0.037504666	Cleavage Furrow Formation (GO:0036089)	1/6	RHOA	
0.037504666	Positive Regulation Of cAMP-mediated Signaling (GO:0043950)	1/6		RAPGEF2
0.037504666	Delamination (GO:0060232)	1/6		METTL3
0.037504666	Short-Chain Fatty Acid Metabolic Process (GO:0046459)	1/6		PCCA
0.037504666	Forebrain Neuron Development (GO:0021884)	1/6		RAPGEF2

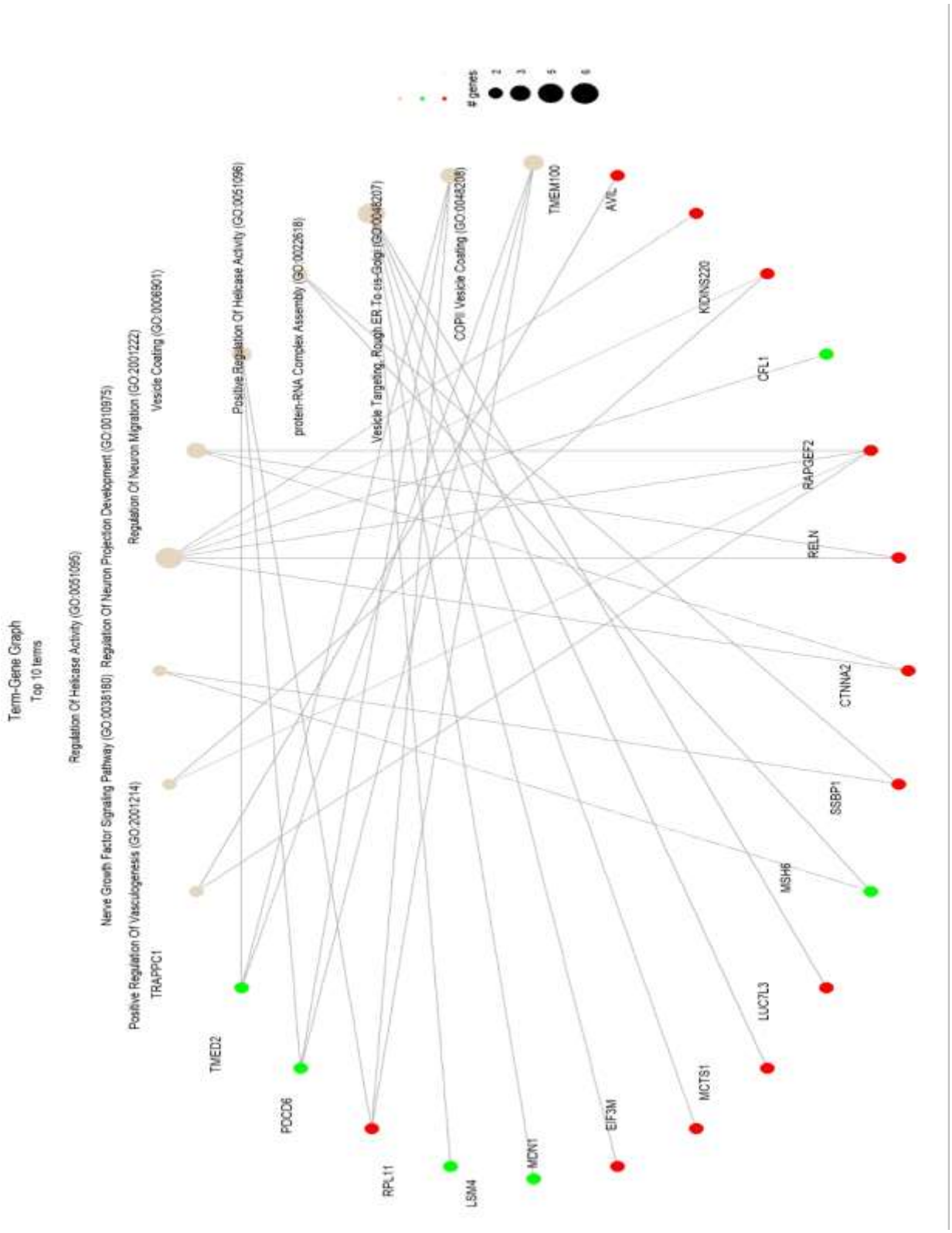
Tablo 18 D : GO-BP analiz sonucu

P.value	Term	Overlap	NASH grubu UP-regule DEG	Viral HCC grubu up-regule DEG
0.037504666	Positive Regulation Of Phospholipid Biosynthetic Process (GO:0071073)	1/6		HTR2B
0.037504666	Host-Mediated Regulation Of Intestinal Microbiota Composition (GO:0048874)	1/6		NAPEPLD
0.037504666	Mitotic Nuclear Membrane Disassembly (GO:0007077)	1/6		LPIN1
0.037504666	Regulation Of Cardiac Muscle Cell Membrane Potential (GO:0086036)	1/6	FXYD1	
0.038564921	Positive Regulation Of Protein Serine/Threonine Kinase Activity (GO:0071902)	3/117	RHOA	HTR2B, RAPGEF2
0.038750231	Positive Regulation Of Nervous System Development (GO:0051962)	2/49		NUMB, DLG5
0.038750231	Unsaturated Fatty Acid Metabolic Process (GO:0033559)	2/49	CYP4F11, EPHX1	
0.040200557	Ribosome Assembly (GO:0042255)	2/50	RPL11	MDN1
0.040200557	Positive Regulation Of Fat Cell Differentiation (GO:0045600)	2/50	ZFP36L1	NAPEPLD
0.040200557	Pyruvate Metabolic Process (GO:0006090)	2/50	ENO1	PFKFB1
0.04167121	Positive Regulation Of Actin Filament Bundle Assembly (GO:0032233)	2/51	RHOA, PFN1	
0.043161877	Rho Protein Signal Transduction (GO:0007266)	2/52	CFL1, RHOA	
0.043161877	Arachidonic Acid Metabolic Process (GO:0019369)	2/52	CYP4F11, EPHX1	
0.043161877	Neurotransmitter Transport (GO:0006836)	2/52		SLC22A3, SLC6A16
0.043161877	Icosanoid Metabolic Process (GO:0006690)	2/52	CYP4F11, EPHX1	
0.043618328	Regulation Of Cytoplasmic Translational Elongation (GO:1900247)	1/7		DPH6
0.043618328	Regulation Of Lipase Activity (GO:0060191)	1/7	RHOA	
0.043618328	Negative Regulation Of Striated Muscle Cell Apoptotic Process (GO:0010664)	1/7	NUPR1	
0.043618328	Aromatic Compound Catabolic Process (GO:0019439)	1/7		TET2
0.043618328	Cardiac Muscle Hypertrophy (GO:0003300)	1/7		HTR2B
0.043618328	Catecholamine Transport (GO:0051937)	1/7		SLC22A3
0.043618328	Plasma Membrane To Endosome Transport (GO:0048227)	1/7	RAB5C	
0.043618328	Dopamine Uptake (GO:0090494)	1/7		SLC22A3
0.043618328	Sialylation (GO:0097503)	1/7	ST6GAL1	
0.043618328	Somatic Hypermutation Of Immunoglobulin Genes (GO:0016446)	1/7	MSH6	
0.043618328	Positive Regulation Of Plasminogen Activation (GO:0010756)	1/7	ENO1	
0.043618328	Negative Regulation Of Actin Nucleation (GO:0051126)	1/7		CTNNA2
0.043618328	Negative Regulation Of Circadian Rhythm (GO:0042754)	1/7		SFPQ
0.044672248	Actin Polymerization Or Depolymerization (GO:0008154)	2/63	CFL1	AVIL
0.044672248	Tight Junction Assembly (GO:0120192)	2/63	LSR	CLDN2

Tablo 18 E : GO-BP analiz sonucu

0,046202018	Apical Junction Assembly (GO:0043297)	2/54	RHOA	CLDN2
0,046202018	Peptidyl-Tyrosine Modification (GO:0018212)	2/54		CLK4, RELN
0,046202018	Ribosomal Large Subunit Biogenesis (GO:0042273)	2/54	RPL11	MDN1
0,046202018	Mesenchymal Cell Differentiation (GO:0048762)	2/54		HTR2B, DLG5
0,047750884	Neuron Migration (GO:0001764)	2/55		RELN, RAPGEF2
0,049556447	Protein Transport (GO:0015031)	5/313	RAB5C, TMED2	CEP290, PDCD6, WLS
0,049693463	Regulation Of Endothelial Cell Differentiation (GO:0045601)	1/8		TMEM100
0,049693463	N-acylphosphatidylethanolamine Metabolic Process (GO:0070292)	1/8		NAPEPLD
0,049693463	Regulation Of Gap Junction Assembly (GO:1903596)	1/8		ACE2
0,049693463	Angiotensin Maturation (GO:0002003)	1/8		ACE2
0,049693463	Negative Regulation Of Ubiquitin Protein Ligase Activity (GO:1904667)	1/8	RPL11	
0,049693463	Neurotransmitter Reuptake (GO:0098810)	1/8		SLC22A3
0,049693463	Nuclear Membrane Disassembly (GO:0051081)	1/8		LPIN1
0,049693463	Nucleic Acid Transport (GO:0050657)	1/8		HNRNPA2B1
0,049693463	p38MAPK Cascade (GO:0038066)	1/8	ZFP36L1	
0,049693463	Response To Magnesium Ion (GO:0032026)	1/8		D2HGDH
0,049693463	Positive Regulation Of Dendritic Spine Morphogenesis (GO:0061003)	1/8		RELN
0,049693463	Serotonin Uptake (GO:0051610)	1/8		SLC22A3
0,049693463	Somatic Recombination Of Immunoglobulin Gene Segments (GO:0016447)	1/8	MSH6	
0,049693463	Fat-Soluble Vitamin Catabolic Process (GO:0042363)	1/8	CYP4F11	
0,049693463	tRNA Transcription (GO:0009304)	1/8	ZFP36L1	
0,049693463	Formation Of Translation Preinitiation Complex (GO:0001731)	1/8		MICTS1
0,049693463	Vitamin K Metabolic Process (GO:0042373)	1/8	CYP4F11	
0,049693463	Positive Regulation Of Synapse Maturation (GO:0090129)	1/8		RELN
0,049693463	Pyrimidine-Containing Compound Catabolic Process (GO:0072529)	1/8		TET2
0,049693463	Modification-Dependent Macromolecule Catabolic Process (GO:0043632)	1/8	NEDD8	
0,049693463	Regulation Of Angiotensin Levels In Blood (GO:0002002)	1/8		ACE2

Tablo 18 F : GO-BP analiz sonucu



Şekil 18 : GO-BP analiz sonucu

5.TARTIŞMA

Hepatosellüler kanser (HCC) dünya genelinde en yaygın kanser türleri arasında ilk 10'da 6.sırada yer almaktadır (1,2). Tahmini hesaplara göre karaciğer kanseri gelecek 2025 yılında 1 milyondan fazla vakaya yol açacağı düşünülüyor olup ciddi bir sağlık sorunu yükü oluşturmaktadır (3). Karaciğer kanserinin en yaygın tipi olan HCC (bütün karaciğer kanserlerinin %80 den fazlasını (4) içerir) bütün kanser vakalarının yaklaşık %5lik dilimini oluşturur (1). Mortalite oranına göre ise bütün kanserler arasında kanser ilişkili ölümler arasında 3.sırada yer almaktadır (5). Biz bu çalışmada hepatoselüler karsinomun en yaygın risk faktörlerinden olan MASLD ve viral hepatitleri ele alarak spesifik risk faktörlerinin yarattığı farklı zeminlerden köken alan tümör dokularındaki farklılıkları İn Silico çalışma yöntemi ile inceleyerek bahsi geçen risk grupları için erken tanıda kullanılabilecek spesifik biyobelirteçlerin ve ileriye yönelik olası yeni tedavi seçeneklerinin geliştirilmesini amaçladık.

Çalışmamızda kullanılan GEO veri setlerinin (GSE 102079, GSE 107170) biyoinformatik analizleri sonucunda HCC onkogenezinde anlamlı yolaklar ve bu yolaklardaki anlamlı DEG'ler bulduk. Elde edilen veri grubu viral hepatit zemininde gelişen HCC ve MASH zemininde gelişen HCC kanser grupları olarak anlamlı farklılaşan gen ekspresyonları karşılaştırılmıştır. |Katlanma oranı| > 2 ve düzeltilmiş p değeri < 0.05 eşik değerler seçilerek veriler sınırlandırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olarak ekspresyonu değişen genlere gen zenginleştirme analizi uygulanmıştır. Bu analizler sonucnda MASH sekonder HCC'de up regule olan RPL18A, PFN1, ENO1, EPHX1, MSH6, RHOA, CYP4F11, ACTN4, STGAL1, LSR, NDGR2 genler, Viral hepatit sekonder HCC grubunda ise TET2, SUZ12, CTNNA2, KDMD5, SLC46A3, CBL genleri ve KEGG ve Hallmark kanser yolak analizleri sonuçları tespit edilerek tartışmaya alındı.

RPL18 A (Ribosomal Protein L18a) geni – çalışmamızda FC değeri 4,43 bulunmuştur. Bu gen ribozomal protein ailesine ait bir gen olarak, protein biyosentezinde önemli bir rol oynar. (287) Bu gen, 60S alt biriminin bir bileşeni olan ribozomal proteinlerin L18AE ailesinin bir üyesini kodlar. Kodlanan protein, hepatit C virüsü dahili ribozom giriş bölgesi (IRES) ile etkileşime girerek viral replikasyonda rol oynayabilir. (288) Literatürde HCC nin gelişinde rol oynayan

genetik ve epigenetik faktörlerin incelendiği bir çalışmada HCC hastalarında RPL18A geninin yüksek seviyede ekprese edildiği ve bu durumun, kötü prognoz ve daha düşük genel sağkalımla ilişkili olduğu bildirlmiştir. (289) Başka bir çalışmada RPL18A'nın, ribozomal biyogenezdeki rolü dolayısıyla HCC'de hücresel büyüme ve çoğalmayı artırdığı bildirilmiştir. Şöyle ki , RPL18 A geni HCC'de **Ribozomal Gen Sınıflayıcısı (RGC)** adlı 24 ribozomal genden biridir. RGC'nin temel amacı, hastaların prognozunu belirlemek için PT (primer tümör) ve AT (komşu malign olmayan doku) örneklerinde ribozomal biyogenezin ortak düzenleme paternlerini tanımlamaktır. AT'nin Önemi**:** RPL18A'nın AT'de de yüksek prognostik değer göstermesi, komşu malign olmayan dokuların biyopsi ile değerlendirilmesinin önemini vurgulamaktadır. (290) Bu gen, **translasyon uzaması** ve **ribozomal biyogenez** yolaklarının bir parçası olarak pro-onkogenik bir modele sahiptir. Yani, ekspresyon artışı, kötü prognozla ilişkilidir. (291)

PFN1 (Profilin1) geni – Çalışmamızda MASH sekonder HCC grubunda anlamlı up regule genlerden biri olarak FC değeri 3,83 saptadık. Bu gen, küçük aktin bağlayıcı proteinlerden oluşan profilin ailesinin bir üyesini kodlar. (292) Kodlanan protein, hücre dışı sinyallere yanıt olarak aktin polimerizasyonunu düzenleyerek aktin dinamiklerinde önemli bir rol oynar. Literatürde in-vitro deneylerin baz alındığı bir çalışma sonucnda PFN1 geninin tümör baskılayıcı rolü olduğu bildirlmiş olup HCC dokusundaki düşük ekspresyonunun hızlı yayılım ve kötü prognozla ilşikisi olduğu bildirlmiştir. (293) Bu bağlamda, HCC tedavisinde PFN1'in ekspresyonunun artırılması, HCC tedavisi için potansiyel bir hedef olarak klinik ve terapötik önem arz etmektedir.

ENO1 (Enolaz 1) geni - Bu gen, memelilerde bulunan üç enolaz izoenziminden biri olan alfa-enolazı kodlar. Her bir izoenzim 2 alfa, 2 gama veya 2 beta alt biriminden oluşan bir homodimerdir ve bir glikolitik enzim olarak işlev görür. (294) ENO1, glikoliz sürecinin önemli bir enzimidir ve HCC hücrelerinde enerji üretimini artırır. Bu, kanser hücrelerinin hayatta kalmasını ve büyümesini destekler. (295) Bu nedenle HCC dokularında ENO1 ekspresyonunun artışı kötü prognoz ve daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkilendirilmiştir. (296) Bu gen klinik anlamda prognostic ve target tedaviler açısından önem arzetmektedir. Bu bağlamda RNA interferansı (RNAi) ve inhibitör bileşikler, ENO1'i hedefleme stratejileri arasındadır. (297) Ayrıca, ENO1 geninin aynı zamanda demir düzenleyici protein 1'in (IRP1) mRNA'sını hedefleyerek ferroptozis sürecini baskıladığı bulunmuştur, ki bu da HCC onkogenezinde kanser hücrelerinin hayatta kalma mekanizmalarından biridir. (298)

EPHX1 (Epoksit hidrolaz) - geni bir Protein Kodlama genidir. EPHX1 ile ilişkili hastalıklar arasında Ailesel Hiperkolanemi ve Hiperkolanemi, Ailesel 1 yer alır. Epoksit hidrolaz, aromatik bileşiklerin bozunmasından kaynaklanan epoksitleri konjuge edilebilen ve vücuttan atılabilen trans-dihidrodiollere dönüştüren kritik bir biyotransformasyon enzimidir. Epoksit hidrolaz, epoksitlerin hem aktivasyonunda hem de detoksifikasyonunda işlev görür. Bu gendeki mutasyonlar preeklampsiye, epoksit hidrolaz eksikliğine veya artmış epoksit hidrolaz aktivitesine neden olur. (299) EPHX1 (Mikrozomal Epoksid Hidrolaz) geni, ksenobiyotiklerin metabolizmasında ve toksik bileşiklerin detoksifikasyonunda rol oynar. HCC bağlamında, genetik varyasyonları ve ekspresyon düzeyleri ile ilgili çalışmalar, bu genin tümör progresyonunda ve duyarlılıkta rol oynayabileceğini göstermiştir. Biz bu çalışmamızda Kanser Hallmark yolak analizi sonucuna da bu genin Ksenobiyotik metabozliması yolağını (p 0.03) HCC onkogenezinde anlamlı bulduk ve EPHX1 geni bu yolakta FC 3,24 değeri ile up regule gördük. EPHX1'in Tyr113His ve His139Arg genetik polimorfizmleri HCC gelişimi ile ilişkilendirilmiş olup bazı çalışmalarda bu polimorfizmler, özellikle aflatoksin B1 (AFB1) maruziyeti olan bireylerde HCC riskini artırıcı faktörler olarak tanımlanmıştır. (300,301) Literatürde bazı çalışmalarda EPHX1 ekspresyonunun düşük olduğu ve bunun tümör progresyonu ve metastaz potansiyelini artırdığı belirtilmiştir. (302) Biz de bu çalışmamızda, veri analizleri sonucunda Hallmark Kanser Yolakları analizimizde EPHX1 geninin p değeri 0,04 olan Xenobiotic Metaobolism yolağında up regule olan 200 gen arasında en yüksek eksprese olan 4 genden biri olarak MASH sekonder HCC de anlamlı ekpresyonunu saptadık. Özetle EPHX1 geninin genetik polimorfizmleri ve ekspresyon düzeyleri, hem risk değerlendirmesi hem de hedeflenebilir tedaviler için önemli bir odak noktasıdır.

