T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI ALAN HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.BAHRİYE ÇELİK

İZMİR-2014

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI ALAN HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR.BAHRİYE ÇELİK

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. TUĞBA YAVUZŞEN

İZMİR-2014

TEŞEKKÜR

İç Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Fatoş Önen olmak üzere bütün değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimin oluşmasının tüm aşamalarında bana yardımcı olan ilgi ve desteğini her zaman hissettiğim, her türlü bilimsel katkıyı sunan tez danışmanım, değerli hocam Doç.Dr. Tuğba Yavuzşen'e ve hasta verilerinin toplanmasında tezime olan katkılarından dolayı değerli hocam Prof.Dr. Mesut Akarsu'ya teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel değerlendirmesinde katkılarından dolayı Prof.Dr. Hülya Ellidokuz'a teşekkür ederim.

Asistanlık sürecinde tanımaktan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Sinem Kargün, Dr. Ali Ekrem Aydın, Dr. Murat Keser, Dr.Ayhan Kaya ve Dr.Cihan Heybeli olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak beni bugünlere getiren, hayatımın her anında olduğu gibi bu süreçte de desteklerini esirgemeyen, her zaman yanımda olan sevgili annem Necibe Çelik, babam Hayrettin Çelik ve canım kardeşim Fethiye Çelik'e çok teşekkür ederim.

Dr. Bahriye ÇELİK

İZMİR 2014

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER …….. I

TABLO LİSTESİ ……... III

ŞEKİL LİSTESİ …… IV

KISALTMALAR …… V

ÖZET ……... 1

SUMMARY …… 3

1. GİRİŞ VE AMAÇ …….. 5

2.GENEL BİLGİLER …… 8

2.1 Hepatosellüler Karsinomanın Epidemiyolojisi …… 8

2.2 Hepatosellüler Karsinomada Risk Faktörleri ……..... 10

2.2.1 Karaciğer Sirozu ……. 10

2.2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu ……. 12

2.2.3 Hepatit C Virüs Enfeksiyonu …….. 16

2.2.4 Alkol …… 18

2.2.5 Aflatoksin …… 19

2.2.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ……. 19

2.2.7 Diğer Karaciğer Hastalıkları ……... 20

2.3 Hepatosellüler Karsinomada Sürveyans …….. 21

2.4 Hepatosellüler Kasinomada Tanı ……. 23

2.5 Hepatosellüler Karsinomada Prognoz Ve Evreleme …… 27

2.6 Hepatosellüler Karsinomada Tedavi …… 33

2.6.1 Cerrahi Rezeksiyon ……. 34

2.6.2 Karaciğer Transplantasyonu …… 39

2.6.3 Perkütan Ablasyon Tedavileri …… 45

2.6.4 Transarteryel Embolizasyon Ve Kemoembolizasyon …… 47

2.6.5 Radyasyon Tedavisi …… 50

2.6.6 Sistemik Kemoterapi …… 51

3.GEREÇ VE YÖNTEM …….. 53

3.1 Karaciğer Rezeksiyonu ve Transplantasyon …… 54

3.2 Perkütan Alkol Ablasyon Tekniği …… 54

3.3 RFA Tekniği …… 54

3.4 Transarteryel Kemoembolizasyon Uygulaması ……... 55

3.5 Sistemik Kemoterapi …… 56

3.6 Semptomatik Tedavi …… 56

3.7 İstatistiksel Analiz …… 56

4.BULGULAR …… 58

5.TARTIŞMA …… 73

6.SONUÇ VE ÖNERİLER …… 82

7.KAYNAKLAR …… 84

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1 Hepatosellüler karsinom yönünden taranması gereken yüksek riskli gruplar ve etkinliği gösterilememiş gruplar ……... 22

Tablo 2.2 Child Pugh skorlama sistemi …….. 31

Tablo 2.3 Okuda evreleme sistemi ……. 31

Tablo 2.4 HCC için BCLC evreleme sistemi-1 …….. 32

Tablo 2.5 HCC için BCLC evreleme sistemi-2 …….. 32

Tablo 2.6 HCC'li hastalarda rezeksiyon sonrası nüksü arttıran faktörler…… 38

Tablo 2.7 Hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterler …….. 44

Tablo 4.1 Tüm olguların demografik özellikleri …… 59

Tablo 4.2 Lezyon sayısı, lezyon boyutu ve Child-Pugh skoru yönünden olguların Dağılımı …….. 60

Tablo 4.3 Olguların laboratuar ölçümleri ……... 62

Tablo 4.4 Morbidite ve mortalite yönünden olguların dağılımı ……. 63

Tablo 4.5 Olguların yapılan tedaviler yönünden dağılımı-1 ……... 64

Tablo 4.6 Olguların yapılan tedaviler yönünden dağılımı-2 ……... 64

Tablo 4.7 Sağkalım sonucuna ulaşılabilen olgular içerisinde tedavi gruplarının Child sınıflandırmasına göre dağılımı …… 65

Tablo 4.8 Cinsiyet, Child evresi ve lezyon sayısının tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle genel sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi…... 66

Tablo 4.9 En büyük lezyon boyutu, portal ven trombozu, makrovasküler invazyon, uzak metastaz, AFP ve albumin düzeylerinin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle genel sağkalım üzerindeki etkilerinin incelenmesi ……. 68

Tablo 4.10 Tedavi gruplarına göre sağkalım oranları ve beklenen yaşam sürelerinin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle değerlendirilmesi ……. 71

Tablo 4.11 Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin çoklu değişkenli Cox'un oransal Hazard regresyon analiziyle birlikte etkilerinin incelenmesi ……. 72

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hepatosellüler karsinomada etiyolojinin dağılımı …… 58

Şekil 2. Hepatosellüler karsinomalı hastalarımızda Child-Pugh sınıflandırmasının Dağılımı…….. 61