MSH 6 (MutS Homolog 6) - Bu gen, DNA uyumsuzluk onarımı MutS ailesinin bir üyesini kodlar. E. coli'de MutS proteini, onarımlarından önce uyumsuz nükleotidlerin tanınmasına yardımcı olur. MutS homologlarında Walker-A adenin nükleotid bağlama motifi olarak adlandırılan yaklaşık 150 aa'lık oldukça korunmuş bir bölge mevcuttur. Kodlanan protein, MSH2 ile heterodimerize olarak, DNA uyumsuzlukları bağlanırken ve ayrılırken ADP ve ATP'yi değiştiren çift yönlü bir moleküler anahtar olarak işlev gören bir uyumsuzluk tanıma kompleksi oluşturur. Bu gendeki mutasyonlar kalıtsal nonpolipozis kolon kanseri, kolorektal kanser ve endometriyal kanser ile ilişkili olabilir. Bu genin farklı izoformları kodlayan transkript varyantları tanımlanmıştır. (303) MSH6 (MutS Homolog 6)**,** DNA uyumsuzluk onarımında (MMR) kritik rol oynayan bir gen olup, HCC ile ilişkili mekanizmalar ve potansiyel etkileri üzerine çeşitli

çalışmalar bulunmaktadır. MSH6 genindeki polimorfizmlerin, özellikle rs1042821 gibi varyasyonların, HCC riskini artırdığı ve bu varyasyonların belirli popülasyonlarda farklılık gösterebileceği bulunmuştur. (304) Ayrıca, MSH6'nın genetik varyasyonları, kronik hepatit B enfeksiyonu ile ilişkili HCC'nin gelişiminde etkili bulunmuştur. Bu durum, hepatit B kaynaklı HCC'nin biyolojisinde MSH6'nın önemini ortaya koymaktadır. (305) HCC dokularında MSH6 ve MSH2'nin artmış ekspresyonu, tümörlerin mikrovasküler invazyon yeteneği ile ilişkilendirilmiştir. Bu ise kötü prognoz ve metastaz riskine işaret eder. (306) Aynı zamanda MSH6, DNA hasarını onararak genom stabilitesinin korunmasını sağlar. Ancak, mutasyonları veya eksikliği, HCC'de genetik instabiliteye ve tümör oluşumuna neden olabilir. MSH6'nın ekspresyon düzeyleri, HCC'nin klinik seyri ve prognozu için önemli bir belirteç olarak değerlendirilmiştir. Düşük ekspresyonlu hastaların sağkalım oranlarının daha düşük olduğu belirtilmiştir. (307)

Çalışmamızda MASH sekonder HCC grubunda up regule saptadığımız genlerden olan **RHOA (Ras homolog family member A)**, hücresel iskelet düzenlenmesinde, hücre hareketliliğinde ve sinyal iletiminde kritik rol oynayan bir GTPazdır. Bu gen, inaktif GDP-bağlı ve aktif GTP-bağlı durumlar arasında döngü yapan ve sinyal iletim kaskadlarında moleküler anahtarlar olarak işlev gören küçük GTPazların Rho ailesinin bir üyesini kodlar. Rho proteinleri aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesini teşvik eder ve hücre şeklini, bağlanmasını ve hareketliliğini düzenler. Bu genin aşırı ekspresyonu tümör hücresi proliferasyonu ve metastaz ile ilişkilidir. (308) Bu nedenle RHOA ekspresyon seviyeleri, HCC hastalarının genel sağkalım oranlarını tahmin etmek için kullanılabilir. Yüksek RHOA seviyeleri, genellikle daha düşük sağkalım oranları ile ilişkilidir. (309) Özellikle bu genin, HCC'de sinir ve damar invazyonunu artıran mekanizmalarla ilişkili olması da ayrıca kötü prognoz ve ileri evre HCC ile ilişkilendirilmiştir. (310) Bu nedenle RHOA/ROCK yolunu hedefleyen inhibitörler, HCC'nin tedavisinde umut vaat eden bir alan sunmaktadır. Bu tedavi stratejileri, hücre hareketliliğini ve metastazı sınırlandırabilir. (311) Özetle, RHOA geni, HCC'nin patogenezinde merkezi bir rol oynar ve kötü prognoz ile ilişkilidir. Hücre hareketliliği, EMT ve metastaz süreçleri üzerindeki etkileri, bu geni terapötik bir hedef haline getirmektedir.

CYP4F11 (Cytochrome P450 Family 4 Subfamily F Member 11) - bir Protein Kodlama genidir. İlgili yolları arasında Sitokrom P450 ile oksidasyon ve Yağ asidi metabolizması vardır (312) Çalışmamızda MASH – HCC grubunda anlamlı bulunan DEG lerden biri olarak saptadık.

CYP4F11, yağ asitleri ve eikosanoid metabolizmasında önemli bir enzimdir. HCC'de yağ asidi metabolizmasındaki anormallikler, CYP4F11'in rolünü inceleme gerekliliğini doğurmuştur. HCC gelişimi sırasında anormal yağ metabolizmasının bu genin işlevlerini etkileyebileceği düşünülmektedir. (313) CYP4F11'in artışı HCC'de genellikle olumlu bir etki gösterir**,** çünkü inflamasyonu baskılar, lipid metabolizmasını düzenler ve tümör büyümesini yavaşlatabilir. Azalması ise inflamasyonu artırarak ve toksik metabolitlerin birikimine yol açarak tümör progresyonunu destekleyebilir. (314–316) Ayrıca, CYP4F11, vitamin K'nın omega-hidroksilasyonunda görev alan bir enzim olarak öne çıkar. Bu süreç, HCC gibi karaciğer hastalıklarında kritik olan pıhtılaşma ve lipid metabolizmasında etkili olabilir. CYP4F11'in HCC'deki düzenlenmesi, bu hastalıktaki metabolik dengesizliklere katkıda bulunabilir. (317) Özellikle MASH sekonder HCC tedavisinde terapötik tedavi hedeflerinden biri olarak umut vaat etmektedir.

ACTN4 (Actinin Alpha 4) bir Protein Kodlama genidir. ACTN4 ile ilişkili hastalıklar arasında Fokal Segmental Glomerüloskleroz 1 ve Genetik Steroid Dirençli Nefrotik Sendrom bulunur. Alfa aktininler, alfa ve beta spektrinler ve distrofinler de dahil olmak üzere çeşitli hücre iskeleti proteinleri grubunu temsil eden spektrin gen süper ailesine aittir. Alfa aktinin, farklı hücre tiplerinde birden fazla rolü olan aktin bağlayıcı bir proteindir. (318) Biz bu çalışmamızda KEGG yolak analizi sonucunda da bu genin *Leukocyte Transendothelial migrasyon yolağını*nda (p 0.03) HCC onkogenezinde anlamlı bulduk ve ACTN4 geni bu yolakta FC 2,35 değeri ile up regule gördük. Çalışmamızda anlamlı DEGlerden biri olarak saptadığımız ATCN4 geninin HCC tedavisinde onun aynı zamanda özellikle ileri evre hastalarda kullanılan Sorafenib - ilaç direnci geliştirmesi bilinmektedir (319) Bunun yanı sıra, ACTN4, HCC hücrelerinde ferroptozis (demir bağımlı programlanmış hücre ölümü) sürecini inhibe eden CCT3/ACTN4/TFRC ekseninin bir parçasıdır. Bu eksen, demir endositozunu baskılayarak HCC hücrelerinin ferroptozise karşı korunmasını sağlar ve tümörün ilerlemesine katkıda bulunur. (320) Bu özellikleri baz alınarak ileriye yönelik tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli rol oynayabilecek etkenler arasındadır.

Çalışmamızda KEGG ve Kanser Hallmark yolak analizlerinin de sonucunda anlamlı bir diğer DEG olarak **ST6GAL1** genini MASH sekonder HCC grubunda FC 2,32 olarak saptadık. Bu gen, (ST6 Beta-Galactoside Alpha-2,6-Sialyltransferase 1) bir Protein Kodlama genidir. ST6GAL1

ile ilişkili hastalıklar arasında Kolon Adenokarsinomu ve Puerperal Pulmoner Emboli bulunur. ST6GAL1 geni, HCC'de hem biyolojik mekanizmalar hem de prognostik potansiyel açısından önemli bir rol oynar. Araştırmalar, genin farklı ifadelerinin tümör ilerlemesi, metastaz, kemoterapiye direnç ve immünolojik etkiler üzerinde önemli etkileri olduğunu göstermektedir. ST6GAL1 geninin düşük seviyelerde ifade edilmesi, HCC hastalarında kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle tümör inflamasyonu ve ilerlemesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir. (321) ST6GAL1, hücre yüzeyindeki moleküllerin sialilasyonu yoluyla HCC metastazını baskılar. Bu özellik, kanserin yayılmasını azaltabilecek potansiyele işaret eder. (322) Bu yönü ile incelendiğinde MASH sekonder HCC gruplarında bu genin ekspresyonunun arttırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Bununla birlikte, ST6GAL1 seviyeleri, lenvatinib gibi hedefli tedavilere yanıt tahmininde biyomarker olarak kullanılabilir. Bu, HCC'de kişiselleştirilmiş tedavi için önemli bir adımdır.(323)

LSR (Lipolizle uyarılmış lipoprotein reseptörü) yağ metobolizmasında yer alan önemli genlerden biri olup (324) çalışmamızda MASH sekonder HCC grubunda ekspresyonları anlamlı bulunmuştur. LSR'nin HCC'de lipid metabolizmasını etkilediği ve lipid peroksidasyonu ile hücre ölümüne yol açtığı belirlenmiştir. (325) Ayrıca LSR'nin ekspresyonunun düzenlenmesinin, HCC hücre hatlarında hücre döngüsünü etkileyebileceği ve apoptozu artırabileceği de gözlenmiştir. (326) LSR'nin, aynı zamanda ferroptoz ile ilişkili mekanizmalar aracılığıyla HCC'deki ileri evre tedavi ajanlarından Sorafenibin ilaç direncini etkileyebileceği de bildirilmiştir. (327) Özetle, LSR geni, HCC'nin biyolojisinde merkezi bir role sahiptir ve hem terapötik hem de artışının kötü prognostik sonuca (328,329) katkısı nedeniyle ileriye yönelik yeni tedavi ajanlarının geliştirlmesi için hedef olacak potansiyele sahiptir.

Çalışmamızda ekspresyonunu MASH sekonder HCC grubunda anlamlı saptadığımız genlerden olan **NDGR2 geni** (330) literatürde, HCC bağlamında genetik ve moleküler farklılıklarda önemli bir rol oynayan tümör baskılayıcı bir gen olarak tanımlanmıştır. Biz bu çalışmamızda Kanser Hallmark yolak analizi sonucuna da bu genin Ksenobiyotik metabozliması yolağını (p 0.03) HCC onkogenezinde anlamlı bulduk ve NDGR2 geni bu yolakta FC 2,14 değeri ile MASH sekonder HCC grubunda up regule gördük. Bu gen, HCC'de enerji metabolizmasını düzenler ve metabolik stres altında tümör hücrelerinin hayatta kalmasını engeller. Şöyle ki, NDRG2, glukoz eksikliği durumunda yağ asidi oksidasyonunu bozarak tümör hücrelerinin hayatta

kalma yeteneğini azaltır. (331) Bununla birlikte, en önemli özelliklerinden birisi de bu genin Adenovirüs ile konjugasyonu, p53 aracılığıyla apoptozu artırarak HCC hücrelerini hedeflemede etkili olabilir. (332) NDRG2, HCC prognozunda biyobelirteç olarak kullanılabilir. Özellikle, düşük ekspresyonu kötü prognoz ve yüksek metastaz riskiyle ilişkilidir. (333)

TET-2 (TET – metilsitozin dioksijenaz2) - Bu gen tarafından kodlanan protein, metilsitozinin 5-hidroksimetilsitozine dönüşümünü katalize eden bir metilsitozin dioksijenazdır. Kodlanan protein miyelopoezde rol oynar ve bu gendeki kusurlar çeşitli miyeloproliferatif bozukluklarla ilişkilendirilmiştir. (334) TET2'nin DNA demetilasyonu, epigenetik regülasyon ve kanser progresyonundaki rolleri dikkat çekmiştir ve TET2 geni ile hepatoselüler karsinom (HCC) arasında önemli bir ilişki olduğu, yapılan çeşitli çalışmalarla desteklenmiştir. TET2'nin ekspresyon düzeylerinin genellikle HCC dokularında arttığı gözlemlenmiştir. TET2'nin artışı, HCC hücrelerinin büyüme ve invazyon kabiliyetlerini düzenleyen bir döngüye katkıda bulunur. (335) Yine TET2 ekseninin, HCC tedavisinde hedeflenebilir zayıflıkları ortaya çıkardığı gösterilmiştir. TET2'nin düzenlenmesi, HCC'de ilaç direncinin özellikle Sorafenib direncinin üstesinden gelmede potansiyel terapötik stratejiler sunar. Hatta bu anlamda önemli adımlar atılmış olup bir farmakolojk ajan olarak TET2 inhibitörü *Bobcat339* molekülü üzerinde çalışmalar başlamıştır. (336) Özetle, TET2, HCC'nin gelişimi, ilerlemesi ve ilaç direnci ile ilişkilidir. Bu, TET2'nin hem prognostik bir biyobelirteç hem de potansiyel bir terapötik hedef olabileceğini göstermektedir. Ancak, daha fazla klinik çalışma ile bu bulguların doğrulanması gerekmektedir.

SUZ12 – Çalışmamız sonucunda viral hepatit sekonder HCC grubunda anlamlı olan DEG olan bu çinko parmak motifine sahip gen, endometriyal stromal sarkomda rapor edilen tekrarlayan kromozomal translokasyonların kırılma noktalarında tanımlanmıştır. Bu kırılma noktalarının yeniden birleşmesi, bu gen ile **JAZF1**'in füzyonu ile sonuçlanır. Bu gen tarafından kodlanan protein, kodlama bölgesinin C terminalinde bir çinko parmak yapısına sahiptir. (337) SUZ12 geni ile hepatosellüler karsinom (HCC) arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar, SUZ12'nin HCC'nin ilerlemesi ve gelişiminde epigenetik düzenleyici bir faktör olarak kritik bir rol oynadığını göstermektedir. HCC Hücre Göçü ve İnvazyonu: SUZ12'nin azalan ifadesinin, HCC hücrelerinin göç ve invazyon kapasitesini artırdığı gösterilmiştir. SUZ12'nin ERK1/2 yolakları üzerindeki etkileri, HCC'de tümör yayılımını kolaylaştırmaktadır. (338) SUZ12, HBV ile ilişkili HCC'de önemli bir genetik düzenleyici olarak rol oynar. HBV'nin SUZ12'yi hedef alarak HCC hücrelerinde

gen ekspresyonunu değiştirdiği rapor edilmiştir. (339) HBV enfeksiyonu, SUZ12'nin stabilitesini etkileyerek HCC gelişimine neden olabilir. HBx proteini aracılığıyla SUZ12'nin etkileri baskılanarak kanserle ilişkili gen ekspresyonunun değiştirildiği bildirilmiştir. (340) SUZ12 geni, HCC'nin gelişiminde ve ilerlemesinde önemli bir epigenetik düzenleyicidir. SUZ12'nin gen ifadesi üzerindeki etkileri, özellikle HBV ile ilişkili HCC vakalarında dikkat çekicidir. Bu genin daha iyi anlaşılması, yeni terapötik stratejiler geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

CTNNA2 (Catenin Alpha 2) bir Protein Kodlama geni olup aktin filament bağlama aktivitesini etkinleştirir, Arp2/3 kompleksi aracılı aktin çekirdeklenmesinin negatif düzenlenmesinde yer alır. (341) CTNNA2 (Catenin Alpha 2) geninin hepatosellüler karsinom (HCC) ile olan ilişkisi üzerine yapılan araştırmalar sınırlıdır. Ancak, mevcut bulgular, bu genin HCC'nin ilerlemesi ve gelişimindeki potansiyel rollerine ışık tutmaktadır. CTNNA2'nin, bazı çalışmalarda HCC'deki genetik anormalliklerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Özellikle, HBV (Hepatit B Virüsü) ile ilişkili HCC örneklerinde, CTNNA2'nin genetik entegrasyonunun HCC'nin ilerlemesine katkıda bulunabileceği belirtilmiştir. HBV'nin çift sarmallı DNA'sı (dslDNA) konak hücre genomuna entegre olabilir. Bu entegrasyonlar sıklıkla kararsız genom bölgelerinde gerçekleşir ve özellikle kansere neden olabilecek genetik değişikliklere yol açabilir. Bu bağlamda, CTNNA2 geni, HBV DNA entegrasyonlarının sıkça görüldüğü bir gen olarak tanımlanmıştır. CTNNA2'nin HBV ile entegrasyonu, genetik kararsızlık yaratarak hepatoselüler karsinom (HCC) gelişimine katkıda bulunabilir. Bu genin fonksiyonel bozulması, hücre yapısı ve sinyal iletim yollarında değişimlere yol açarak tümör oluşumunu destekleyebilir. (342) CTNNA2'nin, terapötik bir hedef veya prognostik bir biyobelirteç olarak potansiyel taşıdığı değerlendirilmektedir.

KDM5D (lysine demethylase 5D) - Bu gen, çinko parmak alanları içeren bir protein kodlar. Bu proteinden türetilen kısa bir peptit, kadın bir alıcıda erkek donör hücrelerinin greft reddine yol açabilen minör bir histo-uyumluluk antijenidir.(343) KDM5D geni ile hepatosellüler karsinom (HCC) arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, bu genin hem tümör baskılayıcı hem de biyolojik işlevlerde düzenleyici roller oynayabileceğini göstermektedir. KDM5D, HCC hücrelerinde proliferasyonu baskılayan bir tümör baskılayıcı gen olarak işlev görmektedir. Araştırmalar, KDM5D'nin ifadesinin düşük olduğu durumlarda HCC'nin ilerlemesine katkı sağladığını göstermiştir. (344) Cinsiyet Bazlı Etkiler: KDM5D, Y kromozomu üzerinde bulunan bir gen olduğu için, erkek HCC hastalarında daha belirgin bir rol oynamaktadır. Erkeklerde bu

genin baskılanmasının HCC'nin ilerlemesiyle ilişkili olduğu belirtilmiştir. (345,346) KDM5D geni, HCC'de potansiyel bir tümör baskılayıcı gen olarak öne çıkmaktadır. Bu genin ifade seviyeleri ve düzenleyici mekanizmaları, hem prognostik biyobelirteç olarak hem de hedeflenebilir terapötik bir unsur olarak önemlidir.

SLC46A3 (solute carrier family 46 member 3**) -** Bu gen tarafından kodlanan protein, küçük molekülleri membranlar boyunca taşıyan bir transmembran protein ailesinin üyesidir. Kodlanan protein, katabolitleri lizozomlardan sitoplazmaya taşıyabildiği lizozomal membranlarda bulunmuştur. Bu proteinin, kanser hücrelerinin antikor bazlı hedeflenmesinde kullanılan sitotoksik ilaç maytansinin etkili bir taşıyıcısı olduğu gösterilmiştir (347) Biz bu çalışmamızda Kanser Hallmark yolak analizi sonucuna da bu genin Ksenobiyotik metabozliması yolağını (p 0.03) HCC onkogenezinde anlamlı bulduk ve SLC46A3 geni bu yolakta FC 2,33 değeri ile up regule gördük. Araştırmalar, SLC46A3 geninin HCC dokularında düşük seviyede ifade edildiğini ve bu azalmanın agresif tümör fenotipleriyle ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu genin düşük ekspresyonu, kötü prognoz ile bağlantılıdır. (348) SLC46A3, HCC'de tümör baskılayıcı bir gen olarak işlev görür. Bu genin işlev kaybı, HCC hücrelerinin proliferasyon ve metastaz yeteneklerini artırır. SLC46A3'ün yeniden ekspresyonunun, HCC'deki sorafenib direncini azalttığı bulunmuştur. Bu durum, SLC46A3'ün tedaviye duyarlılık üzerinde kritik bir rol oynadığını göstermektedir. (349) SLC46A3, HCC'de angiogenik yolların düzenlenmesi ile ilişkilidir. Düşük ekspresyonu, bu yolların bozulmasına ve tümör ilerlemesine katkıda bulunabilir. (350) SLC46A3, HCC'de önemli bir tümör baskılayıcı gen olarak rol oynar. Bu genin düşük ekspresyonu, kötü prognoz, artan metastaz ve ilaç direnciyle ilişkilidir. SLC46A3'ün ekspresyonunu artırmaya yönelik stratejiler, HCC tedavisinde umut verici bir hedef sunabilir.

CBL - Bu gen, bir RING parmak E3 ubiquitin ligazı kodlayan bir proto-onkogendir. Kodlanan protein, substratların proteazom tarafından yıkımı için hedeflenmesinde gerekli enzimlerden biridir. (351) EGFR sinyal yolağı, CBL tarafından düzenlenerek HCC'deki malignite progresyonunu etkiler. Bu mekanizma, tümör büyümesinin kontrol altına alınmasında anahtar bir rol oynar. (352) MET reseptör sinyallemesi, CBL'nin etkileriyle kontrol edilir. Bu mekanizma, HCC'nin ilerleyişinde kritik bir faktör olarak tanımlanmıştır. (353) Prognostik Gösterge Olarak CBL: Peritumoral CBL yoğunluğunun, cerrahi sonrası HCC nüks riskini öngörmede kullanılabileceği gösterilmiştir. (354) CBL'nin E3 ubiquitin ligaz aktivitesini hedef alan terapiler,

özellikle EGFR ve MET reseptör sinyal yollarını düzenleyerek HCC tedavisinde umut vaat etmektedir.

Çalışmamızda anlamlı bulduğumuz DEG'lerin fonksiyonel gen zenginleştirme analizleri sonucunda bulduğumuz KEGG ve Hallmark Kanser yolaklarında da rol aldıklarını tespit ettik. KEGG analizi sonucunda HCC onkogenezinde anlamlı olabilecek yolaklardan biri *Leukocyte Transendothelial Migration Yolunun* (p 0.006) HCC ile ilişkisi : Leukocyte transendothelial migration (LTEM) yolakları, immün hücrelerin endotelyal bariyeri geçerek inflamatuar bölgelerde veya tümör mikroçevresinde fonksiyon göstermelerine olanak tanır. HCC'nin gelişiminde hem inflamasyonun hem de immün düzenlemenin rolü düşünüldüğünde, bu yolak, kritik bir role sahiptir. (355) Bu çalışmada, LTEM yoluna dahil olan 114 gen arasında dört genin belirgin bir şekilde farklılaştığını saptadık: ACTN4 ve RHOA genleri MASH sekonder HCC grubunda**,** CTNNA2 ve CLDN2 genleri ise viral hepatit sekonder HCC grubunda yüksek ekpresyon seviyelerine sahip görüldü. MASH sekonder HCC grubunda yüksek ifade edilen ACTN4 ve RHOA genleri, bu alt tipteki patogenezin inflamatuar süreçler ve hücre iskeleti yeniden modellemesi ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. ACTN4 (actinin alpha 4), aktin filamentlerinin çapraz bağlanmasını düzenleyen bir protein olup hücre motilitesi ve invazyonunda önemli bir rol oynar. (356) Literatür, ACTN4'ün fazla ekspresyonunun hem tümör hücresi invazyonunu artırabileceğini hem de metastaz potansiyelini yükseltebileceğini göstermektedir. (357,358)Benzer şekilde, RHOA**,** hücre iskeleti dinamiklerinin düzenlenmesinde görev alarak hücre göçü ve polariteyi kontrol eder. RHOA'nın aşırı aktivasyonu, MASH'e bağlı HCC'de inflamatuar sinyalleme ve anormal hücre proliferasyonuna katkı sağlayabilir. Benzer şekilde, RHOA, hücre iskeleti dinamiklerinin düzenlenmesinde görev alarak hücre göçü ve polariteyi kontrol eder. RHOA'nın aşırı aktivasyonu, MASH'e bağlı HCC'de inflamatuar sinyalleme ve anormal hücre proliferasyonuna katkı sağlayabilir. (308,359) Viral hepatit sekonder HCC grubunda yüksek ifade edilen CTNNA2 (catenin alpha 2) ve CLDN2 (claudin 2) genleri ise hücre-hücre bağlantılarının ve bariyer fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynar. CTNNA2, hücresel yapısal bütünlüğü ve adhezyonu sağlamada önemli bir faktördür. Özellikle hepatit B kaynaklı inflamasyon süreçlerinde, bu genin aşırı ekspresyonu, hepatositler arası dinamiklerin değişimine ve tümör progresyonuna katkıda bulunabilir (342) . CLDN2, sıkı bağlantı proteinlerinden biridir ve hepatit kaynaklı HCC'de hücresel geçirgenliği artırarak tümör hücrelerinin metastatik potansiyelini kolaylaştırabilir. Genel Değerlendirme olarak, bu sonuçlar, LTEM yolunun, hem

MASH hem de viral hepatit sekonder HCC'nin farklı patogenetik mekanizmalarını destekleyen anahtar roller oynayabileceğini göstermektedir. MASH sekonder HCC'de inflamasyon ve hücresel motilite ön plandayken, viral hepatit sekonder HCC'de hücresel bağlantıların yeniden düzenlenmesi ve geçirgenliğin artışı baskın bir rol üstlenmektedir. Bu farklılıklar, hem prognostik değerlendirme hem de tedavi hedeflerinin özelleştirilmesi açısından önemli bilgiler sunmaktadır.

Mismatch repair (MMR) yolakları, (p 0.009) DNA hatalarının düzeltilmesini sağlayarak genomik stabilitenin korunmasında önemli bir rol oynar. Bu yolakta oluşan aksaklıklar, çeşitli kanser türlerinde olduğu gibi, HCC gelişiminde de etkili olabilir. (360,361) Çalışmamızda, MMR yoluna dahil 23 gen arasında iki genin farklı alt gruplarda anlamlı düzeyde yükseldiği gözlenmiştir: MSH6 geni MASH sekonder HCC grubunda, SSBP1 geni ise viral hepatit sekonder HCC grubunda yüksek ifade edilmiştir**.** MSH6 (MutS homolog 6), MMR yolunda kilit bir bileşen olup DNA çift sarmalında yanlış eşleşmeleri tanımaktan sorumludur. (304) MASH'e bağlı HCC'de bu genin aşırı ifade edilmesi, hücresel strese yanıt olarak artan DNA onarım ihtiyacını gösterebilir. Ayrıca, MSH6'nın fazla ekspresyonunun, inflamasyon kaynaklı genomik instabiliteyi baskılamaya yönelik bir mekanizma olduğu ileri sürülmektedir. SSBP1 (Single-Stranded DNA Binding Protein 1), DNA onarımı ve mitokondriyal DNA'nın stabilitesini korumada kritik bir role sahiptir. Viral hepatit sekonder HCC'de SSBP1'in yüksek ekspresyonu, viral enfeksiyonun neden olduğu DNA hasarının onarımı ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesi ile ilişkili olabilir. Bunun yanı sıra, SSBP1 ekspresyonunun azalması, mitokondriyal protein yanıtı (UPRmt) üzerindeki etkilerini değiştirerek hücrelerin stresle başa çıkma yeteneğini zayıflatabilir. Bu da, sorafenib gibi bir ilaçla tedavi edildiğinde kanser hücrelerinin daha duyarlı hale gelmesine yol açabilir. (362) Bu bulgular, MMR yolunun hem MASH hem de viral hepatit sekonder HCC'de patojenik farklılıkları yansıttığını göstermektedir. MASH sekonder HCC'de DNA onarımının yükselmesi, inflamatuar süreçlerin bir sonucu olarak değerlendirilebilirken, viral hepatit sekonder HCC'deki yüksek SSBP1 ekspresyonu, viral kaynaklı DNA hasarına yanıt olarak gelişmiş bir adaptif mekanizmayı işaret etmektedir.

Yine KEGG analizi sonucunda anlamlı bulduğumuz *Adhejens junction* (p 0.01), *Bacterial invasion of epitelial cells* (p 0.01), *Tihgt junction* (p 0.02) yolaklarında da ACTN4, RHOA, CTNNA2, CLDN2, SSBP1 ve CBL genleri up regule görülmüş olup detayları açıklanmıştır.

Hallmark Kanser analizleri sonucunda ise HCC onkogenezinde anlamlı olabilecek yolaklardan biri *Estrogen Response Late* (p 0.01) olup HCC ile ilişkisi: Estrogen Response Late yolağı, östrojenin biyolojik etkilerini düzenleyen ve hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptoz süreçlerinde rol oynayan genleri içerir. Bu yolak, HCC'nin progresyonunda cinsiyet hormonları ile ilişkili moleküler mekanizmaları anlamada önem taşır. Bu yolakta toplamda 200 genin anlamlı eksprese olduğunu saptamakla birlikte 5 genin önemini özellikle vurgulamak isteriz. Bunlardan LSR, CYP4F11, İGFBP4 genlerinin MASH sekonder HCC, METTL3 ve DLG5 genlerinin ise Viral hepatit sekonder HCC grubunda eksprese olan önemli genlerden olduğunu saptadık. LSR ve CYP4F11 genlerinin lipid metobolizmasındaki önemini açıkladık. Östrojen yolakları**,** HCC'de hücresel farklılaşma ve proliferasyon mekanizmalarında etkili olan genlerin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Örneğin, östrojen, anti-enflamatuar ve anti-proliferatif etkiler gösterebilir, ancak METTL3'ün düzensiz aktivitesi bu dengeyi bozabilir. METTL3, östrojen yolaklarındaki genlerin m6A modifikasyonu yoluyla anormal ekspresyonuna neden olarak tümör büyümesini teşvik edebilir, hatta METTL3 eksikliği, hipoksik koşullar altında sorafenib direncini artırır ve anjiyogenez genlerinin ekspresyonunu teşvik eder. (363) Bu demektir ki, bahsi geçen gen ve yolakta etki gösterebilecek yeni ilaç çalışmaları yeni umutlar vaat edebilir hatta önceden kullanılmakta olan ajanlara olan rezistansı kırarak etkisini arttırabilir.

6.SONUÇ

Sonuç olarak, çalışmamız 2 farklı GEO veri setini (GSE102079, 107170) entegre etti. İn Silico yöntemi ile biyoinformatik analizler yapılarak toplamda MASH sekonder HCC'de 34, Viral hepatit sekonder HCC de 93 anlamlı DEG saptadık. Bunlardan en önemli yüksek etkileşime sahip genler (MASH sekonder HCC grubu – RPL18A, PFN1, ENO1, EPHX1, MSH6, RHOA, CYP4F11, ACTN4, ST6GAL1, LSR, NDGR2 ; Viral hepatit HCC grubu – TET2, SUZ12, CTNNA2, KDM5D, SLC46A3, CBL) tartışmaya alındı.

Bulgular ve tartışma sonucunda elde edilen bu genlerden RPL18A, ENO1, RHOA, ACTN4, LSR, SUZ12, TCNNA2 genlerinin yüksek ekspresyonunun HCC'nin kötü prognozu ile ilişkili olduğunu, PFN1, MSH6, CYP4F11, ST6GAL1, NDGR2, TET2, SCL46A3 genlerinin ise yüksek ekspresyonunun HCC'nin iyi prognozu ile ilişkisi olduğu literatür taramalarında dikkati çekmiştir. Bu bağlamda geliştirilebilecek etkin kullanıma sahip biyobelirteçler ve hedefe yönelik yeni tedavi ajanlarının HCC yönetiminde kolaylık sağlayacağı umut vaat etmektedir.

Anlamlı bulgumuz DEG genlerin bazıları hücre içi özel etki mekanizmalarında yer almakta olup bunlardan kaydadeğer birisi de Ferroptozdur. Ferroptoz, hücrede demir birikimi ve lipid peroksidasyonu ile tetiklenen, apoptozdan farklı, demire bağımlı bir programlı hücre ölüm mekanizmasıdır. Ferroptozisin tetiklenmesi, HCC hücrelerinin büyümesini ve metastazını durdurabilir. Özellikle lipid peroksidasyonuna duyarlı olan HCC hücrelerinde ferroptozis indüklemek, tümör hücrelerini öldürmek için etkili bir strateji olabilir. Sorafenib gibi ileri evre HCC tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar, ferroptozisi indükleyerek çalışır. Bu, HCC tedavisinde ferroptozisin anti-tümör potansiyelini ortaya koyar. Literatürde, bizim çalışmamızda anlamlı bulduğumuz DEG'lerden ENO1, ACTN4, LSR genlerinin ferroptoz üzerinde baskılayıcı role ve bu genlerin HCC'nin kötü prognozuna etki ettiği mekanizmalardan birinin de ferroptoz olduğu dikkati çekmiştir. Yine, özellikle ileri evre HCC hastalarının yönetiminde klinik anlamda en çok zorlandığımız konu olan ilaç direnci önemli husustur. İleri evre HCC hastalarında ferroptoz yolağını kullanan Sorafenib, I basamak tedavide en sık kullanılan ajan olup bir multikinaz inhibitörüdür (238) ve VEGF reseptörü, PDGFR-beta, FLT3, RET ve MAPK kaskadındaki serin-treoninkinazlar üzerinden etki gösterir. Biz bu çalışmamızda HCC'nin diğer risk faktörlerinden farklı olarak MASH ve Viral hepatitleri inceledik ve çalışma sonucunda anlamlı DEG lerden olan ACTN4 ve LSR ekspresyonunun artmasının, SLC46A3 ve TET2 genlerin ekspresyonunun ise

azalmasının Sorafenib direncine sebep olduğundan dolayı, bu genlerin tespitinin hasta bazlı tedavide göz önüne alınmasının tedavi etkinliğini arttırabileceğine dikkat çekmek isteriz. Yine hasta bazlı tedavi yaklaşımının öneminden dolayı anlamlı bulduğumuz DEG'lerden olan ST6GAL1 geninin de Lenvatinib direnci ile ilişkili olduğu dikkate alınabilir ve bu yönde mümkün yeni çalışmalar için adımlar atılabilir.

Yine çalışmamız sonucunda anlamlı eksprese olan DEG'lerden SUZ12 ve CTNNA2 artmasının Viral hepatit sekonder HCC'de, MHS6 geninin polimorfizminin ise özellikle HBV sekonder HCC'de, RPL18A geninin artmasının da hem MASH, hem de özellike HCV sekonder HCC'de saptanmış olup, literatür karşılığı olarak ise kötü prognozla ilişkisi bildirilmiştir.