Şekil 3. Tüm olgulara ait kümülatif sağkalım düzeylerini gösteren Kaplan-Meier Eğrisi ……. 70

Şekil 4. Vasküler invazyon varlığına göre kümülatif sağkalım düzeylerini gösteren Kaplan-Meier eğrisi 70

KISALTMALAR

ABD : Amerika Birleşik Devletleri

AFP: Alfa-fetoprotein

AASLD: American Association fort the study of Liver Diseases

BCLC: Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (Barcelona Clinic Liver Cancer)

BT: Bilgisayarlı tomografi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ECOG: Doğu Kooperatifi Onkoloji Grubu performans ölçeği (Eastern Cooperative Oncology Group)

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HCC: Hepatosellüler Karsinom

MR: Manyetik rezonans

NAYKH: Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NASH : Nonalkolik Steatohepatit

PEI : Perkütan etanol enjeksiyonu

RFA: Radyofrekans ablasyon

TAKE: Transarteryel kemoembolizasyon

US: Ultrason

ÖZET

HEPATOSELLÜLER KARSİNOM TANISI ALAN HASTALARDA SAĞKALIMA ETKİ EDEN FAKTÖRLER

Hepatosellüler karsinoma (HCC), tüm dünyada kansere bağlı ölümlerde 4. sıradadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı kanser istatistiklerine göre erkeklerde 5.ve kadınlarda ise 8. sıklıkta görülen kanserdir. HCC halen en ölümcül kanserler arasındadır. Her yıl tüm dünyada yaklaşık 600,000-700,000 kişinin HCC nedeniyle hayatını kaybettiği düşünülmektedir. Erken tanı, HCC' da sağkalım açısından küratif tedavilere olanak tanıması nedeniyle en önemli faktördür. Ülkemizde HCC'la ile ilgili veriler yetersizdir. Bütün bu nedenlerle HCC' a yol açan etkenleri tespit etmek, erken tanı ve tedavi önemlidir. Bu çalışmada HCC' un etiyolojisinin, prognostik faktörlerin, yapılan tedavi yöntemleri ve bu tedavilerin sağkalım süresine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma 2000-2011 tarihleri arasında hastanemizde HCC tanısı alan hastaların alındığı retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 188 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 57,8±10,97 idi. Hastaların %80,9'u erkek, %19,1'i kadın idi. Etiyolojilerine göre sınıflandırdığımızda %45,7'sini hepatit B virüsü (HBV), %16,5'ini hepatit C virüsü (HCV), %6,4'ünü alkol, %3,7'sini HBV + alkol, %1,6'sını, HCV + alkol, %1,6'sını HBV + HCV, %8,5'ini HBV + hepatit D virüsü (HDV) oluşturuyordu. %16'sı diğerleri şeklinde etiyolojisi belli olmayan grupta idi. Hastaların %84,6'sında siroz mevcuttu. Sirozu olan hastaların %39,3'ü Child A, %45,7'si Child B, %15'i Child C idi. Hastaların %18,4'ünde portal ven trombozu , % 28,6 'sında makrovasküler invazyon, % 4,1'inde uzak metastaz tespit edildi. Tedavi verileri ve tedavi sonrası takibi olan 147 hasta mevcuttu. Bu hastaların 60'ına (%40,8) karaciğer transplantasyonu, 6'sına (%4,1) rezeksiyon, 17'sine (%11,6) trans-arteryel kemoembolizasyon (TAKE), 34'üne (%23,1) kombine tedavi, 20'sine (%13,6) kemoterapi, 10 hastaya (%6,8) semptomatik tedavi uygulanmıştı.

Türkiye'de HCC etiyolojisinden en sık sorumlu etken HBV, ikinci sırada ise HCV' dür. HCC' da sağkalım süresine olumlu etkili, küratif olabilen en önemli tedaviler karaciğer transplantasyonu ve uygun olan hastalarda karaciğer rezeksiyonudur. Tümör boyutunun 5cm'den büyük olması, Child C sınıfında olma, portal ven trombozu varlığı, alfa fetoprotein (AFP) düzeyinin >200 olması sağkalım üzerine olumsuz etkisi olan önemli prognostik faktörlerdir.

Anahtar sözcükler: HCC, Child-Pugh sınıflaması, Barselona Klinik Karaciğer Kanser (BCLC) evrelemesi, HBV, karaciğer transplantasyonu, TAKE

SUMMARY

FACTORS EFFECTING SURVIVAL IN PATIENTS DIAGNOSED WITH HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 4th leading cause of cancer deaths. HCC is 5th frequent in male cancers whereas 8th in females due to World Health Organization (WHO) 2008 statistics. HCC is still one of the most fatal cancers. It is considered that 600,000-700,000 patients die because of HCC per year. Early diagnosis is the most significant factor for overall survival, which provides curative treatments. There is a lack of information about HCC in Turkey. It is substantial to detect the factors leading to diagnosis for early treatment. In this study, we aim to evaluate etiology of HCC, prognostic factors, treatment modalities and effects of treatment on overall survival.

This study is a retrospective analysis of 188 HCC patients diagnosed in our hospital between 2000-2011. The mean age of the patients was 57,8±10,97. 152 (80,9%) of our patients were male and 36 (19,1%) were female. The distribution of etiological factors were as follows: 45,7% hepatitis B virus (HBV), 16,5% hepatitis C virus (HCV), 6,4% alcohol, 3,7% HBV + alcohol, 1,6% HCV + alcohol, 1,6% HBV + HCV, 8,5% HBV + hepatitis D virus (HDV), 16% other. Liver cirrhosis was present in 84.6% of the patients. The distribution of the patients with cirrhosis was as follows: Child A, 39,3% of patients; Child B, 45,7% of patients; and Child C, 15% of patients. Portal vein thrombosis was found in 18,4% of the patients, macro vascular invasion in 28,6% and distant metastasis 4,1% of the patients. In total, data from 147 of the patients included treatment strategy and follow up after treatment. 40,8% (n=60) of our patients underwent liver transplantation, 4.1% (n=6) of the patients received surgical therapy, 11.6% (n=17) of the patients received trans arterial chemoembolization, 23,1% (n=34) of the patients received combination therapy, 13,6% (n=20) of the patients received systematic chemotherapy and 6,8% (n=10) of the patients received symptomatic treatment.