Bir diğer özellikli DEG olarak MASH sekonder HCC grubunda saptadığımız NDGR2 nin Adenovirus ile konjugasyonunun HCC tedavisinde olumlu sonuçlar vermesi umut ediliyor.

Saptadığımız CBL geninin yüksek ekspresyonu erken evre rezektabl HCC'de cerrahi rezeksiyon sonrası nüks açısından anlamlı prognostik faktör olabilir.

Hasta bazlı tedavinin önemi göz önüne alındığında KDM5D geninin özellikle erkek cinsiyete sahip hastalarda yüksek ekspresyonu da anlamlı bulgudur.

Özetle, uygulanan biyoinformatik analizler sonucunda bu genlerin HCC'nin prognozu, tanı, geliştirilebilecek yeni tedavi ajanları ve hali-hazırda kullanılan tedavi ajanlarına gelişen direncin kırılmasında ve tedavi etkinliğinin arttırılabilmesinde yararlı olabileceği tespit edilmiştir ancak bununla birlikte, çalışmamızın sınırlaması, daha kapsamlı laboratuvar ve klinik çalışmalara ihtiyaç olmasıdır. Sonuçlarımız ek moleküler deneyler ve klinik ileri çalışmalara ihtiyaç duysa da hepatoselluler karsinomda yeni tanısal, prognostik belirteçler ve tedavi hedefleri araştırmaları için rehberlik etmeye yardımcı olacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Dasgupta P, Henshaw C, Youlden DR, Clark PJ, Aitken JF, Baade PD. Global Trends in Incidence Rates of Primary Adult Liver Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol. 2020 Feb 28;10:500075.
2. Konyn P, Ahmed A, Kim D. Current epidemiology in hepatocellular carcinoma. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Nov 2 [cited 2024 Oct 6];15(11):1295–307. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17474124.2021.1991792
3. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 6];7(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479224/
4. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2019 16:10 [Internet]. 2019 Aug 22 [cited 2024 Oct 6];16(10):589–604. Available from: https://www.nature.com/articles/s41575-019-0186-y
5. Cancer [Internet]. [cited 2024 Oct 6]. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
6. Zong J, Fan Z, Zhang Y. Serum Tumor Markers for Early Diagnosis of Primary Hepatocellular Carcinoma . J Hepatocell Carcinoma [Internet]. 2020 Dec [cited 2024 Oct 7];Volume 7:413–22. Available from: https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=djhc20
7. Debes JD, Romagnoli PA, Prieto J, Arrese M, Mattos AZ, Boonstra A. Serum Biomarkers for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma. Cancers 2021, Vol 13, Page 1681 [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2024 Oct 7];13(7):1681. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/13/7/1681/htm
8. Toh MR, Wong EYT, Wong SH, Ng AWT, Loo LH, Chow PKH, et al. Global Epidemiology and Genetics of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 8];164(5):766–82. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508523001051/fulltext
9. Yang J, Pan G, Guan L, Liu Z, Wu Y, Liu Z, et al. The burden of primary liver cancer caused by specific etiologies from 1990 to 2019 at the global, regional, and national levels. Cancer Med [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 8];11(5):1357–70. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.4530
10. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. Int J Cancer [Internet]. 2020 Jul 15 [cited 2024 Oct 8];147(2):317–30. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32723

11. Phipps M, Livanos A, Guo A, Pomenti S, Yeh J, Dakhoul L, et al. Gender Matters: Characteristics of Hepatocellular Carcinoma in Women From a Large, Multicenter Study in the United States. American Journal of Gastroenterology [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 24];115(9):1486–95. Available from: https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2020/09000/gender_matters__characteristics_of_hepatocellular.27.aspx

12. Nevola R, Tortorella G, Rosato V, Rinaldi L, Imbriani S, Perillo P, et al. Gender Differences in the Pathogenesis and Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma. Biology 2023, Vol 12, Page 984 [Internet]. 2023 Jul 11 [cited 2024 Oct 8];12(7):984. Available from: https://www.mdpi.com/2079-7737/12/7/984/htm

13. Gisder DM, Tannapfel A, Tischoff I. Histopathology of hepatocellular carcinoma - when and what. Hepatoma Res 2022;8:4 [Internet]. 2022 Jan 7 [cited 2024 Oct 9];8(0):N/A-N/A. Available from: https://www.oaepublish.com/articles/2394-5079.2021.106

14. Kim H, Jang M, Park YN. Histopathological Variants of Hepatocellular Carcinomas: an Update According to the 5th Edition of the WHO Classification of Digestive System Tumors. Journal of Liver Cancer [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];20(1):17–24. Available from: https://synapse.koreamed.org/articles/1158659

15. Lo RCL. An update on the histological subtypes of hepatocellular carcinoma. Hepatoma Res 2019;5:41 [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2024 Oct 9];5(0):N/A-N/A. Available from: https://www.oaepublish.com/articles/2394-5079.2019.021

16. Lo RCL. An update on the histological subtypes of hepatocellular carcinoma. Hepatoma Res 2019;5:41 [Internet]. 2019 Nov 15 [cited 2024 Oct 9];5(0):N/A-N/A. Available from: https://www.oaepublish.com/articles/2394-5079.2019.021

17. Kim H, Jang M, Park YN. Histopathological Variants of Hepatocellular Carcinomas: an Update According to the 5th Edition of the WHO Classification of Digestive System Tumors. Journal of Liver Cancer [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];20(1):17–24. Available from: https://synapse.koreamed.org/articles/1158659

18. Duseja A. Staging of Hepatocellular Carcinoma. J Clin Exp Hepatol. 2014 Aug 1;4:S74–9.

19. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Prognosis in Relation to Treatment Study of 850 Patients. [cited 2024 Oct 9]; Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142

20. Shouval D. HCC: What's the score. Gut [Internet]. 2002 Jun 1 [cited 2024 Oct 9];50(6):749–50. Available from: https://gut.bmj.com/content/50/6/749

21. Chung H, Kudo M, Takahashi S, Hagiwara S, Sakaguchi Y, Inoue T, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2008 Mar 1 [cited 2024 Oct 9];23(3):445–52. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2007.05075.x

22. Granieri S, Bracchetti G, Kersik A, Frassini S, Germini A, Bonomi A, et al. Preoperative indocyanine green (ICG) clearance test: Can we really trust it to predict post hepatectomy liver failure? A systematic review of the literature and meta-analysis of diagnostic test accuracy. Photodiagnosis Photodyn Ther [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];40. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36302467/

23. Kitai S, Kudo M, Minami Y, Haji S, Osaki Y, Oka H, et al. Validation of a New Prognostic Staging System for Hepatocellular Carcinoma: A Comparison of the Biomarker-Combined Japan Integrated Staging Score, the Conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. Oncology [Internet]. 2008 Dec 1 [cited 2024 Oct 9];75(Suppl. 1):83–90. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000173428

24. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: reliability, validity, and guidelines. J Clin Oncol [Internet]. 1984 [cited 2024 Oct 10];2(3):187–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6699671/

25. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, Rached AA, Beaugrand M, Chastang C. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 1999 Jul 1;31(1):133–41.

26. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 10];76(3):681–93. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827821022236/fulltext

27. Argentiero A, Delvecchio A, Fasano R, Andriano A, Caradonna IC, Memeo R, et al. The Complexity of the Tumor Microenvironment in Hepatocellular Carcinoma and Emerging Therapeutic Developments. J Clin Med [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 10];12(23). Available from: https://www.researchgate.net/publication/376183143_The_Complexity_of_the_Tumor_Microenvironment_in_Hepatocellular_Carcinoma_and_Emerging_Therapeutic_Developments

28. Sørensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer [Internet]. 1993 [cited 2024 Oct 10];67(4):773–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8471434/

29. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls [Internet]. 2019 Jun 14 [cited 2024 Oct 10]; Available from: http://europepmc.org/books/NBK542308

30. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. Gastroenterology [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 10];161(6):1887-1895.e4. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508521034697/fulltext

31. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med [Internet]. 2008 Sep 4 [cited 2024 Oct 10];359(10):1018–26. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18768945/

32. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. J Clin Oncol [Internet]. 2015 Feb 20 [cited 2024 Oct 10];33(6):550–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512453/

33. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, Yen C, Arizumi T, Kubota K, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Oct 10];66(2):338–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677714/

34. Con D, Clayton-Chubb D, Lubel J, Sawhney R, Bloom S. Dynamics of liver stiffness in chronic hepatitis B patients with concurrent metabolic-associated fatty liver disease. J Hepatol [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Oct 10];75(1):236–8. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33617924/

35. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the cancer of the liver italian program (CLIP) score: A new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma [2] (multiple letters). Hepatology [Internet]. 2000 [cited 2024 Oct 10];32(3):679–80. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2000/09000/prospective_validation_of_the_cancer_of_the_liver.40.aspx

36. Gao J, Xie L, Yang WS, Zhang W, Gao S, Wang J, et al. Risk Factors of Hepatocellular Carcinoma - Current Status and Perspectives. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 10];13(3):743–52. Available from: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.3.743

37. Huang DQ, Singal AG, Kono Y, Tan DJH, El-Serag HB, Loomba R. Changing global epidemiology of liver cancer from 2010 to 2019: MASH is the fastest growing cause of liver cancer. Cell Metab [Internet]. 2022 Jul 5 [cited 2024 Nov 2];34(7):969-977.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35793659/

38. Tan DJH, Setiawan VW, Ng CH, Lim WH, Muthiah MD, Tan EX, et al. Global burden of liver cancer in males and females: Changing etiological basis and the growing contribution of MASH. Hepatology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];77(4):1150–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36037274/

39. Huang DQ, Tan DJH, Ng CH, Amangurbanova M, Sutter N, Lin Tay PW, et al. Hepatocellular Carcinoma Incidence in Alcohol-Associated Cirrhosis: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 May 1 [cited 2024 Nov 2];21(5):1169–77. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35940513/

40. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2022 Feb 1;20(2):283-292.e10.

41. Reddy KR, McLerran D, Marsh T, Parikh N, Roberts LR, Schwartz M, et al. Incidence and Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: The Multicenter Hepatocellular Carcinoma Early Detection Strategy (HEDS) Study. Gastroenterology. 2023 Oct 1;165(4):1053-1063.e6.

42. Riazi K, Azhari H, Charette JH, Underwood FE, King JA, Afshar EE, et al. The prevalence and incidence of NAFLD worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Nov 2];7(9):851–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35798021/

43. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];18(4):223–38. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33349658/

44. Vitale A, Svegliati-Baroni G, Ortolani A, Cucco M, Riva GVD, Giannini EG, et al. Epidemiological trends and trajectories of MAFLD-associated hepatocellular carcinoma 2002-2033: the ITA.LI.CA database. Gut [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Nov 2];72(1):141–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34933916/

45. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology [Internet]. 2007 Jun [cited 2024 Nov 2];132(7):2557–76. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17570226/

46. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. Gastroenterology [Internet]. 2004 Nov 1 [cited 2024 Oct 10];127(5 SUPPL.):S35–50. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508504015938/fulltext

47. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 11];379(9822):1245–55. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353262/

48. Tarao K, Nozaki A, Ikeda T, Sato A, Komatsu H, Komatsu T, et al. Real impact of liver cirrhosis on the development of hepatocellular carcinoma in various liver diseases—meta-analytic assessment. Cancer Med [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Oct 11];8(3):1054–65. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.1998

49. Kew MC, Popper H. Relationship between hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Semin Liver Dis [Internet]. 1984 [cited 2024 Oct 11];4(2):136–46. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6087459/

50. Tarao K, Rino Y, Ohkawa S, Shimizu A, Tamai S, Miyakawa K, et al. Association between high serum alanine aminotransferase levels and more rapid development and higher rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C virus-associated cirrhosis. Cancer [Internet]. 1999 Aug 15 [cited 2024 Oct 11];86(4):589–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10440686/

51. Chen C, Lee W, Yang H, Chang H, Jen C, Iloeje UH, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2011 [cited 2024 Oct 11];141(4). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21703214/

52. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2008 Aug [cited 2024 Oct 11];103(8):1944–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18564111/

53. Tarao K, Ohkawa S, Shimizu A, Harada M, Nakamura Y, Lto Y, et al. Significance of Hepatocellular Proliferation in the Development of Hepatocellular Carcinoma from Anti-Hepatitis C Virus-Positive Cirrhotic Patients. [cited 2024 Oct 11]; Available from: https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1097-0142

54. Tarao K, Hoshino H, Shimizu A, Ohkawa S, Harada M, Nakamura Y, et al. Patients with Ultrasonic Coarse-Nodular Cirrhosis Who Are Anti-Hepatitis C Virus-Positive Are at High Risk for Hepatocellular Carcinoma. [cited 2024 Oct 11]; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions

55. Hiatt T, Trotter JF, Kam I. Hepatocellular carcinoma in a noncirrhotic patient with hereditary hemochromatosis. Am J Med Sci [Internet]. 2007 Sep [cited 2024 Oct 11];334(3):228–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17873542/

56. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2011 Sep 22 [cited 2024 Oct 15];365(12):1118–27. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21992124/

57. Lee UE, Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2011 Apr [cited 2024 Oct 15];25(2):195–206. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21497738/

58. Friedman SL. Hepatic stellate cells: Protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev [Internet]. 2008 Jan [cited 2024 Oct 15];88(1):125–72. Available from: https://journals.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00013.2007

59. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. J Biol Chem [Internet]. 2000 Jan 28 [cited 2024 Oct 15];275(4):2247–50. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10644669/

60. Baglieri J, Brenner DA, Kisseleva T. The Role of Fibrosis and Liver-Associated Fibroblasts in the Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol 20, Page 1723 [Internet]. 2019 Apr 7 [cited 2024 Oct 14];20(7):1723. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/7/1723/htm

61. Sakurai T, He G, Matsuzawa A, Yu GY, Maeda S, Hardiman G, et al. Hepatocyte Necrosis Induced by Oxidative Stress and IL-1α Release Mediate Carcinogen-Induced Compensatory Proliferation and Liver Tumorigenesis. Cancer Cell [Internet]. 2008 Aug 12 [cited 2024 Oct 15];14(2):156–65. Available from: http://www.cell.com/article/S1535610808002262/fulltext

62. Tsoris A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. StatPearls [Internet]. 2023 Mar 13 [cited 2024 Oct 25]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542308/

63. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Oct 20];156(2):477-491.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30367835/

64. Lin CL, Kao JH. Natural history of acute and chronic hepatitis B: The role of HBV genotypes and mutants. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017 Jun 1;31(3):249–55.

65. Rizzo GEM, Cabibbo G, Craxì A. Hepatitis B Virus-Associated Hepatocellular Carcinoma. Viruses 2022, Vol 14, Page 986 [Internet]. 2022 May 7 [cited 2024 Oct 20];14(5):986. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/14/5/986/htm

66. Seeger C, Mason WS. Hepatitis B Virus Biology. Microbiology and Molecular Biology Reviews [Internet]. 2000 Mar [cited 2024 Oct 20];64(1):51–68. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/mmbr.64.1.51-68.2000

67. Nguyen DH, Ludgate L, Hu J. Hepatitis B virus–cell interactions and pathogenesis. J Cell Physiol [Internet]. 2008 Aug 1 [cited 2024 Oct 20];216(2):289–94. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jcp.21416

68. Zhang Y, Yan Q, Gong L, Xu H, Liu B, Fang X, et al. C-terminal truncated HBx initiates hepatocarcinogenesis by downregulating TXNIP and reprogramming glucose metabolism. Oncogene 2020 40:6 [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2024 Oct 20];40(6):1147–61. Available from: https://www.nature.com/articles/s41388-020-01593-5

69. Yang S, Liu Y, Feng X, Wang X, Wu M, Gong L, et al. HBx acts as an oncogene and promotes the invasion and metastasis of hepatocellular carcinoma both in vivo and vitro. Digestive and Liver Disease. 2021 Mar 1;53(3):360–6.

70. Tu T, Budzinska MA, Shackel NA, Urban S. HBV DNA Integration: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. Viruses 2017, Vol 9, Page 75 [Internet]. 2017 Apr 10 [cited 2024 Oct 21];9(4):75. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/9/4/75/htm

71. Shlomai A, de Jong YP, Rice CM. Virus associated malignancies: The role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. Semin Cancer Biol. 2014 Jun 1;26:78–88.

72. Murakami S. Hepatitis B virus X protein: A multifunctional viral regulator. J Gastroenterol [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 21];36(10):651–60. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s005350170027

73. Feitelson MA, Duan LX. Hepatitis B virus X antigen in the pathogenesis of chronic infections and the development of hepatocellular carcinoma. Am J Pathol [Internet]. 1997 [cited 2024 Oct 21];150(4):1141. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1858185/

74. Cha MY, Kim CM, Park YM, Ryu WS. Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/β-catenin signaling in hepatoma cells. Hepatology [Internet]. 2004 Jun [cited 2024 Oct 21];39(6):1683–93. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2004/06000/hepatitis_b_virus_x_protein_is_essential_for_the.28.aspx

75. Hsieh A, Kim HS, Lim SO, Yu DY, Jung G. Hepatitis B viral X protein interacts with tumor suppressor adenomatous polyposis coli to activate Wnt/β-catenin signaling. Cancer Lett. 2011 Jan 28;300(2):162–72.

76. Martin-Vilchez S, Lara-Pezzi E, Trapero-Marugán M, Moreno-Otero R, Sanz-Cameno P. The molecular and pathophysiological implications of hepatitis B X antigen in chronic hepatitis B virus

infection. Rev Med Virol [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2024 Oct 21];21(5):315–29. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/rmv.699

77. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. Cell [Internet]. 2011 Mar 4 [cited 2024 Oct 21];144(5):646–74. Available from: http://www.cell.com/article/S0092867411001279/fulltext

78. Jung SY, Kim YJ. C-terminal region of HBx is crucial for mitochondrial DNA damage. Cancer Lett. 2013 Apr 30;331(1):76–83.