In Turkey, the most frequent factor in HCC etiology is HBV followed by HCV infections. Liver transplantation and resection in suitable patients are curative treatment modalities with positive impact in survival. Poor prognostic factors

effecting overall survival are: Tumor size over 5 cm, Child C score, existence of portal venous thrombosis, alpha fetoprotein (AFP) levels >200.

Keywords: HCC, Child-Pugh classification, Barcelona Clinic Liver Cancer staging system (BCLC), HBV, liver transplantation, TACE.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı kanser istatistiklerine göre karaciğer kanserleri erkeklerde 5. en sık kanser iken, akciğer kanserinden sonra en çok öldüren 2. kanserdir. Kadınlarda ise 8. sıklıkta görülen kanser iken en çok öldüren 6. kanser türüdür. Tüm dünyada kanserden ölümlerin 4. sıra nedeni hepatosellüler karsinomdur (HCC). Ülkemizde 2008 yılı insidansı %2,5; mortalitesi %2,3'tür (1).

Karaciğerde metastatik tümörlerin sıklığı, primer karaciğer tümörlerinden yirmi kat fazladır. HCC, primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %80'ini, oluşturmaktadır. HCC hastalarının %90'ından fazlasında karaciğer sirozu mevcuttur ve bu hastalarda ölümlerin önemli bir sebebini karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (2). HCC için en önemli risk faktörü etiyolojisinden bağımsız olarak karaciğer sirozunun varlığıdır (3). Sirotik hastalarda HCC insidansının 5 yılda ortalama %25 artış gösterdiği hesaplanmıştır (4-6). HCC hastalarında; tümörün erken tanısı sağkalım artışında önemli bir faktördür. Bu sebeple bütün klinik kılavuzlar sirotik hastalarda HCC'nin olabildiğince erken tanısı için stratejiler belirlemektedir (7, 8). Sirotik hastalar içerisinde kronik viral enfeksiyonu (Hepatit B ve C) olanlar ve yüksek miktarda alkol alanlar HCC için daha yüksek risk taşımaktadırlar (7, 9). HCC tanısının daha erken konulabilmesine imkan verdiği için yüksek risk taşıyan hasta grubunda görüntüleme ile takip yapılması önerilmektedir (7, 10, 11).

Sirotik hastalarda HCC takibi için önerilen strateji, batın ultrasonografisi ile serum alfa fetoprotein (AFP) konsantrasyonunun 6 ayda bir tekrarlanmasıdır (12).

Günümüzde HCC tedavisinde cerrahi tedaviler olan karaciğer rezeksiyonu, karaciğer nakli ve cerrahi olmayan tedaviler [radyofrekans ablasyon (RFA), perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), transarteryal kemoembolizasyon (TAKE), kriyoablasyon, radyoterapi (RT), radyoembolizasyon, sistemik kemoterapi (KT) ve hedefe yönelik ajanlar] kullanılmaktadır (13).

Karaciğer nakli ve cerrahi rezeksiyon iki potansiyel küratif tedavi yöntemidir. Ancak yeni tanı alan hastalarda tümör boyutu, metastatik hastalık varlığı ve karaciğer rezervinin kısıtlı olması gibi nedenlerle hastaların ancak %15'ine küratif tedavi uygulanabilmektedir (14, 15). Rezektabl olmayan HCC hastalarının palyatif tedavisinde TAKE, destekleyici tedaviye göre hasta sağkalımını arttırdığı randomize kontrollü çalışmalarda kanıtlanmıştır (16-19).

HCC halen en ölümcül kanserler arasındadır. Her yıl tüm dünyada yaklaşık 600,000-700,000 kişinin HCC'ya sekonder hayatını kaybettiği düşünülmektedir. Hastaların yaklaşık %70'i çoğu zaman küratif tedavi seçeneklerinin mümkün olmadığı ileri evrede teşhis edilir. Erken semptom vermeyişi ve patognomonik semptomunun olmayışı bu durumun gerekçesi olarak gösterilebilir. Vakaların büyük bir kısmı tanı anında sirotiktir ve etkili tedavi edilemeyecek aşamadadır. Hastaların ancak yaklaşık %15'i küratif yöntemlerle tedavi edilmektedir (20-22). Tüm hastalar göz önüne alındığında %15 hastanın cerrahi yöntemlerle, %50 hastanın cerrahi dışı yöntemlerle, %35 hastanın ise herhangi bir tedavi almadan en iyi destek tedavi ile tedavi edildiği düşünülmektedir. Tanı sonrası sağkalım süresi bugün için ortalama 6-20 aydır. HCC sık görülmesinin yanı sıra 5 yıllık sağkalımının %8,6 olması nedeniyle prognozu açısından da oldukça kötü seyirlidir (22). Kansere ilişkin semptomların ortaya çıkmasından sonra hastaların sadece %10'u, 5 yıl

yaşayabilmektedir. Semptomlar oluşmadan önce tümör boyutları küçükken tanı konulursa; cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon gibi küratif tedavi seçeneklerinin uygulanması durumunda 5 yıllık yaşam şansının yüksek olması, HCC'da erken tanı ve tedavinin önemini ortaya koymaktadır (3, 23).

Türkiye'deki HCC insidansı, risk faktörleri ve demografik özellikleri ve yapılan tedavi yöntemleri ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır. Bu çalışmada hastanemizde HCC tanısı ile takip edilmekte olan hastalara ait demografik özellikleri, tümörün karakteristik özelliklerini ortaya koymak, prognostik faktörleri tespit etmek ayrıca uygulanan tedavi yöntemleri ve bu tedavilerin sağ kalım üzerine etkisini araştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Hepatosellüler karsinomanın epidemiyolojisi

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2008 yılı kanser istatistiklerine göre karaciğer kanserleri erkeklerde 5. en sık kanser iken, akciğer kanserinden sonra en çok öldüren 2. kanserdir. Kadınlarda ise 8. sıklıkta görülen kanser iken en çok öldüren 6. kanser türüdür. Tüm dünyada kanserden ölümlerin 4. sıra nedeni hepatosellüler karsinomdur (HCC). Ülkemizde 2008 yılı insidansı %2,5; mortalitesi %2,3'tür (1). HCC halen en ölümcül kanserler arasındadır. Her yıl tüm dünyada yaklaşık 600,000-700,000 kişinin HCC' ya sekonder hayatını kaybettiği düşünülmektedir. HCC insidansı son yıllarda tüm dünyada artma eğilimindedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde son iki dekatta insidansı iki katına çıkmıştır (20, 22).

HCC sık görülmesinin yanı sıra 5 yıllık sağkalımının %8,6 olması nedeniyle prognozu açısından da oldukça kötü seyirlidir (22).

HCC'nin ortaya çıkışı etnik gruplar, coğrafi bölgeler ve cinsiyet yönünden farklılıklar göstermektedir. HCC dünya genelinde eşit sıklıkta görülmez. HCC vakalarının çoğunluğu Sub-Saharan Afrika ve Doğu Asya'da (% 80) görülürken, Kuzey Avrupa ve ABD düşük insidans bölgelerini oluşturur. Çin'den bildirilen vakalar dünya genelinde görülen vakaların % 50'sinden fazlasını oluşturur. Diğer yüksek oranda bildirilen bölgeler arasında (>20/100.000) Senegal, Gambia ve Güney Kore yer alır (24) .

1- Yüksek insidans bölgesi: Sub-Saharan Afrika (yıllık insidans **>20/100.000)** Güney Afrika, Çin, Tayvan, Singapur

2- Ara insidans bölgesi: Japonya (yıllık insidans **10-20/100.000)** Yunanistan, İtalya, Güney Pasifik Adaları, **Türkiye**

3- Düşük insidans bölgesi: Kuzey Avrupa (yıllık insidans **5/100.000**), ABD (24).

Bu bölgelere ek olarak Japonya'da da 1993 ile 1997 arasında HCC insidansında azalma bildirilmiştir. Bu duruma yol açan nedenlerden birisi HCC'nın yüksek oranda görüldüğü Asya ülkelerinde tüm yeni doğanların HBV'ye karşı aşılanmasıdır (25). Ayrıca 1980'lerden sonra Çin hükümetinin diyetle ilgili yaptığı düzenlemeler çeşitli bölgelerde hepatokarsinojen afla toksin B1'le karşılaşma oranlarını azaltmış ve bununla birlikte HCC insidansında da düşüş görülmüştür (26).

Buna karşılık düşük oranda görüldüğü bölgelerde insidansta artış, bu bölgelerde HCV prevelansının ve alkol kullanımının yüksekliğine bağlı artmış siroz görülme oranlarıyla ilişkili olabilir.

Hemen hemen tüm popülasyonlarda, erkeklerde kanser oranları kadınlardan daha yüksektir, erkek/kadın oranları 2/1 ve 4/1 arasında değişir. Şimdilerde bu oran arasındaki en büyük farklılık HCC yönünden orta riskli olan Avrupa ülkelerinde görülmektedir (>4:1). Erkeklerde kanserin daha sık görülmesinin sebebi cinsiyet ilişkili farklılıklara bağlı risk faktörlerine daha fazla maruz kalmalarına bağlı olabilir. Erkeklerin daha fazla HBV ve HCV ile enfekte olma eğiliminde olmaları, daha fazla alkol, sigara kullanmaları ve daha fazla demir depolarına sahip olmaları bu durumun bir açıklaması olabilir. Bununla birlikte deneylerde erkek farelerde 2-8 kat daha fazla HCC gelişiminin görülmesi, cinsiyet spesifik risk faktörlerine maruz

kalma dışında androjenlerinde bu olaya katkıda bulunan bir faktör olduğunu düşündürmektedir (27).

Dünyadaki tüm kanserler göz önüne alındığında en sık görülen kanserler sıralamasında HCC erkeklerde beşinci, kadınlarda ise sekizinci sırada yer almaktadır (28).

2.2 HEPATOSELLÜLER KARSİNOMADA RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1. Karaciğer Sirozu

HCC hastalarının %90'ından fazlasında karaciğer sirozu mevcuttur ve bu hastalarda ölümlerin önemli bir sebebini karaciğer yetmezliği oluşturmaktadır (2). HCC için en önemli risk faktörü etiyolojisinden bağımsız olarak karaciğer sirozunun varlığıdır (3). Sirotik hastalarda HCC insidansının 5 yılda ortalama %25 artış gösterdiği hesaplanmıştır (4-6).