79. Liang HW, Wang N, Wang Y, Wang F, Fu Z, Yan X, et al. Hepatitis B virus-human chimeric transcript HBx-LINE1 promotes hepatic injury via sequestering cellular microRNA-122. J Hepatol [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Oct 21];64(2):278–91. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827815006315/fulltext

80. Kitada T, Seki S, Iwai S, Yamada T, Sakaguchi H, Wakasa K. In situ detection of oxidative DNA damage, 8-hydroxydeoxyguanosine, in chronic human liver disease. J Hepatol [Internet]. 2001 Nov 1 [cited 2024 Oct 21];35(5):613–8. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827801001714/fulltext

81. Hepatitis B virus X protein sensitizes HL-7702 cells to oxidative stress-induced apoptosis through modulation of the mitochondrial permeability transition pore [Internet]. [cited 2024 Oct 21]. Available from: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2016.5225

82. Peiffer KH, Akhras S, Himmelsbach K, Hassemer M, Finkernagel M, Carra G, et al. Intracellular accumulation of subviral HBsAg particles and diminished Nrf2 activation in HBV genotype G expressing cells lead to an increased ROI level. J Hepatol [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Oct 21];62(4):791–8. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827814008770/fulltext

83. James SL, Abate D, Abate KH, Abay SM, Abbafati C, Abbasi N, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. The Lancet [Internet]. 2018 Nov 10 [cited 2024 Oct 21];392(10159):1789–858. Available from: http://www.thelancet.com/article/S0140673618322797/fulltext

84. Farci P, Niro GA, Zamboni F, Diaz G. Hepatitis D Virus and Hepatocellular Carcinoma. Viruses 2021, Vol 13, Page 830 [Internet]. 2021 May 4 [cited 2024 Oct 21];13(5):830. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/13/5/830/htm

85. Rizzetto M. The Delta Agent. Hepatology [Internet]. 1983 [cited 2024 Oct 21];3(5):729–37. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/1983/09000/the_delta_agent.18.aspx

86. Farci P, Niro G. Clinical features of hepatitis D. Semin Liver Dis [Internet]. 2012 [cited 2024 Oct 21];32(3):228–36. Available from: http://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0032-1323628

87. Sureau C, Negro F. The hepatitis delta virus: Replication and pathogenesis. J Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Oct 21];64(1):S102–16. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827816001203/fulltext

88. Taylor JM. Hepatitis delta virus. Virology. 2006 Jan 5;344(1):71–6.

89. Alfaiate D, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. J Hepatol [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 21];73(3):533–9. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016882782030129X/fulltext

90. Diaz G, Engle RE, Tice A, Melis M, Montenegro S, Rodriguez-Canales J, et al. Molecular signature and mechanisms of hepatitis D virus–associated hepatocellular carcinoma. Molecular Cancer Research [Internet]. 2018 Sep 1 [cited 2024 Oct 21];16(9):1406–19. Available from: /mcr/article/16/9/1406/268787/Molecular-Signature-and-Mechanisms-of-Hepatitis-D

91. Huang S. Regulation of Metastases by Signal Transducer and Activator of Transcription 3 Signaling Pathway: Clinical Implications. Clinical Cancer Research [Internet]. 2007 Mar 1 [cited 2024 Oct 21];13(5):1362–6. Available from: /clincancerres/article/13/5/1362/195755/Regulation-of-Metastases-by-Signal-Transducer-and

92. Melis M, Diaz G, Kleiner DE, Zamboni F, Kabat J, Lai J, et al. Viral expression and molecular profiling in liver tissue versus microdissected hepatocytes in hepatitis B virus - associated hepatocellular carcinoma. J Transl Med [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2024 Oct 21];12(1):1–15. Available from: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-014-0230-1

93. Sekhar V, Pollicino T, Diaz G, Engle RE, Alayli F, Melis M, et al. Infection with hepatitis C virus depends on TACSTD2, a regulator of claudin-1 and occludin highly downregulated in hepatocellular carcinoma. PLoS Pathog [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Oct 21];14(3):e1006916. Available from: https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1006916

94. Melis M, Diaz G, Kleiner DE, Zamboni F, Kabat J, Lai J, et al. Viral expression and molecular profiling in liver tissue versus microdissected hepatocytes in hepatitis B virus - associated hepatocellular carcinoma. J Transl Med [Internet]. 2014 Aug 21 [cited 2024 Oct 21];12(1):1–15. Available from: https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-014-0230-1

95. Ozakyol A. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma (HCC Epidemiology). J Gastrointest Cancer [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2024 Oct 21];48(3):238–40. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s12029-017-9959-0

96. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, Hwang LY, Li R, Brown EL, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. Cancer [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Oct 21];123(7):1202–11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28117886/

97. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of Antibody to Hepatitis C Virus in Prospectively Followed Transfusion Recipients with Acute and Chronic Non-A, Non-B Hepatitis. New England Journal of Medicine [Internet]. 1989 Nov 30 [cited 2024 Oct 21];321(22):1494–500. Available from: https://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM198911303212202

98. Skardasi G, Chen AY, Michalak TI. Authentic Patient-Derived Hepatitis C Virus Infects and Productively Replicates in Primary CD4 + and CD8 + T Lymphocytes In Vitro . J Virol [Internet]. 2018 Feb 22 [cited 2024 Oct 21];92(3). Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.01790-17

99. Lambotin M, Baumert TF, Barth H. Distinct Intracellular Trafficking of Hepatitis C Virus in Myeloid and Plasmacytoid Dendritic Cells. J Virol [Internet]. 2010 Sep [cited 2024 Oct 21];84(17):8964–9. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.00517-10

100. Lerat H, Rumin S, Habersetzer F, Berby F, Trabaud MA, Trépo C, et al. In Vivo Tropism of Hepatitis C Virus Genomic Sequences in Hematopoietic Cells: Influence of Viral Load, Viral Genotype, and Cell Phenotype. Blood [Internet]. 1998 May 15 [cited 2024 Oct 21];91(10):3841–9. Available from: https://dx.doi.org/10.1182/blood.V91.10.3841

101. Goto K, Andres Roca Suarez A, Wrensch F, Baumert TF, Lupberger J. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma: When the Host Loses Its Grip. International Journal of Molecular Sciences 2020, Vol 21, Page 3057 [Internet]. 2020 Apr 26 [cited 2024 Oct 21];21(9):3057. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3057/htm

102. Banerjee A, Ray RB, Ray R. Oncogenic Potential of Hepatitis C Virus Proteins. Viruses 2010, Vol 2, Pages 2108-2133 [Internet]. 2010 Sep 27 [cited 2024 Oct 21];2(9):2108–33. Available from: https://www.mdpi.com/1999-4915/2/9/2108/htm

103. Polyak SJ, Klein KC, Shoji I, Miyamura T, Lingappa JR. Assemble and Interact: Pleiotropic Functions of the HCV Core Protein. Hepatitis C Viruses: Genomes and Molecular Biology [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 21]; Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1625/

104. Moriya K, Yotsuyanagi H, Shintani Y, Fujie H, Ishibashi K, Matsuura Y, et al. Hepatitis C virus core protein induces hepatic steatosis in transgenic mice. Journal of General Virology [Internet]. 1997 Jul 1 [cited 2024 Oct 21];78(7):1527–31. Available from: https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-78-7-1527

105. Shintani Y, Fujie H, Miyoshi H, Tsutsumi T, Tsukamoto K, Kimura S, et al. Hepatitis C Virus Infection and Diabetes: Direct Involvement of the Virus in the Development of Insulin Resistance. Gastroenterology [Internet]. 2004 Mar 1 [cited 2024 Oct 21];126(3):840–8. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508503019978/fulltext

106. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, Yotsuyanagi H, Tsutsumi T, Ishibashi K, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. Nature Medicine 1998 4:9 [Internet]. 1998 Sep [cited 2024 Oct 21];4(9):1065–7. Available from: https://www.nature.com/articles/nm0998_1065

107. Okuda M, Li K, Beard MR, Showalter LA, Scholle F, Lemon SM, et al. Mitochondrial injury, oxidative stress, and antioxidant gene expression are induced by hepatitis C virus core protein. Gastroenterology [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2024 Oct 21];122(2):366–75. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508502212214/fulltext

108. Neufeldt CJ, Cortese M, Acosta EG, Bartenschlager R. Rewiring cellular networks by members of the Flaviviridae family. Nature Reviews Microbiology 2018 16:3 [Internet]. 2018 Feb 12 [cited 2024 Oct 21];16(3):125–42. Available from: https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.170

109. Gosert R, Egger D, Lohmann V, Bartenschlager R, Blum HE, Bienz K, et al. Identification of the Hepatitis C Virus RNA Replication Complex in Huh-7 Cells Harboring Subgenomic Replicons. J Virol [Internet]. 2003 May [cited 2024 Oct 21];77(9):5487–92. Available from: https://journals.asm.org/doi/10.1128/jvi.77.9.5487-5492.2003

110. Sakata K, Hara M, Terada T, Watanabe N, Takaya D, Yaguchi SI, et al. HCV NS3 protease enhances liver fibrosis via binding to and activating TGF-β type I receptor. Scientific Reports 2013 3:1 [Internet]. 2013 Nov 22 [cited 2024 Oct 21];3(1):1–7. Available from: https://www.nature.com/articles/srep03243

111. Majumder M, Steele R, Ghosh AK, Zhou XY, Thornburg L, Ray R, et al. Expression of hepatitis C virus non-structural 5A protein in the liver of transgenic mice. FEBS Lett [Internet]. 2003 Dec 18 [cited 2024 Oct 21];555(3):528–32. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/S0014-5793%2803%2901337-1

112. Kriegs M, Bürckstümmer T, Himmelsbach K, Bruns M, Frelin L, Ahlén G, et al. The hepatitis C virus non-structural NS5A protein impairs both the innate and adaptive hepatic immune response in vivo. Journal of Biological Chemistry [Internet]. 2009 Oct 9 [cited 2024 Oct 21];284(41):28343–51. Available from: http://www.jbc.org/article/S0021925820383538/fulltext

113. Akkari L, Grégoire D, Floc'H N, Moreau M, Hernandez C, Simonin Y, et al. Hepatitis C viral protein NS5A induces EMT and participates in oncogenic transformation of primary hepatocyte precursors. J Hepatol [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2024 Oct 21];57(5):1021–8. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S016882781200520X/fulltext

114. Younossi ZM, Golabi P, Paik JM, Henry A, Van Dongen C, Henry L. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (MASH): a systematic review. Hepatology [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 24];77(4):1335–47. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2023/04000/the_global_epidemiology_of_nonalcoholic_fatty.27.aspx

115. Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2013 10:6 [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2024 Oct 24];10(6):330–44. Available from: https://www.nature.com/articles/nrgastro.2013.41

116. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Hepatology [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2024 Oct 24];63(3):827–38. Available from:

https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/03000/clinical_patterns_of_hepatocellular_carcinoma_in.20.aspx

117. Desai A, Sandhu S, Lai JP, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. http://www.wjgnet.com/ [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 24];11(1):1–18. Available from: https://www.wjgnet.com/1948-5182/full/v11/i1/1.htm

118. Motta BM, Masarone M, Torre P, Persico M. From Non-Alcoholic Steatohepatitis (MASH) to Hepatocellular Carcinoma (HCC): Epidemiology, Incidence, Predictions, Risk Factors, and Prevention. Cancers 2023, Vol 15, Page 5458 [Internet]. 2023 Nov 17 [cited 2024 Oct 24];15(22):5458. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/15/22/5458/htm

119. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TAR, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology [Internet]. 2010 Jun 1 [cited 2024 Oct 24];51(6):1972–8. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.23527

120. Cotter TG, Rinella M. Nonalcoholic Fatty Liver Disease 2020: The State of the Disease. Gastroenterology. 2020 May 1;158(7):1851–64.

121. Younossi ZM, Koenig AB, Abdelatif D, Fazel Y, Henry L, Wymer M. Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease—Meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. Hepatology [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 Oct 24];64(1):73–84. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2016/07000/global_epidemiology_of_nonalcoholic_fatty_liver.14.aspx

122. Hagström H, Tynelius P, Rasmussen F. High BMI in late adolescence predicts future severe liver disease and hepatocellular carcinoma: a national, population-based cohort study in 1.2 million men. Gut [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2024 Oct 24];67(8):1536–42. Available from: https://gut.bmj.com/content/67/8/1536

123. Yang J, He J, Feng Y, Xiang M. Obesity contributes to hepatocellular carcinoma development via immunosuppressive microenvironment remodeling. Front Immunol [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 24];14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37266440/

124. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, Fedirko V, Jenab M, Trepo E, et al. Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. Int J Cancer [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2024 Oct 24];132(3):645–57. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22618881/

125. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K, Singal AK. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. http://www.xiahepublishing.com/ [Internet]. 2015 Mar 28 [cited 2024 Oct 24];3(1):9–16. Available from: http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2015.00001

126. Janku F, Kaseb AO, Tsimberidou AM, Wolff RA, Kurzrock R. Identification of novel therapeutic targets in the PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma using targeted next

generation sequencing. Oncotarget [Internet]. 2014 [cited 2024 Oct 24];5(10):3012–22. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24931142/

127. Chettouh H, Lequoy M, Fartoux L, Vigouroux C, Desbois-Mouthon C. Hyperinsulinaemia and insulin signalling in the pathogenesis and the clinical course of hepatocellular carcinoma. Liver Int [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 Oct 24];35(10):2203–17. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26123841/

128. Kanwal F, Kramer JR, Li L, Dai J, Natarajan Y, Yu X, et al. Effect of Metabolic Traits on the Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology. 2020 Mar 1;71(3):808–19.

129. Raff EJ, Kakati D, Bloomer JR, Shoreibah M, Rasheed K, Singal AK. Diabetes Mellitus Predicts Occurrence of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Alcoholic Liver and Non-alcoholic Fatty Liver Diseases. http://www.xiahepublishing.com/ [Internet]. 2015 Mar 28 [cited 2024 Oct 24];3(1):9–16. Available from: http://www.xiahepublishing.com/ArticleFullText.aspx?sid=2&jid=1&id=10.14218%2fJCTH.2015.00001

130. Petrick JL, Campbell PT, Koshiol J, Thistle JE, Andreotti G, Beane-Freeman LE, et al. Tobacco, alcohol use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. British Journal of Cancer 2018 118:7 [Internet]. 2018 Mar 9 [cited 2024 Oct 24];118(7):1005–12. Available from: https://www.nature.com/articles/s41416-018-0007-z

131. Sharpton SR, Ajmera V, Loomba R. Emerging Role of the Gut Microbiome in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: From Composition to Function. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2019 Jan 1;17(2):296–306.

132. Miele L, Valenza V, La Torre G, Montalto M, Cammarota G, Ricci R, et al. Increased intestinal permeability and tight junction alterations in nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology [Internet]. 2009 Jun 1 [cited 2024 Oct 24];49(6):1877–87. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.22848

133. Ponziani FR, Bhoori S, Castelli C, Putignani L, Rivoltini L, Del Chierico F, et al. Hepatocellular Carcinoma Is Associated With Gut Microbiota Profile and Inflammation in Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Hepatology [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2024 Oct 24];69(1):107–20. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29665135/

134. Chrysavgis L, Giannakodimos I, Diamantopoulou P, Cholongitas E. Non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: Clinical challenges of an intriguing link. http://www.wjgnet.com/ [Internet]. 2022 Jan 21 [cited 2024 Oct 24];28(3):310–31. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v28/i3/310.htm

135. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2024 Oct 24];20(43):15943–54. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25473148/

136. Taniai M. Alcohol and hepatocarcinogenesis. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Oct 24];26(4):736–41. Available from: http://e-cmh.org/journal/view.php?doi=10.3350/cmh.2020.0203

137. Crawford JM. Histologic Findings in Alcoholic Liver Disease. Clin Liver Dis. 2012 Nov 1;16(4):699–716.

138. Mellinger JL, Fernandez AC, Winder GS. Management of alcohol use disorder in patients with chronic liver disease. Hepatol Commun [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Oct 25];7(7). Available from: https://journals.lww.com/hepcomm/fulltext/2023/07010/management_of_alcohol_use_disorder_in_patients.2.aspx

139. Salaspuro M. [Commentary] ACETALDEHYDE: A CUMULATIVE CARCINOGEN IN HUMANS. Addiction [Internet]. 2009 Apr 1 [cited 2024 Oct 24];104(4):551–3. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1360-0443.2009.02546.x

140. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: A review and a point of view. World J Gastroenterol [Internet]. 2014 Nov 21 [cited 2024 Oct 24];20(43):15943–54. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i43/15943.htm

141. Salaspuro M. Acetaldehyde as a common denominator and cumulative carcinogen in digestive tract cancers. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2009 [cited 2024 Oct 25];44(8):912–25. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19396661/

142. Matsushita H, Takaki A. Alcohol and hepatocellular carcinoma. BMJ Open Gastroenterol [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 25];6(1):e000260. Available from: https://bmjopengastro.bmj.com/content/6/1/e000260

143. Ismail A, Akhtar S, Riaz M, Gong YY, Routledge MN, Naeem I. Prevalence and Exposure Assessment of Aflatoxins Through Black Tea Consumption in the Multan City of Pakistan and the Impact of Tea Making Process on Aflatoxins. Front Microbiol [Internet]. 2020 Mar 31 [cited 2024 Oct 25];11. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32296399/

144. Cao W, Yu P, Yang KP, Cao D. Aflatoxin B1: metabolism, toxicology, and its involvement in oxidative stress and cancer development. Toxicol Mech Methods [Internet]. 2022 [cited 2024 Oct 25];32(6):395–419. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/15376516.2021.2021339

145. Muratori L, Lohse AW, Lenzi M. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. BMJ [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 25];380. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36746473/

146. Colapietro F, Maisonneuve P, Lytvyak E, Beuers U, Verdonk RC, van der Meer AJ, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. J Hepatol [Internet]. 2024 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];80(1):53–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37802188/

147. Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, Cazzagon N, Fabris L, Cadamuro M, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis. Pathologica - Journal of the Italian Society of Anatomic Pathology and Diagnostic Cytopathology [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2024 Oct 25];113(3):170–84. Available from: https://www.pathologica.it/article/view/245

148. Findor J, He XS, Sord J, Terg R, Gershwin ME. Primary biliary cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Autoimmun Rev [Internet]. 2002 Aug 1 [cited 2024 Oct 25];1(4):220–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12848999/

149. Liu J, Luan J, Zhou X, Cui Y, Han J. Epidemiology, diagnosis, and treatment of Wilson's disease. Intractable Rare Dis Res [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2024 Oct 25];6(4):249–55. Available from: www.irdrjournal.com

150. Poujois A, Woimant F. Wilson's disease: A 2017 update. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2018 Dec 1;42(6):512–20.