Kronik karaciğer hastalığı/siroz için dünya genelinde prevelans ortalama 100.000 hastada 100 kişi (25-400 arası) (100/100.000) olarak kabul edilmektedir. Ancak bu sayı ülke ve bölgelere göre değişkenlik göstermektedir (195). Kronik karaciğer hastalıklarının her biri siroza yol açabilir. Türkiye'de en sık rastlanan siroz nedeni kronik hepatit B enfeksiyonudur. Batı ülkelerinde ise en sık görülen neden kronik hepatit C enfeksiyonudur. Diğer önemli ve sık görülen nedenler alkolik ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır. Bu sık görülen nedenler tüm siroz olgularının büyük bir çoğunluğunu oluşturmaktadır (%98) . Kolestatik karaciğer

hastalıkları, otoimmün hepatitler, metabolik hastalıklar ve diğer nedenler ise oldukça seyrektir (195).

Kronik karaciğer hasarına ve sonuçta siroza yol açabilecek her neden, HCC için de bir risk faktörü oluşturmaktadır. Sonuçta yüksek prevalans oranları nedeniyle HBV, HCV ve alkol, sirozun ve dolayısıyla da HCC'nin başlıca nedenlerini teşkil etmektedirler (7). 1073 HCC vakasını kapsayan bir incelemede, hastaların 658'inde (%61,3) siroz saptanmıştır (29). HCC gelişme riski, sirozun seyriyle de ilişkili görünmektedir. Kompanse sirozlu hastalarda HCC prevelansı %5 olarak bildirilirken, bu oran varis kanaması ya da bakteriyel peritonit geçiren dekompanse sirotik hastalarda %15-20 düzeyine yükselmektedir (7).

Kompanse Siroz: Kompanse evrede portal basınç normal veya varis ya da asit gelişimi için gerekli eşik düzeyin altındadır. Bu evrede, siroz çoğunlukla asemptomatiktir. Nonspesifik halsizlik, libido kaybı ya da uyku bozuklukları tek yakınma olabilir. Kompanse sirozlu hastaların %40 kadarında özefageal varis vardır. Kanamalı olmayan gastroözefageal varisler asemptomatik olup, varlıkları (kanama olmadan) dekompansasyon işareti değildir.

Dekompanse siroz: Hastalık ilerledikçe portal basınç artar; karaciğer fonksiyonları azalır; asit, gastrointestinal kanama, ensefalopati ve sarılık gelişir. Bu komplikasyonların herhangi birinin gelişimi kompanse fazdan dekompanse faza geçişi belirler. Kompanse evreden dekompanse evreye geçiş her yıl yaklaşık %5-7 oranında görülmektedir. En sık rastlanan bulgusu asit, dekompanse sirozlu hastaların yaklaşık %80' inde görülür. Rekürren gastrointestinal kanama, renal yetmezlik (refrakter asit, hepatorenal sendrom), hepatopulmoner sendrom ve sepsis (spontan bakteriyel peritonit) gibi diğer komplikasyonların gelişmesi mortaliteyi hızlandırır

(195). Hepatosellüler karsinom gelişimi her evrede hastalığın gidişini hızlandırabilir(195).

2.2.2. Hepatit B Virüs Enfeksiyonu

Global olarak, HBV HCC' nın en sık nedenidir, dünya genelinde yaklaşık 400 milyon kişinin bu virüsle enfekte olduğu düşünülmektedir. Vaka kontrol çalışmaları kronik HBV taşıyıcılarında da HCC riskinin genel popülasyona göre 5-15 kat daha fazla olduğunu göstermiştir. HBV ilişkili HCC'nın büyük çoğunluğu (yaklaşık % 70-90'nı) sirozlu hastalarda gelişir. Bununla birlikte HBV diğer nedenlerden farklı olarak siroz gelişmeden de HCC'ya yol açabilir. HBV enfeksiyonuyla artmış HCC riski özellikle HBV'nin endemik olduğu bölgelerde belirgindir. Bu bölgelerde sıklıkla anneden yeni doğana geçer (vertikal geçiş) ve bu şekilde enfekte olan bireylerin neredeyse % 90'ı kronik seyir gösterir. Bu patern HCC insidansının düşük olduğu bölgelerde farklıdır, bu bölgelerde HCC yetişkin dönemde seksüel veya parenteral yolla (horizontal geçiş) alınır ve vakaların % 90'da akut enfeksiyon spontan olarak geriler, kronikleşme % 5-10 civarındadır (30).

HBV taşıyıcılarında HCC riskini artıran birçok faktör bildirilmiştir, bunlar arasında; erkek cinsiyet, ileri yaş (veya uzun süreli enfeksiyon), Asya veya Afrika kökenli olma, siroz, HCC için aile öyküsü, afla toksine maruz kalma, alkol, sigara, HCV veya hepatit D virüs (HDV) ile ko-enfeksiyon yer alır. Ayrıca HBV DNA düzeyi ve hepatit B e antijeniyle (HBeAg) belirtilen HBV replikasyonu yüksek olan bireylerde de HCC riski artmıştır (30).

HBV'ye karşı immünizasyon gelişmiş bireyde HCC riski büyük ölçüde azalmıştır. Birçok çalışmada akut HBV enfeksiyonunun serolojik olarak düzeldiği

(HBsAg negatif) birçok bireyde HBV DNA'nın sensitif amplifikasyon tayinleriyle gizli HBV enfeksiyonunun dekatlar boyunca devam ettiği gösterilmiştir. Gizli HBV enfeksiyonu antiHBc ve/veya antiHBs pozitifliğiyle ilişkilidir (30). Çok uluslu bir çalışmada karaciğer dokusunda gizli HBV prevelansı İtalya'da % 11, Hong Kong'da % 5-9 ve İngiltere'de % 0 olarak saptanmıştır. HCC gelişen HCV'li hastalarda yapılan bir çalışmada karaciğerde neoplastik dokuda ve neoplastik olmayan dokularda HBV DNA ve proteinleri saptanmıştır. Akut HBV infeksiyonu geçiren hastaların iyileşmeden yaklaşık 10 yıl sonra karaciğerlerinde hafif hepatit ve fibrozis saptanmıştır (31). Bununla birlikte bazı çalışmalar kronik HCV'si olanlarda HCC gelişimiyle gizli HBV enfeksiyonuyla ilişkili bulurken, örneğin Beasley'in çalışması gibi yeni ufuklar açan çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir. İmmunize hastalarda taşıyıcılara göre HCC insidansı belirgin olarak düşük saptanmıştır (100.000 kişide 5'e karşı 495 kişi/yıl) (32).