151. Harada M. Wilson Disease and Hepatocellular Carcinoma. Internal Medicine. 2004 Nov;43(11):1012–3.

152. Thattil R, Dufour JF. Hepatocellular carcinoma in a non-cirrhotic patient with Wilson's disease. World J Gastroenterol [Internet]. 2013 Apr 7 [cited 2024 Oct 25];19(13):2110–3. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v19/i13/2110.htm

153. Brissot P, Pietrangelo A, Adams PC, De Graaff B, McLaren CE, Loreál O. Haemochromatosis. Nature Reviews Disease Primers 2018 4:1 [Internet]. 2018 Apr 5 [cited 2024 Oct 25];4(1):1–15. Available from: https://www.nature.com/articles/nrdp201816

154. Jayachandran A, Shrestha R, Bridle KR, Crawford DHG. Association between hereditary hemochromatosis and hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. Hepatoma Res 2020;6:8 [Internet]. 2020 Mar 6 [cited 2024 Oct 25];6(0):N/A-N/A. Available from: https://www.oaepublish.com/articles/2394-5079.2019.35

155. Fromme M, Schneider C V., Trautwein C, Brunetti-Pierri N, Strnad P. Alpha-1 antitrypsin deficiency: A re-surfacing adult liver disorder. J Hepatol. 2022 Apr 1;76(4):946–58.

156. Hiller AM, Ekström M, Piitulainen E, Lindberg A, Rönmark E, TaMASH H. Cancer risk in severe alpha-1-antitrypsin deficiency. European Respiratory Journal [Internet]. 2022 Oct 27 [cited 2024 Oct 25];60(4). Available from: https://publications.ersnet.org/content/erj/60/4/2103200

157. Larson A. Hereditary Tyrosinemia. Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases: Lessons from Metabolic University: Second Edition [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Oct 25];189–95. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-94510-7_13

158. Wang Y, Deng B. Hepatocellular carcinoma: molecular mechanism, targeted therapy, and biomarkers. Cancer and Metastasis Reviews 2023 42:3 [Internet]. 2023 Feb 2 [cited 2024 Oct 31];42(3):629–52. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-023-10084-4

159. Pathomjaruwat T, Matchim Y, Armer JM. Symptoms and symptom clusters in patients with hepatocellular carcinoma and commonly used instruments: An integrated review. Int J Nurs Sci. 2024 Jan 1;11(1):66–75.

160. Cho MS, Kwon IG, Kim HS, Kim K, Ryu E. Identification and Validation of Symptom Clusters in Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Korean Acad Nurs [Internet]. 2009 Oct 31 [cited 2024 Oct 25];39(5):683–92. Available from: https://synapse.koreamed.org/articles/1002571

161. Cao W, Li J, Hu C, Shen J, Liu X, Xu Y, et al. Symptom clusters and symptom interference of HCC patients undergoing TACE: A cross-sectional study in China. Supportive Care in Cancer [Internet]. 2013 Feb 20 [cited 2024 Oct 25];21(2):475–83. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-012-1541-5

162. Ryu E, Kim K, Cho MS, Kwon IG, Kim HS, Fu MR. Symptom clusters and quality of life in Korean patients with hepatocellular carcinoma. Cancer Nurs [Internet]. 2010 Jan [cited 2024 Oct 25];33(1):3–10. Available from: https://journals.lww.com/cancernursingonline/fulltext/2010/01000/symptom_clusters_and_quality_of_life_in_korean.2.aspx

163. Wang Y, O'Connor M, Xu Y, Liu X. Symptom Clusters in Chinese Patients With Primary Liver Cancer. Number 6 / November 2012 [Internet]. 2012 Oct 29 [cited 2024 Oct 25];39(6):E468–79. Available from: https://www.ons.org/onf/39/6/symptom-clusters-chinese-patients-primary-liver-cancer

164. Vuttanon N, Finnegan L, Lojanapiwat B, Sittisombut S, Meechumnan C, Dhatsuwan J. Symptom Clusters and Effects of Progressive Muscle Relaxation in Thai Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transarterial Chemoembolization. Srinagarind Medical Journal-ศรีนครินทร์เวชสาร [Internet]. 2019 May 8 [cited 2024 Oct 25];34(3):249–55. Available from: https://thaidj.org/index.php/smnj/article/view/6491

165. Steel JL, Kim KH, Dew MA, Unruh ML, Antoni MH, Olek MC, et al. Cancer-Related Symptom Clusters, Eosinophils, and Survival in Hepatobiliary Cancer: An Exploratory Study. J Pain Symptom Manage. 2010 May 1;39(5):859–71.

166. Yonei Y, Tanaka M, Ozawa Y, Miyazaki K, Tsukada N, Inada S, et al. Primary hepatocellular carcinoma with severe hypoglycemia; involvement of insulin-like growth factors. Liver [Internet]. 1992 Apr 1 [cited 2024 Oct 27];12(2):90–3. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1600-0676.1992.tb00563.x

167. Pinto Marques H, Gomes da Silva S, De Martin E, Agopian VG, Martins PN. Emerging biomarkers in HCC patients: Current status. International Journal of Surgery. 2020 Oct 1;82:70–6.

168. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, et al. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2018 May 1;154(6):1706-1718.e1.

169. Gervain J. Symptoms of hepatocellular carcinoma. Laboratory tests used for its diagnosis and screening. Orv Hetil [Internet]. 2010 Aug 18 [cited 2024 Oct 26];151(35):1415–7. Available from: https://akjournals.com/view/journals/650/151/35/article-p1415.xml

170. Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HCC) in non-cirrhotic liver: Clinical, radiological and pathological findings. Eur Radiol [Internet]. 2014 Apr 26 [cited 2024 Oct 26];24(7):1446–54. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-014-3173-2

171. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T, et al. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Liver Disease. New England Journal of Medicine [Internet]. 1993 Jun 24 [cited 2024 Oct 26];328(25):1797–801. Available from: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199306243282501

172. Oka H, Kurioka N, Kim K, Kanno T, Kuroki T, Mizoguchi Y, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Hepatology [Internet]. 1990 [cited 2024 Oct 26];12(4 Pt 1):680–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1698703/

173. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, Everhart JE, Dienstag JL, Bonkovsky HL, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. J Hepatol [Internet]. 2005 Sep [cited 2024 Oct 26];43(3):434–41. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16136646/

174. Taketa K, Sekiya C, Namiki M, Akamatsu K, Ohta Y, Endo Y, et al. Lectin-reactive profiles of alpha-fetoprotein characterizing hepatocellular carcinoma and related conditions. Gastroenterology [Internet]. 1990 [cited 2024 Oct 26];99(2):508–18. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1694805/

175. Wang SS, Lu RH, Lee FY, Chao Y, Huang YS, Chen CC, et al. Utility of lentil lectin affinity of α-fetoprotein in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 1996 Aug 1;25(2):166–71.

176. Oka H, Saito A, Ito K, Kumada T, Satomura S, Kasugai H, et al. Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 26];16(12):1378–83. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11851836/

177. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, et al. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med [Internet]. 1984 May 31 [cited 2024 Oct 26];310(22):1427–31. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6201741/

178. Okuda H, Obata H, Nakanishi T, Furukawa R, Hashimoto E. Production of abnormal prothrombin (des-gamma-carboxy prothrombin) by hepatocellular carcinoma. A clinical and experimental study. J Hepatol [Internet]. 1987 [cited 2024 Oct 26];4(3):357–63. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3036940/

179. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. Liver Cancer [Internet]. 2015 Apr 1 [cited 2024 Oct 26];4(2):126–36. Available from: https://dx.doi.org/10.1159/000367735

180. Toyoda H, Kumada T, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, Hisanaga Y, et al. Prognostic Significance of Simultaneous Measurement of Three Tumor Markers in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2006 Jan 1;4(1):111–7.

181. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Kiriyama S, Sone Y, Hayashi K, et al. Clinical utility of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein in small hepatocellular carcinoma: special reference to

imaging diagnosis. J Hepatol [Internet]. 1999 [cited 2024 Oct 26];30(1):125–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9927159/

182. Tada T, Kumada T, Toyoda H, Kiriyama S, Sone Y, Tanikawa M, et al. Relationship between Lens culinaris agglutinin-reactive α-fetoprotein and pathologic features of hepatocellular carcinoma. Liver International [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2024 Oct 26];25(4):848–53. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1478-3231.2005.01111.x

183. Hakamada K, Kimura N, Miura T, Morohashi H, Ishido K, Nara M, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as an important prognostic indicator in patients with small hepatocellular carcinoma. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2008 Mar 7 [cited 2024 Oct 26];14(9):1370. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2693684/

184. Nakatsura T, Yoshitake Y, Senju S, Monji M, Komori H, Motomura Y, et al. Glypican-3, overexpressed specifically in human hepatocellular carcinoma, is a novel tumor marker. Biochem Biophys Res Commun. 2003 Jun 20;306(1):16–25.

185. Takeda H, Takai A, Eso Y, Takahashi K, Marusawa H, Seno H. Genetic Landscape of Multistep Hepatocarcinogenesis. Cancers 2022, Vol 14, Page 568 [Internet]. 2022 Jan 23 [cited 2024 Oct 27];14(3):568. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/14/3/568/htm

186. Candita G, Rossi S, Cwiklinska K, Fanni SC, Cioni D, Lencioni R, et al. Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A State-of-the-Art Review. Diagnostics 2023, Vol 13, Page 625 [Internet]. 2023 Feb 8 [cited 2024 Oct 27];13(4):625. Available from: https://www.mdpi.com/2075-4418/13/4/625/htm

187. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Oct 27];69(1):182–236. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827818302150/fulltext

188. Russo FP, Imondi A, Lynch EN, Farinati F. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. Digestive and Liver Disease [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Oct 27];50(7):640–6. Available from: http://www.dldjournalonline.com/article/S1590865818302329/fulltext

189. Chartampilas E, Rafailidis V, Georgopoulou V, Kalarakis G, Hatzidakis A, Prassopoulos P. Current Imaging Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma. Cancers 2022, Vol 14, Page 3997 [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2024 Oct 27];14(16):3997. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/14/16/3997/htm

190. Minami Y, Kudo M. Hepatic malignancies: Correlation between sonographic findings and pathological features. World J Radiol [Internet]. 2010 Jul 28 [cited 2024 Oct 27];2(7):249–56. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160664

191. 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 [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2024 Oct 27];126(4):1005–14. Available from: http://www.gastrojournal.org/article/S0016508503021498/fulltext

192. Eisenbrey JR, Gabriel H, Savsani E, Lyshchik A. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) in HCC diagnosis and assessment of tumor response to locoregional therapies. Abdominal Radiology [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Oct 27];46(8):3579–95. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-021-03059-y

193. Tang A, Cruite I, Mitchell DG, Sirlin CB. Hepatocellular carcinoma imaging systems: why they exist, how they have evolved, and how they differ. Abdominal Radiology [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Oct 27];43(1):3–12. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00261-017-1292-3

194. Zhao C, Dai H, Shao J, He Q, Su W, Wang P, et al. Accuracy of Various Forms of Contrast-Enhanced MRI for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol [Internet]. 2021 Dec 7 [cited 2024 Oct 27];11:680691. Available from: www.frontiersin.org

195. Semaan S, Vietti Violi N, Lewis S, Chatterji M, Song C, Besa C, et al. Hepatocellular carcinoma detection in liver cirrhosis: diagnostic performance of contrast-enhanced CT vs. MRI with extracellular contrast vs. gadoxetic acid. Eur Radiol [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Oct 27];30(2):1020–30. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00330-019-06458-4

196. Kim JH, Joo I, Lee JM. Atypical Appearance of Hepatocellular Carcinoma and Its Mimickers: How to Solve Challenging Cases Using Gadoxetic Acid-Enhanced Liver Magnetic Resonance Imaging. Korean J Radiol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Oct 27];20(7):1019–41. Available from: https://doi.org/10.3348/kjr.2018.0636

197. Shankar S, Kalra N, Bhatia A, Srinivasan R, Singh P, Dhiman RK, et al. Role of Diffusion Weighted Imaging (DWI) for Hepatocellular Carcinoma (HCC) Detection and its Grading on 3T MRI: A Prospective Study. J Clin Exp Hepatol [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2024 Oct 27];6(4):303–10. Available from: http://www.jcehepatology.com/article/S0973688316303735/fulltext

198. Cannella R, Sartoris R, Grégory J, Garzelli L, Vilgrain V, Ronot M, et al. Quantitative magnetic resonance imaging for focal liver lesions: Bridging the gap between research and clinical practice. British Journal of Radiology [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 27];94(1122). Available from: https://dx.doi.org/10.1259/bjr.20210220

199. Molecular mechanisms of [18F]fluorodeoxyglucose accumulation in liver cancer [Internet]. [cited 2024 Oct 27]. Available from: https://www.spandidos-publications.com/10.3892/or.2013.2886

200. Cho KJ, Choi NK, Shin MH, Chong AR. Clinical usefulness of FDG-PET in patients with hepatocellular carcinoma undergoing surgical resection. Ann Hepatobiliary Pancreat Surg [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2024 Oct 27];21(4):194–8. Available from: https://synapse.koreamed.org/articles/1089625

201. Lu RC, She B, Gao WT, Ji YH, Xu DD, Wang QS, et al. Positron-emission tomography for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects. World J Gastroenterol [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2024 Oct 27];25(32):4682–95. Available from: https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v25/i32/4682.htm

202. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 31];76(3):681–93. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827821022236/fulltext

203. Duffy JP, Hiatt JR, Busuttil RW. Surgical resection of hepatocellular carcinoma. Cancer Journal [Internet]. 2008 Mar [cited 2024 Oct 30];14(2):100–10. Available from: https://journals.lww.com/journalppo/fulltext/2008/03000/surgical_resection_of_hepatocellular_carcinoma.6.aspx

204. Liu JH, Chen PW, Asch SM, Busuttil RW, Ko CY. Surgery for hepatocellular carcinoma: does it improve survival? Ann Surg Oncol [Internet]. 2004 [cited 2024 Oct 30];11(3):298–303. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14993025/

205. Iqbal S, Raiz I, Faiz I. Surgical Implications of Portal Vein Variations and Liver Segmentations: A Recent Update. J Clin Diagn Res [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2024 Oct 30];11(2):AE01. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5376876/

206. Rasuli B, Jones J. Couinaud classification of hepatic segments. Radiopaedia.org. 2008 Aug 27;

207. Choti MA. Surgical Management of Hepatocellular Carcinoma: Resection and Ablation. Journal of Vascular and Interventional Radiology. 2002 Sep 1;13(9):S197–203.

208. Vibert E, Schwartz M, Olthoff KM. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2020 Feb 1;72(2):262–76.

209. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. Hepatology [Internet]. 2000 Apr 1 [cited 2024 Oct 30];31(4):864–71. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1053/he.2000.5852

210. Tejedor M, Selzner N, Berenguer M. Are MELD and MELDNa Still Reliable Tools to Predict Mortality on the Liver Transplant Waiting List? Transplantation [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 30];106(11):2122–36. Available from: https://journals.lww.com/transplantjournal/fulltext/2022/11000/are_meld_and_meldna_still_reliable_tools_to.10.aspx

211. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. British Journal of Surgery [Internet]. 1973 Aug 1 [cited 2024 Oct 30];60(8):646–9. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bjs.1800600817

212. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 30];33(2):464–70. Available from: https://journals.lww.com/hep/fulltext/2001/02000/a_model_to_predict_survival_in_patients_with.20.aspx

213. Udoh UA, Sanabria JD, Rajan PK, Banerjee M, Schade M, Sanabria JA, et al. Figure 7, [The Milan criteria for liver...]. Liver Cancer. 2021 Apr 6;55–76.

214. Kasapoğlu B, Serkan YALÇIN K, Türkay C, Üniversitesi Tıp Fakültesi F, Hastalıkları Ana Bilim Dalı İ, Bilim Dalı G. Canlı Donörden Karaciğer Transplantasyonu.

215. Barr ML, Belghiti J, Villamil FG, Pomfret EA, Sutherland DS, Gruessner RW, et al. A report of the Vancouver Forum on the care of the live organ donor: lung, liver, pancreas, and intestine data and medical guidelines. Transplantation [Internet]. 2006 May [cited 2024 Oct 30];81(10):1373–85. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16732172/

216. Hwang S, Lee SG, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY. Reappraisal of seventh-day syndrome following living donor liver transplantation. Transplant Proc [Internet]. 2006 Nov [cited 2024 Oct 30];38(9):2961–3. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17112874/

217. Memon MA, Karademir S, Shen J, Koukoulis G, Fabrega F, Williams JW, et al. Seventh Day Syndrome--acute hepatocyte apoptosis associated with a unique syndrome of graft loss following liver transplantation. Liver [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 30];21(1):13–7. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11169067/

218. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera J V., et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. Transplantation [Internet]. 2000 Mar 15 [cited 2024 Oct 30];69(5):781–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10755526/

219. Burra P, Burroughs A, Graziadei I, Pirenne J, Valdecasas JC, Muiesan P, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 Feb 1;64(2):433–85.

220. Taşkıran E, Akar H, Yıldırım M, Erbaş O. Karaciğer nakli: Endikasyonlar, kontrendikasyonlar, rejeksiyon ve uzun dönem takip. FNG & Bilim Tıp Transplantasyon Dergisi. 2016;1(2):59–66.