Hepatit B aşısı HBV enfeksiyonundan korunmada en efektif yöntem olarak kabul edilmektedir. Ayrıca HBV ilişkili komplikasyonlara bağlı mortalitede azalmaya yol açar (33).

Kronik HBV enfeksiyonu karaciğerde 4 temel olaya neden olmaktadır; karaciğer hücre nekrozu, inflamasyon, sitokin sentezi ve fibrosistir. Hepatosit nekrozu komşu hücrede proliferasyonu tetikleyebilir. Ayrıca, inflamatuvar yanıt mononükleer hücrelerde ve/veya makrofajlardan tümör nekrotizan faktör (TNF) ve interlökin-6 (IL-6) gibi hücre proliferasyonunu uyaran sitokinlerin sentezini indüklemektedir. Normal karaciğerde hepatositlerin tamamına yakını G0 fazındadır. Ancak, mutasyon varlığında hepatosit hücre döngüsüne zorlanabilir ve DNA onarım mekanizmaları sonlanabilir. Bu durumda, kalıcı DNA mutasyonları ve kromozomal instabilite kaçınılmazdır. Bu olaylar hücre transformasyonunda temel

belirleyicilerdir. Ayrıca, yaygın fibrosis normal lobüler yapıyı bozar ve bu durumda hücre-hücre ve hücre-ekstrasellüler matriks ilişkisini değiştirir. Böylece hücreye büyüme avantajı sağlanır. Bu durumda hücre eğer apoptozis veya immün klirensten kaçabilirse tamamen transforme olacaktır. Karaciğer hücresini G0 fazından hücre döngüsüne zorlayan her uyarı HCC için risk faktörüdür (34).

Siroz kronik inflamasyonun ve yoğun fibrozisin histolojik sonucudur. Normal karaciğere göre sirotik karaciğerde DNA sentezi artmıştır. Sirotik nodüllerin klonal analizlerinde monoklonal hücre ekspansiyonu gösterilmiştir. Bununla birlikte, hepatokarsinogenesizte temel faktör kronik aktif hepatitin bizzat kendisidir. Gerçekten, aktif sirozlu hastalarda HCC riski daha yüksektir (34) .

HBV'nin HCC'nın gelişmesinde direkt etkileri de olabilir. HBV genomik organizasyonu bakımından oldukça kompakt bir virüstür. Replikasyonunda ters transkripsiyon mekanizmasını kullanmaktadır. Replikasyonu için viral DNA ile hücre DNA entegrasyonu gerekmemektedir. Viral DNA insersiyonu hepatosit proliferasyonu sırasında olmaktadır. HCC'da % 90 oranında viral DNA sekanslarının hücre genomunda entegre olduğu bulunmuştur (35).

HBV'nin entegrasyonu konak hücrenin gen ekspresyonunu direkt veya indirekt olarak modifiye edebilir. Entegrasyon kromozomal instabilite, inkomplet viral proteinlerin sentezi, HBx proteininin sentezinin artması, hücresel gen ve protoonkogenlerde değişiklikler ve insersiyonal mutagenesis (Cis-aktivasyonu) ile sonuçlanabilir. Entegrasyon bölgelerinde kromozomal delesyonlar, allel kayıpları kromozomal translokasyonlar belirlenir ve kromozomal instabilite gelişebilir. HCC hücrelerinde HBV genleri eksprese edilmektedir. Bu proteinlerin direkt etkileri bilinmemekle birlikte tümör gelişmesinde rol oynayabilirler. HBx proteininin sentezi artmıştır (36).

HBV ve HCC ilişkisini araştıran çalışmalar HBx proteini üzerinde yoğunlaşmaktadır. HBVx geni oldukça iyi korunur, akut ve kronik enfeksiyon sırasında düşük konsantrasyonda küçük bir polipeptid kodlamaktadır. HBx proteini multifonksiyonel bir proteindir. HBx proteininin virüsün yaşam döngüsündeki rolü çok açık değildir. Hücre büyümesini kontrol eden genleri transaktive edebilir ve hepatosit transformasyonunda rol oynayabilir. G0 fibroblastlarda proliferasyonu indükleyebilir ve hücre döngüsünün kontrol noktalarının regülasyonunu bozabilir. İn vitro çalışmalarda hücre proliferasyonu HBx proteininin aşırı sentezi ile birlikte bulunmuştur. Ayrıca, HBx transjenik farelerde HCC'ya neden olmaktadır. Bu veri HBx proteininin hepatik karsinogenesizte bir tümör *promoter*'ı gibi davrandığını göstermektedir (37). HBx proteininin transaktivasyon fonksiyonu ve onkogenesizle ilgisi çok açık olmamakla birlikte oldukça önemli olduğuna inanılmaktadır. Bu protein hücre büyümesinde ve apoptoziste rol oynamaktadır. HBx proteininin hücre döngüsü ve yaşayabilirliği üzerindeki etkisi tartışmalıdır. HBx ekspresyonu hücre proliferasyonunu ve yaşayabilirliğini düzenleyebilir. HBx proteini apoptozisi inhibe edebilir veya provoke edebilir. Bazı çalışmalarda hücre döngüsünün durmasında, transformasyonda inhibisyon ve apotozisin indüklenmesi bildirilirken, diğer çalışmalarda p53 bağımlı apoptozisi inhibe ettiği bildirilmektedir (38).

Akut enfeksiyonda yüksek seviyede HBx proteini apoptosizle birliktedir. Kronik enfeksiyonda ise düşük seviyede HBx proteini hücre proliferasyonu ile birliktedir (38).

Daha önce söz edildiği gibi viral DNA'nın hepatosit genomu ile entegrasyonu HCC gelişmeden önce olmaktadır. HCC geliştikten sonra tümör hücreleri viral DNA'nın replikasyonuna izin vermezler. Hastaların yaklaşık % 20'sinde HBsAg pozitif bulunmasına rağmen HbcAg eksprese edilmemektedir. HBx proteinin

biyolojik aktiviteleri oldukça komplekstir. Birkaç sitoplazmik ve nükleer transdüksiyon kaskadını aktive etmesinin yanısıra p53 ve Retinablastoma (Rb) tümör süpressör genlerini bağlamakta ve inaktive etmektedir. P53 inaktivasyonu ya mutasyon ya da viral ve onkoproteinlerin bağlanması sonucu olmaktadır. HBx proteini gerek in vivo gerekse in vitro olarak bağlamaktadır. HBx'in p53'ü fonksiyonel etkilemesi de bildirilmektedir. Örneğin, HBx p53 ilişkili apoptosizi inaktive etmektedir, p53 bağımlı veya bağımsız nükleotid eksizyon onarımını inhibe etmektedir (38).

Tüm bu etkilerin sonucu olarak HBV altta yatan bir kronik karaciğer hastalığı olmaksızın da HCC'ya neden olabilmektedir (38).

2.2.3. Hepatit C Virüs Enfeksiyonu

Kronik HCV enfeksiyonu HCC gelişimi için majör risk faktörüdür. HCC'lı hastalarda HCV değişik oranlarda bulunur; HCC'lı hastaların İtalya'da % 44-66, Fransa'da % 27-58, İspanya'da % 60-70 ve Japonya'da ise % 80-90 HCV(+) olarak saptanmıştır (39-41) Ayrıca daha tanımlanmamış oranda anti HCV(-) HCC'lı hastanın serumunda veya karaciğer dokusunda polimeraz zincir reaksiyonuyla HCV tespit edilebilir. Anti HCV için ikinci nesil enzim immün tayin testinin kullanıldığı 21 vaka kontrol çalışmasının meta-analizinde HCV ile infekte hastalarda HCV ile infekte olmayanlara göre HCC riskinin 17 kat arttığı saptanmıştır (% 95 GA,14–22) (42).

Hepatit C' li hastalarda HCC'nın yıllık insidansı %1-4 arasında değişmektedir (43). HCV HCC riskini fibrozise, sonuçta siroza neden olarak artırır. Hepatit C' li hastalarda HCC gelişme riski, HBV enfeksiyonun aksine sirozun varlığıyla sınırlı

kalmaktadır. Yani, HCC saptanan hepatit C' li olguların neredeyse tümü, aslında sirotik hastalardır (28). Bu nedenle siroz ya da köprüleşme fibrozisi saptanan hastaların, HCC gelişimi yönünden takip edilmesi önerilmektedir. Ancak, ilk karaciğer biyopsilerinde sadece hafif hepatit bulguları saptanan olguların, köprüleşme fibrozisi ya da siroza progresyon gösterip göstermediğine yönelik olarak ne sıklıkta biyopsi yapılmaları konusu bugün için henüz netlik kazanmış değildir (43).

HCV ilişkili siroz tanısı konulduktan sonra, yıllık olarak HCC gelişme oranı % 1-4 arasındadır, bu oran Japonya'da % 7'lere kadar çıkar. Enfeksiyondan 25-30 yıl sonra siroz oranları % 15-35 arasında değişir (44).

HCV ile enfekte hastalarda, siroza progresyonda kişiye ve çevreye ait faktörler viral faktörlerden daha önemli gibi görünmektedir. Bu faktörler arasında ileri yaş, virüsle karşılaşma esnasında ileri yaş, erkek cinsiyet, ağır alkol alımı (>50gr/gün), diyabet, obezite, ve HBV veya HIV ile ko-enfeksiyon sayılabilir (45). HCV'nin genotipi, viral yük, alt türleri gibi viral faktörleriyle siroza veya HCC'ya progresyon arasındaki ilişkiyi gösteren güçlü kanıtlar yoktur. HCV ilişkili sirozu olan interferonla başarılı olarak tedavi edilen hastalarda antiviral tedavi HCC riskini ılımlı olarak azaltır (40, 41, 44, 46). Fakat kanıtların çoğunlukla gözlemsel ve randomize olmayan klinik çalışmalardan gelmesinden dolayı kanıt düzeyi zayıftır. Bu çalışmaların çoğundaki randomizasyon eksikliğinden dolayı sağlıklı kişiler ileri düzeyde karaciğer hastalığı (daha fazla HCC geliştirme eğilimindedirler) olanlara göre daha fazla tedavi edilmekte ve bu da tedavi yararlarının abartılmasına yol açmaktadır.