221. McWilliams JP, Yamamoto S, Raman SS, Loh CT, Lee EW, Liu DM, et al. Percutaneous ablation of hepatocellular carcinoma: current status. J Vasc Interv Radiol [Internet]. 2010 Aug [cited 2024 Oct 31];21(8 Suppl). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20656230/

222. Nishikawa H, Kimura T, Kita R, Osaki Y. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. International Journal of Hyperthermia [Internet]. 2013 [cited 2024 Oct 30];29(6):558–68. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/02656736.2013.821528

223. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol [Internet]. 2001 [cited 2024 Oct 30];35(3):421–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11592607/

224. Yon MS, Choi D, Lim HK, Won JL, Seung HK, Min JK, et al. Long-term Results of Percutaneous Ethanol Injection for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma in Korea. Korean J Radiol [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 30];7(3):187. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2667600/

225. Lazzarotto-da-Silva G, Grezzana-Filho TJM, Scaffaro LA, Farenzena M, Silva RK, de Araujo A, et al. Percutaneous ethanol injection is an acceptable bridging therapy to hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. Langenbecks Arch Surg [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 31];408(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36639606/

226. Padma S, Martinie JB, Iannitti DA. Liver tumor ablation: percutaneous and open approaches. J Surg Oncol [Internet]. 2009 Dec 15 [cited 2024 Oct 31];100(8):619–34. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20017157/

227. Gaia S, Ciruolo M, Ribaldone DG, Rolle E, Migliore E, Mosso E, et al. Higher Efficiency of Percutaneous Microwave (MWA) Than Radiofrequency Ablation (RFA) in Achieving Complete Response in Cirrhotic Patients with Early Hepatocellular Carcinoma. Curr Oncol [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 31];28(2):1034–44. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33669107/

228. Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, Adachi Y, Kariya S. The Current Role of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Hepatocellular Carcinoma (HCC). Cancers (Basel) [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Oct 31];14(18). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36139545/

229. Chen W, Chiang CL, Dawson LA. Efficacy and safety of radiotherapy for primary liver cancer. Chin Clin Oncol [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 31];10(1). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32576017/

230. Wei X, Jiang Y, Zhang X, Feng S, Zhou B, Ye X, et al. Neoadjuvant Three-Dimensional Conformal Radiotherapy for Resectable Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Randomized, Open-Label, Multicenter Controlled Study. J Clin Oncol [Internet]. 2019 Aug 20 [cited 2024 Oct 31];37(24):2141–51. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31283409/

231. Lawson A, Kamarajah SK, Parente A, Pufal K, Sundareyan R, Pawlik TM, et al. Outcomes of Transarterial Embolisation (TAE) vs. Transarterial Chemoembolisation (TACE) for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel) [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 31];15(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37370776/

232. Inchingolo R, Posa A, Mariappan M, Spiliopoulos S. Locoregional treatments for hepatocellular carcinoma: Current evidence and future directions. World J Gastroenterol [Internet]. 2019 Aug 28 [cited 2024 Oct 31];25(32):4614. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6718039/

233. Blank C, Gajewski TF, Mackensen A. Interaction of PD-L1 on tumor cells with PD-1 on tumor-specific T cells as a mechanism of immune evasion: Implications for tumor immunotherapy. Cancer Immunology, Immunotherapy [Internet]. 2005 Apr 15 [cited 2024 Oct 31];54(4):307–14. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00262-004-0593-x

234. Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol [Internet]. 2008 Apr 23 [cited 2024 Oct 31];26(Volume 26, 2008):677–704. Available from: https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331

235. Butte MJ, Keir ME, Phamduy TB, Sharpe AH, Freeman GJ. Programmed Death-1 Ligand 1 Interacts Specifically with the B7-1 Costimulatory Molecule to Inhibit T Cell Responses. Immunity. 2007 Jul 27;27(1):111–22.

236. Zhu AX, Abbas AR, de Galarreta MR, Guan Y, Lu S, Koeppen H, et al. Molecular correlates of clinical response and resistance to atezolizumab in combination with bevacizumab in advanced hepatocellular carcinoma. Nat Med [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Nov 2];28(8):1599–611. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35739268/

237. Finn RS, Zhu AX. Targeting angiogenesis in hepatocellular carcinoma: focus on VEGF and bevacizumab. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2009 [cited 2024 Oct 31];9(4):503–9. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/era.09.6

238. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith RA, et al. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. Nature Reviews Drug Discovery 2006 5:10 [Internet]. 2006 [cited 2024 Oct 31];5(10):835–44. Available from: https://www.nature.com/articles/nrd2130

239. Adnane L, Trail PA, Taylor I, Wilhelm SM. Sorafenib (BAY 43-9006, Nexavar®), a Dual-Action Inhibitor That Targets RAF/MEK/ERK Pathway in Tumor Cells and Tyrosine Kinases VEGFR/PDGFR in Tumor Vasculature. Methods Enzymol. 2006 Jan 1;407:597–612.

240. Wilhelm SM, Carter C, Tang LY, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. Cancer Res [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2024 Oct 31];64(19):7099–109. Available from: /cancerres/article/64/19/7099/511824/BAY-43-9006-Exhibits-Broad-Spectrum-Oral-Antitumor

241. Keating GM. Sorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. Target Oncol [Internet]. 2017 Apr 1 [cited 2024 Oct 31];12(2):243–53. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-017-0484-7

242. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. Drugs [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 31];79(6):665–74. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-019-01116-x

243. Heo YA, Syed YY. Regorafenib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. Drugs [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2024 Oct 31];78(9):951–8. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-018-0932-4

244. Deeks ED. Cabozantinib: A Review in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Target Oncol [Internet]. 2019 Feb 13 [cited 2024 Oct 31];14(1):107–13. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-019-00622-y

245. Personeni N, Rimassa L, Pressiani T, Smiroldo V, Santoro A. Cabozantinib for the treatment of hepatocellular carcinoma. Expert Rev Anticancer Ther [Internet]. 2019 Oct 3 [cited 2024 Oct 31];19(10):847–55. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737140.2019.1674141

246. Syed YY. Ramucirumab: A Review in Hepatocellular Carcinoma. Drugs [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Oct 31];80(3):315–22. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-020-01263-6

247. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin [Internet]. 2021 May [cited 2024 Nov 2];71(3):209–49. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/

248. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. Nature Reviews Disease Primers 2021 7:1 [Internet]. 2021 Jan 21 [cited 2024 Nov 2];7(1):1–28. Available from: https://www.nature.com/articles/s41572-020-00240-3

249. Koh JH, Tan DJH, Ong Y, Lim WH, Ng CH, Tay PWL, et al. Liver resection versus liver transplantation for hepatocellular carcinoma within Milan criteria: a meta-analysis of 18,421 patients. Hepatobiliary Surg Nutr [Internet]. 2022 Feb [cited 2024 Nov 2];11(1):78–93. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35284509/

250. Sangro B, Sarobe P, Hervás-Stubbs S, Melero I. Advances in immunotherapy for hepatocellular carcinoma. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2024 Nov 2];18(8):525–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850328/

251. Vogel A, Martinelli E, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, et al. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 2];32(6):801–5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33716105/

252. Tan DJH, Ng CH, Lin SY, Pan XH, Tay P, Lim WH, et al. Clinical characteristics, surveillance, treatment allocation, and outcomes of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];23(4):521–30. Available from: http://www.thelancet.com/article/S147020452200078X/fulltext

253. Natarajan Y, Kramer JR, Yu X, Li L, Thrift AP, El-Serag HB, et al. Risk of Cirrhosis and Hepatocellular Cancer in Patients With NAFLD and Normal Liver Enzymes. Hepatology [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Nov 2];72(4):1242–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32022277/

254. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, Natarajan Y, Chayanupatkul M, Richardson PA, et al. Risk of Hepatocellular Cancer in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Gastroenterology [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Nov 2];155(6):1828-1837.e2. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30144434/

255. Orci LA, Sanduzzi-Zamparelli M, Caballol B, Sapena V, Colucci N, Torres F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Nov 2];20(2):283-292.e10. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33965578/

256. Sanyal AJ, Van Natta ML, Clark J, Neuschwander-Tetri BA, Diehl A, Dasarathy S, et al. Prospective Study of Outcomes in Adults with Nonalcoholic Fatty Liver Disease. N Engl J Med [Internet]. 2021

Oct 21 [cited 2024 Nov 2];385(17):1559–69. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34670043/

257. Loomba R, Lim JK, Patton H, El-Serag HB. AGA Clinical Practice Update on Screening and Surveillance for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Expert Review. Gastroenterology [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Nov 2];158(6):1822–30. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32006545/

258. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Nov 2];69(1):182–236. Available from: http://www.journal-of-hepatology.eu/article/S0168827818302150/fulltext

259. Mózes FE, Lee JA, Selvaraj EA, Jayaswal ANA, Trauner M, Boursier J, et al. Diagnostic accuracy of non-invasive tests for advanced fibrosis in patients with NAFLD: an individual patient data meta-analysis. Gut [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Nov 2];71(5):1006–19. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34001645/

260. Loomba R, Huang DQ, Sanyal AJ, Anstee QM, Trauner M, Lawitz EJ, et al. Liver stiffness thresholds to predict disease progression and clinical outcomes in bridging fibrosis and cirrhosis. Gut [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Nov 2];72(3):581–9. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36750244/

261. Loomba R, Adams LA. Advances in non-invasive assessment of hepatic fibrosis. Gut [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Nov 2];69(7):1343–52. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32066623/

262. Kanwal F, Khaderi S, Singal AG, Marrero JA, Loo N, Asrani SK, et al. Risk Factors for Hepatocellular Cancer in Contemporary Cohorts of Patients with Cirrhosis. Hepatology [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Nov 2];77(3):997. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9433461/

263. Cholankeril G, Kramer JR, Chu J, Yu X, Balakrishnan M, Li L, et al. Longitudinal changes in fibrosis markers are associated with risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Nov 2];78(3):493–500. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36402450/

264. Bucci L, Garuti F, Camelli V, Lenzi B, Farinati F, Giannini EG, et al. Comparison between alcohol- and hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: clinical presentation, treatment and outcome. Aliment Pharmacol Ther [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2024 Nov 2];43(3):385–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26662476/

265. Ogawa E, Chien N, Kam L, Yeo YH, Ji F, Huang DQ, et al. Association of Direct-Acting Antiviral Therapy With Liver and Nonliver Complications and Long-term Mortality in Patients With Chronic Hepatitis C. JAMA Intern Med [Internet]. 2023 Feb 6 [cited 2024 Nov 2];183(2):97–105. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36508196/

266. Ioannou GN, Green PK, Berry K. HCV eradication induced by direct-acting antiviral agents reduces the risk of hepatocellular carcinoma. J Hepatol [Internet]. 2017 Jan 1 [cited 2024 Nov 2];68(1):25–32. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28887168/

267. Kanwal F, Kramer J, Asch SM, Chayanupatkul M, Cao Y, El-Serag HB. Risk of Hepatocellular Cancer in HCV Patients Treated With Direct-Acting Antiviral Agents. Gastroenterology [Internet]. 2017 Oct 1 [cited 2024 Nov 2];153(4):996-1005.e1. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28642197/

268. Kim NJ, Vutien P, Cleveland E, Cravero A, Ioannou GN. Fibrosis Stage-specific Incidence of Hepatocellular Cancer After Hepatitis C Cure With Direct-acting Antivirals: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Nov 2];21(7):1723-1738.e5. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35525392/

269. Kanda T, Lau GKK, Wei L, Moriyama M, Yu ML, Chuang WL, et al. APASL HCV guidelines of virus-eradicated patients by DAA on how to monitor HCC occurrence and HBV reactivation. Hepatol Int [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Nov 2];13(6):649–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31541423/

270. Hsu YC, Huang DQ, Nguyen MH. Global burden of hepatitis B virus: current status, missed opportunities and a call for action. Nat Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Nov 2];20(8):524–37. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37024566/

271. Chan ACY, Chok KSH, Yuen WK, Chan SC, Poon RTP, Lo CM, et al. Impact of antiviral therapy on the survival of patients after major hepatectomy for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. Arch Surg [Internet]. 2011 Jun [cited 2024 Nov 2];146(6):675–81. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21690443/

272. Tan DJH, Ng CH, Tay PWL, Syn N, Muthiah MD, Lim WH, et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma With Tenofovir vs Entecavir Treatment for Chronic Hepatitis B Virus: A Reconstructed Individual Patient Data Meta-analysis. JAMA Netw Open [Internet]. 2022 Jun 29 [cited 2024 Nov 2];5(6):e2219407. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9244612/

273. Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. Clin Microbiol Rev [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];33(2). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32102898/

274. Le MH, Yeo YH, Cheung R, Henry L, Lok AS, Nguyen MH. Chronic Hepatitis B Prevalence Among Foreign-Born and U.S.-Born Adults in the United States, 1999-2016. Hepatology [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Nov 2];71(2):431–43. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31228279/

275. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA [Internet]. 2006 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];295(1):65–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16391218/

276. Yu JH, Cho SG, Jin YJ, Lee JW. The best predictive model for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection. Clin Mol Hepatol [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Nov 2];28(3):351–61. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34823308/

277. Voulgaris T, Papatheodoridi M, Lampertico P, Papatheodoridis G V. Clinical utility of hepatocellular carcinoma risk scores in chronic hepatitis B. Liver Int [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Nov 2];40(3):484–95. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31884726/

278. Yu JH, Suh YJ, Jin YJ, Heo NY, Jang JW, You CR, et al. Prediction model for hepatocellular carcinoma risk in treatment-naive chronic hepatitis B patients receiving entecavir/tenofovir. Eur J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Nov 2];31(7):865–72. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30694912/

279. Kim H seok, Yu X, Kramer J, Thrift AP, Richardson P, Hsu YC, et al. Comparative performance of risk prediction models for hepatitis B-related hepatocellular carcinoma in the United States. J Hepatol [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2024 Nov 2];76(2):294–301. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34563579/

280. Yang HI, Yeh ML, Wong GL, Peng CY, Chen CH, Trinh HN, et al. Real-World Effectiveness From the Asia Pacific Rim Liver Consortium for HBV Risk Score for the Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B Patients Treated With Oral Antiviral Therapy. J Infect Dis [Internet]. 2020 [cited 2024 Nov 2];221(3):389–99. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31550363/

281. Papatheodoridis G, Dalekos G, Sypsa V, Yurdaydin C, Buti M, Goulis J, et al. PAGE-B predicts the risk of developing hepatocellular carcinoma in Caucasians with chronic hepatitis B on 5-year antiviral therapy. J Hepatol [Internet]. 2016 Apr 1 [cited 2024 Nov 2];64(4):800–6. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26678008/

282. Kim JH, Kim YD, Lee M, Jun BG, Kim TS, Suk KT, et al. Modified PAGE-B score predicts the risk of hepatocellular carcinoma in Asians with chronic hepatitis B on antiviral therapy. J Hepatol [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Nov 2];69(5):1066–73. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30075230/

283. Gokcen P, Guzelbulut F, Adali G, Salturk AGD, Ozturk O, Bahadir O, et al. Validation of the PAGE-B score to predict hepatocellular carcinoma risk in caucasian chronic hepatitis B patients on treatment. World J Gastroenterol [Internet]. 2022 Feb 14 [cited 2024 Nov 2];28(6):665. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8900546/

284. Singal AG, Llovet JM, Yarchoan M, Mehta N, Heimbach JK, Dawson LA, et al. AASLD Practice Guidance on prevention, diagnosis, and treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology [Internet]. 2023 May 22 [cited 2024 Nov 2];78(6):1922–65. Available from: https://europepmc.org/article/med/37199193

285. Huang DQ, Singal AG, Kanwal F, Lampertico P, Buti M, Sirlin CB, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance — utilization, barriers and the impact of changing aetiology. Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology 2023 20:12 [Internet]. 2023 Aug 3 [cited 2024 Oct 31];20(12):797–809. Available from: https://www.nature.com/articles/s41575-023-00818-8

286. KEGG PATHWAY Database [Internet]. [cited 2024 Nov 17]. Available from: https://www.genome.jp/kegg/pathway.html#disease

287. Seal RL, Braschi B, Gray K, Jones TEM, Tweedie S, Haim-Vilmovsky L, et al. Genenames.org: the HGNC resources in 2023. Nucleic Acids Res. 2023 Jan 6;51(D1):D1003–9.

288. RPL18A ribosomal protein L18a [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6142

289. Chen PM, Tsai CH, Huang CC, Hwang HH, Li JR, Liu CC, et al. Downregulation of Methionine Cycle Genes MAT1A and GNMT Enriches Protein-Associated Translation Process and Worsens Hepatocellular Carcinoma Prognosis. International Journal of Molecular Sciences 2022, Vol 23, Page 481 [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2024 Nov 21];23(1):481. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/23/1/481/htm

290. Grinchuk O V., Yenamandra SP, Iyer R, Singh M, Lee HK, Lim KH, et al. Tumor-adjacent tissue co-expression profile analysis reveals pro-oncogenic ribosomal gene signature for prognosis of resectable hepatocellular carcinoma. Mol Oncol [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Nov 22];12(1):89–113. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29117471/

291. Ghosh S, Datta R, Thakur S. Network-based meta-analysis of gene expression reveals novel prognostic biomarkers for the progression of hepatocellular carcinoma from non-alcoholic fatty liver disease. Human Gene. 2024 Dec 1;42:201357.

292. Gene symbol report | HUGO Gene Nomenclature Committee [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/8881

293. Wang Z, Shi Z, Zhang L, Zhang H, Zhang Y. Profilin 1, negatively regulated by microRNA-19a-3p, serves as a tumor suppressor in human hepatocellular carcinoma. Pathol Res Pract. 2019 Mar 1;215(3):499–505.

294. ENO1 enolase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2023

295. Xu W, Yang W, Wu C, Ma X, Li H, Zheng J. Enolase 1 Correlated With Cancer Progression and Immune-Infiltrating in Multiple Cancer Types: A Pan-Cancer Analysis. Front Oncol. 2021 Feb 10;10:593706.

296. Jiang K, Dong C, Yin Z, Li R, Mao J, Wang C, et al. Exosome-derived ENO1 regulates integrin α6β4 expression and promotes hepatocellular carcinoma growth and metastasis. Cell Death & Disease 2020 11:11 [Internet]. 2020 Nov 12 [cited 2024 Nov 21];11(11):1–20. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-020-03179-1

297. Hamaguchi T, Iizuka N, Tsunedomi R, Hamamoto Y, Miyamoto T, Iida M, et al. Glycolysis module activated by hypoxia-inducible factor 1α is related to the aggressive phenotype of hepatocellular carcinoma. Int J Oncol [Internet]. 2008 Oct 1 [cited 2024 Nov 21];33(4):725–31. Available from: http://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijo_00000058/abstract

298. Zhang T, Sun L, Hao Y, Suo C, Shen S, Wei H, et al. ENO1 suppresses cancer cell ferroptosis by degrading the mRNA of iron regulatory protein 1. Nature Cancer 2022 3:1 [Internet]. 2021 Dec 9 [cited 2024 Nov 21];3(1):75–89. Available from: https://www.nature.com/articles/s43018-021-00299-1

299. EPHX1 epoxide hydrolase 1 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2052

300. Wang D, Zhai JX, Zhang LM, Liu DW, Liu XH. EPHX1 Tyr113His polymorphism contributes to hepatocellular carcinoma risk: Evidence from a meta-analysis. Mol Biol [Internet]. 2015 Mar 1 [cited 2024 Nov 21];49(2):312–21. Available from: https://link.springer.com/article/10.1134/S0026893315020156

301. Li QT, Kang W, Wang M, Yang J, Zuo Y, Zhang W, et al. Association between esophageal cancer risk and EPHX1 polymorphisms: A meta-analysis. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2014 May 7 [cited 2024 Nov 21];20(17):5124. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4009551/

302. Václavíková R, Hughes DJ, Souček P. Microsomal epoxide hydrolase 1 (EPHX1): Gene, structure, function, and role in human disease. Gene. 2015 Oct 15;571(1):1–8.

303. MSH6 mutS homolog 6 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2956

304. Liu Y, Zhang X, Jia J, Tang L, Gao X, Yan L, et al. Correlation between polymorphisms in DNA mismatch repair genes and the risk of primary hepatocellular carcinoma for the Han population in northern China. Scand J Gastroenterol [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 21];50(11):1404–10. Available from: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2015.1045429

305. Ma N, Jin A, Sun Y, Jin Y, Sun Y, Xiao Q, et al. Comprehensive investigating of MMR gene in hepatocellular carcinoma with chronic hepatitis B virus infection in Han Chinese population. Front Oncol. 2023 Mar 24;13:1124459.

306. Hong S, Zhang J, Liu S, Jin Q, Li J, Xia A, et al. Protein profiles reveal MSH6/MSH2 as a potential biomarker for hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. Hepatology Research [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Nov 21];54(2):189–200. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/hepr.13971

307. Wu ZH, Yang DL. Identification of a protein signature for predicting overall survival of hepatocellular carcinoma: A study based on data mining. BMC Cancer [Internet]. 2020 Aug 3 [cited 2024 Nov 21];20(1):1–9. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s12885-020-07229-x

308. RHOA ras homolog family member A [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/387

309. Wang D, Dou K, Xiang H, Song Z, Zhao Q, Chen Y, et al. Involvement of RhoA in progression of human hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2007 Nov 1 [cited 2024 Nov 21];22(11):1916–20. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1746.2006.04534.x

310. Fu L, Wang X, Yang Y, Chen MH, Kuerban A, Liu H, et al. Septin11 promotes hepatocellular carcinoma cell motility by activating RhoA to regulate cytoskeleton and cell adhesion. Cell Death

& Disease 2023 14:4 [Internet]. 2023 Apr 20 [cited 2024 Nov 21];14(4):1–15. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-023-05726-y

311. Wang W, Yang LY, Huang GW, Lu WQ, Yang ZL, Yang JQ, et al. Genomic analysis reveals RhoC as a potential marker in hepatocellular carcinoma with poor prognosis. British Journal of Cancer 2004 90:12 [Internet]. 2004 May 11 [cited 2024 Nov 21];90(12):2349–55. Available from: https://www.nature.com/articles/6601749

312. CYP4F11 cytochrome P450 family 4 subfamily F member 11 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57834

313. Kakehashi A, Stefanov VE, Ishii N, Okuno T, Fujii H, Kawai K, et al. Proteome Characteristics of Non-Alcoholic Steatohepatitis Liver Tissue and Associated Hepatocellular Carcinomas. International Journal of Molecular Sciences 2017, Vol 18, Page 434 [Internet]. 2017 Feb 17 [cited 2024 Nov 21];18(2):434. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/18/2/434/htm

314. Leahy C, Osborne N, Shirota L, Rote P, Lee YK, Song BJ, et al. The fatty acid omega hydroxylase genes (CYP4 family) in the progression of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD): An RNA sequence database analysis and review. Biochem Pharmacol. 2024 Oct 1;228:116241.

315. Zhang T, Zhan Z, Chen Y, Chen J, Han W, Liang Z, et al. Regulation of cytochrome P450 4F11 expression by liver X receptor alpha. Int Immunopharmacol. 2021 Jan 1;90:107240.

316. Profiling cytochrome P450 family 4 gene expression in human hepatocellular carcinoma [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.spandidos-publications.com/mmr/18/6/4865

317. Edson KZ, Prasad B, Unadkat JD, Suhara Y, Okano T, Peter Guengerich F, et al. Cytochrome P450-dependent catabolism of vitamin K: ω-hydroxylation catalyzed by human CYP4F2 and CYP4F11. Biochemistry [Internet]. 2013 Nov 19 [cited 2024 Nov 21];52(46):8276–85. Available from: https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bi401208m

318. ACTN4 actinin alpha 4 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/81

319. Zhang K, Zhu Z, Zhou J, Shi M, Wang N, Yu F, et al. Disulfidptosis-related gene expression reflects the prognosis of drug-resistant cancer patients and inhibition of MYH9 reverses sorafenib resistance. Transl Oncol. 2024 Nov 1;49:102091.

320. Zhu H, Liu Q, Meng Q, Zhang L, Ju S, Lang J, et al. CCT3/ACTN4/TFRC axis protects hepatocellular carcinoma cells from ferroptosis by inhibiting iron endocytosis. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 21];43(1):1–18. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s13046-024-03169-7

321. Liu R, Cao X, Liang Y, Li X, Jin Q, Li Y, et al. Downregulation of ST6GAL1 Promotes Liver Inflammation and Predicts Adverse Prognosis in Hepatocellular Carcinoma. J Inflamm Res. 2022;15:5801–14.

322. Zou X, Lu J, Deng Y, Liu Q, Yan X, Cui Y, et al. ST6GAL1 inhibits metastasis of hepatocellular carcinoma via modulating sialylation of MCAM on cell surface. Oncogene 2022 42:7 [Internet]. 2022 Dec 17 [cited 2024 Nov 21];42(7):516–29. Available from: https://www.nature.com/articles/s41388-022-02571-9

323. Myojin Y, Kodama T, Maesaka K, Motooka D, Sato Y, Tanaka S, et al. ST6GAL1 Is a Novel Serum Biomarker for Lenvatinib-Susceptible FGF19-Driven Hepatocellular Carcinoma. Clinical Cancer Research [Internet]. 2021 Feb 15 [cited 2024 Nov 21];27(4):1150–61. Available from: /clincancerres/article/27/4/1150/125053/ST6GAL1-Is-a-Novel-Serum-Biomarker-for-Lenvatinib

324. LSR lipolysis stimulated lipoprotein receptor [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/51599

325. Qin XY, Su T, Yu W, Kojima S. Lipid desaturation-associated endoplasmic reticulum stress regulates MYCN gene expression in hepatocellular carcinoma cells. Cell Death & Disease 2020 11:1 [Internet]. 2020 Jan 27 [cited 2024 Nov 21];11(1):1–13. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-020-2257-y

326. Amer J, Salhab A, Jaradat N, Abdallah S, Aburas H, Hattab S, et al. Gundelia tournefortii inhibits hepatocellular carcinoma progression by lowering gene expression of the cell cycle and hepatocyte proliferation in immunodeficient mice. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2022 Dec 1;156:113885.

327. Li Y, Yang W, Zheng Y, Dai W, Ji J, Wu L, et al. Targeting fatty acid synthase modulates sensitivity of hepatocellular carcinoma to sorafenib via ferroptosis. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Nov 22];42(1):1–19. Available from: https://jeccr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13046-022-02567-z

328. Dong X, Zhang X, Liu P, Tian Y, Li L, Gong P. Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor Impairs Hepatocellular Carcinoma and Inhibits the Oncogenic Activity of YAP1 via PPPY Motif. Front Oncol. 2022 May 2;12:896412.

329. Kohno T, Konno T, Kojima T. Role of Tricellular Tight Junction Protein Lipolysis-Stimulated Lipoprotein Receptor (LSR) in Cancer Cells. International Journal of Molecular Sciences 2019, Vol 20, Page 3555 [Internet]. 2019 Jul 20 [cited 2024 Nov 22];20(14):3555. Available from: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/14/3555/htm

330. NDRG2 NDRG family member 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 21]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57447

331. Pan T, Zhang M, Zhang F, Yan G, Ru Y, Wang Q, et al. NDRG2 overexpression suppresses hepatoma cells survival during metabolic stress through disturbing the activation of fatty acid oxidation. Biochem Biophys Res Commun. 2017 Feb 5;483(2):860–6.

332. Cao W, Zhang J liang, Feng D yun, Liu X wu, Li Y, Wang L feng, et al. The effect of adenovirus-conjugated NDRG2 on p53-mediated apoptosis of hepatocarcinoma cells through attenuation of nucleotide excision repair capacity. Biomaterials. 2014 Jan 1;35(3):993–1003.

333. Hu XL, Liu XP, Lin SX, Deng YC, Liu N, Li X, et al. NDRG2 expression and mutation in human liver and pancreatic cancers. World Journal of Gastroenterology : WJG [Internet]. 2004 Dec 1 [cited 2024 Nov 22];10(23):3518. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4576239/

334. TET2 tet methylcytosine dioxygenase 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54790

335. Yang G, Zeng X, Wang M, Wu A. The TET2/E-cadherin/β-catenin regulatory loop confers growth and invasion in hepatocellular carcinoma cells. Exp Cell Res. 2018 Feb 15;363(2):218–26.

336. Cheng T, Zhou C, Bian S, Sobeck K, Liu Y. Coordinated activation of DNMT3a and TET2 in cancer stem cell-like cells initiates and sustains drug resistance in hepatocellular carcinoma. Cancer Cell Int [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 22];24(1):1–18. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s12935-024-03288-3

337. SUZ12 SUZ12 polycomb repressive complex 2 subunit [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23512

338. Xue C, Wang K, Jiang X, Gu C, Yu G, Zhong Y, et al. The Down-Regulation of SUZ12 Accelerates the Migration and Invasion of Liver Cancer Cells via Activating ERK1/2 Pathway. J Cancer [Internet]. 2019 [cited 2024 Nov 22];10(6):1375. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6485231/

339. Studach LL, Menne S, Cairo S, Buendia MA, Hullinger RL, Lefrançois L, et al. Subset of Suz12/PRC2 target genes is activated during hepatitis B virus replication and liver carcinogenesis associated with HBV X protein. Hepatology [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2024 Nov 21];56(4):1240–51. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.25781

340. Andrisani OM, Studach L, Merle P. Gene Signatures in Hepatocellular Carcinoma (HCC). Semin Cancer Biol [Internet]. 2010 Feb [cited 2024 Nov 22];21(1):4. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3030925/

341. CTNNA2 catenin alpha 2 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1496

342. Liu Y, Veeraraghavan V, Pinkerton M, Fu J, Douglas MW, George J, et al. Viral Biomarkers for Hepatitis B Virus-Related Hepatocellular Carcinoma Occurrence and Recurrence. Front Microbiol. 2021 Jun 14;12:665201.

343. KDM5D lysine demethylase 5D [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8284

344. Gong J, Yan S, Yu H, Zhang W, Zhang D. Increased Expression of Lysine-Specific Demethylase 5B (KDM5B) Promotes Tumor Cell Growth in Hep3B Cells and is an Independent Prognostic Factor in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Med Sci Monit [Internet]. 2018 Oct 24 [cited 2024 Nov 22];24:7586. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6210936/

345. Kido T, Lau YF. Roles of the Y chromosome genes in human cancers. Asian J Androl [Internet]. 2015 May 1 [cited 2024 Nov 22];17(3):373–80. Available from:

https://journals.lww.com/ajandrology/fulltext/2015/17030/roles_of_the_y_chromosome_genes_in_human_cancers.5.aspx

346. Li DrL, Zhu DrG, Gong DrC, Hu DrM, Tan DrK, Jiang Dr La, et al. Histone demethylase KDM5D represses the proliferation, migration and invasion of hepatocellular carcinoma through the E2F1/TNNC1 axis. https://home.liebertpub.com/ars [Internet]. 2024 Mar 19 [cited 2024 Nov 22]; Available from: https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/ars.2023.0448

347. SLC46A3 solute carrier family 46 member 3 [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/283537

348. Cao J, Wang P, Chen J, He X. Systemic characterization of the SLC family genes reveals SLC26A6 as a novel oncogene in hepatocellular carcinoma. Transl Cancer Res [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Nov 22];10(6):2882. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8798850/

349. Marin JJG, Macias RIR, Monte MJ, Romero MR, Asensio M, Sanchez-Martin A, et al. Molecular Bases of Drug Resistance in Hepatocellular Carcinoma. Cancers 2020, Vol 12, Page 1663 [Internet]. 2020 Jun 23 [cited 2024 Nov 22];12(6):1663. Available from: https://www.mdpi.com/2072-6694/12/6/1663/htm

350. Li D, Zhang J, Yang J, Wang J, Zhang R, Li J, et al. CircMTO1 suppresses hepatocellular carcinoma progression via the miR-541-5p/ZIC1 axis by regulating Wnt/β-catenin signaling pathway and epithelial-to-mesenchymal transition. Cell Death & Disease 2021 13:1 [Internet]. 2021 Dec 20 [cited 2024 Nov 22];13(1):1–13. Available from: https://www.nature.com/articles/s41419-021-04464-3

351. CBL Cbl proto-oncogene [Homo sapiens (human)] - Gene - NCBI [Internet]. [cited 2024 Nov 22]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/867

352. Su Y, Meng L, Ge C, Liu Y, Zhang C, Yang Y, et al. PSMD9 promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma by interacting with c-Cbl to activate EGFR signaling and recycling. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research [Internet]. 2024 Dec 1 [cited 2024 Nov 22];43(1):1–17. Available from: https://link.springer.com/articles/10.1186/s13046-024-03062-3

353. Gui Y, Yeganeh M, Donates YC, Tobelaim WS, Chababi W, Mayhue M, et al. Regulation of MET receptor tyrosine kinase signaling by suppressor of cytokine signaling 1 in hepatocellular carcinoma. Oncogene 2015 34:46 [Internet]. 2015 Mar 2 [cited 2024 Nov 22];34(46):5718–28. Available from: https://www.nature.com/articles/onc201520

354. Zhang JB, Zhang B, Lei-Guo, Lin ZH, Li XQ, Guo K, et al. Peritumoral Cbl is a strong independent prognostic marker after curative resection of hepatocellular carcinoma. Oncotarget [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 22];6(37):40223. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4741890/

355. Hiraoka N. Tumor-infiltrating lymphocytes and hepatocellular carcinoma: Molecular biology. Int J Clin Oncol [Internet]. 2010 Dec 6 [cited 2024 Nov 22];15(6):544–51. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s10147-010-0130-1

356. Zhang YG, Niu JT, Wu HW, Si XL, Zhang SJ, Li DH, et al. Actin-Binding Proteins as Potential Biomarkers for Chronic Inflammation-Induced Cancer Diagnosis and Therapy. Analytical Cellular Pathology [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 Nov 22];2021(1):6692811. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2021/6692811

357. Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J. The Expressions and Mechanisms of Sarcomeric Proteins in Cancers. Dis Markers [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Nov 22];2020(1):8885286. Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2020/8885286

358. Honda K, Yamada T, Hayashida Y, Idogawa M, Sato S, Hasegawa F, et al. Actinin-4 increases cell motility and promotes lymph node metastasis of colorectal cancer. Gastroenterology. 2005 Jan 1;128(1):51–62.

359. Wang BG, Li JS, Liu YF, Xu Q. MicroRNA-200b suppresses the invasion and migration of hepatocellular carcinoma by downregulating RhoA and circRNA_000839. Tumor Biology [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2024 Nov 21];39(7). Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/1010428317719577

360. Yang C, Li X, Zhuang C, Du J, Wang X, Deng B, et al. Mismatch repair genes as prognosis biomarkers for hepatocellular carcinoma. 2023 Oct 28 [cited 2024 Nov 22]; Available from: https://www.researchsquare.com

361. Zhang C juan, Li H ming, Yau LM, Suen KW, Zhou G yin, Yu F, et al. [Methylation of mismatch repair gene (MMR) in primary hepatocellular carcinoma]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi [Internet]. 2004 Oct 1 [cited 2024 Nov 22];33(5):433–6. Available from: https://europepmc.org/article/med/15498213

362. Zhang S, Guo H, Wang H, Liu X, Wang M, Liu X, et al. A novel mitochondrial unfolded protein response-related risk signature to predict prognosis, immunotherapy and sorafenib sensitivity in hepatocellular carcinoma. Apoptosis [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Nov 22];29(5–6):768–84. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38493408/

363. Lin Z, Niu Y, Wan A, Chen D, Liang H, Chen X, et al. RNA m6 A methylation regulates sorafenib resistance in liver cancer through FOXO3-mediated autophagy. EMBO J [Internet]. 2020 Jun 17 [cited 2024 Nov 22];39(12). Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32368828/