2.2.4. Alkol

Uzun süreli ve ciddi alkol tüketimi (>50-70g/gün), siroz ve dolasıyla HCC gelişme riskini artırmaktadır. Her ne kadar ağır alkol alımı siroz gelişimiyle güçlü olarak ilişkili olarak görülse de, alkolün direkt karsinojenik etkisiyle ilgili çok az kanıt mevcuttur. Düşük veya orta düzeyde alkol alanlarda HCC riskinin belirgin olarak artıp artmadığı açık değildir. Alkolik sirozda HCC riskinin arttığı yolundaki çalışmalar, genelde HCV'nin tanınmasından önceki dönemlere rastlanmaktadır. Bu nedenle, daha sonraki çalışmalarla gösterildiği üzere, alkoliklerde hepatit C enfeksiyonunun sık saptanması, elde edilen rakamların gerçeğinden daha fazla bulunduğu sonucunu düşündürmektedir (43). Diğer yandan bazı araştırmalar, alkolik karaciğer hastalığının, tüm HCC olgularının %32-35'inden sorumlu olduğunu bildirmektedir. Ağır alkol alımıyla HCV ve HBV infeksiyon birlikteliğinin sinerjistik etkisini gösteren kanıtlar mevcuttur. Çoğunlukla bu faktörler HCC riskini siroz gelişimini hızlandırarak artırırlar. Örneğin Donato ve arkadaşları günde 60 gr'dan fazla alkol alanlarda HCC riskinin lineer olarak arttığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte HCV birlikteliğinde yalnız alkol alanlara göre HCC riskinin ek olarak 2 kat arttığı saptanmıştır (pozitif sinerjistik etki) (42).

Sonuçta, bugün için çoğu klinisyen açısından, alkolik karaciğer hastalığına sahip olguların HCC yönünden takip programına alınması görüşü hakimdir (43).

2.2.5.Aflatoksin

Aflatoxin-B1 (AFB1), aspergillus sınıfı mantarlar tarafından üretilen mikotoksindir. Bu mantarlar sıcak nemli koşullarda saklanan mısır ve fıstık gibi gıda maddeleri üzerinde kolaylıkla ürer. Hayvan deneyleri AFB1'in güçlü bir hepatokarsinojen olduğunu göstermiştir ve Uluslararası Kanser Araştırma Derneği tarafından karsinojenik olarak kabul edilir (47).

AFB1 oral olarak alındığında, aktif ara molekül olan AFB1 ekso 8, 9 epokside metabolize olur, bu molekülde DNA'ya bağlanır ve hasara yol açar, bunlar arasında p53 tümör süpresör genin karakteristik mutasyonu da yer alır (p53249 ser) (48). Bu mutasyon afla toksinin endemik olduğu bölgelerdeki HCC'ların % 30-60'ında gözlenir (49, 50).

Afla toksin metabolitlerinin idrar yoluyla atılması HCC riskinde 4 kat artışla ilişkiliyken, HBV enfeksiyonu riski 7 kat artırır. Hem AFB1 metabolitlerini atan hem de HBV taşıyan bireylerde HCC riski dramatik olarak 60 kat artar (51). (pozitif sinerjistik etki).

2.2.6 Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Birçok HCC ve kriptojenik sirozun altında non alkolik yağlı karaciğer hastalığının (NAYKH) ileri formları yer alır, bu durum non-alkolik steatohepatit olarak da adlandırılır (NASH). Kronik karaciğer hastalığı ve HCC için risk faktörlerini değerlendiren birçok çalışma hastaların çoğunluğunda HBV, HCV veya ağır alkol alımını saptamamıştır (% 30-40). Bir kez siroz veya HCC tanısı koyulduğunda NASH'ın patolojik özelliklerini saptamak zordur. Birçok klinik

zeminli vaka kontrol çalışmasında kriptojenik sirozu olan HCC'lı hastalarda yaş ve cinsiyet uyumlu kesin tanımlanmış viral ve alkolik etiyolojisi olan hastalarla karşılaştırıldığında daha fazla NASH'i düşündüren klinik ve demografik bulgular (kadınların hakimiyeti, diyabet ve obezite) saptanmıştır (52-54). Örneğin, Regimbeau ve arkadaşları HCC nedeniyle rezeksiyon yapılmış 210 hastayı incelemişler ve 18'inde (% 8,6) kronik karaciğer hastalığı için tanımlanabilir bir neden bulunamamış ve alkolik ve viral hepatiti olanlarla karşılaştırıldığında sırasıyla daha yüksek obezite (% 50, >% 17, % 14) ve diyabet (% 56, % 17, % 11) prevelansı saptanmıştır (54, 55). NAYKH'den HCC'ya progresyonu gösteren çok az prospektif çalışma kanıtı mevcuttur. NASH tanısından yıllar sonra HCC gelişimini tanımlayan çok az vaka takdimleri ve küçük vaka serileri mevcuttur (56, 57)

2.2.7.Diğer Karaciğer Hastalıkları

HFE mutasyonu yönünden homozigot olan bireylerde HCC riskini belirleyen çok az popülasyon tabanlı risk tayin metodu mevcutken, taşıyıcılarda riskle ilgili herhangi bir veri yoktur (heterozigotlarda). Çok uluslu veri kaynaklarını kullanan İsveç'te düzenlenen popülasyon tabanlı bir çalışmada herediter hemokromatozisi (çoğunlukla C282Y mutasyonu yönünden homozigot) olan 1800 hastada HCC insidansında 1,7 katlık bir artış saptanmıştır. Başka referans merkezlerdeki seçilmiş hemokromatozis vakalarında daha yüksek HCC riskleri belirtilmiştir, bununla birlikte bu oranlar seçim hatalarına bağlı şişirilmiş oranlar olarak kabul edilmiştir (58, 59).

Primer biliyer sirozda HCC, hemen hemen tüm hastalarda 3.ve 4. evrelerde ortaya çıkmakta; bu hastalarda HCC insidansı %11 olarak bildirilmektedir (60).

Alfa-1-antitripsin eksikliği olgularında düşük, ama anlamlı düzeyde bir HCC riski mevcuttur. 31 olguyu kapsayan bir otopsi serisinde 13'ünde siroz ve 5'inde HCC saptanmıştır (61).

Wilson Hastalığında HCC, siroz varlığında bile oldukça nadirdir. Bunun, karaciğerdeki yüksek bakır içeriğinin antiproliferatif ve antineoplastik etkisi sonucu olduğu düşünülmektedir (62).

Herediter trizonemi, yaşamın ilk birkaç yılında siroz ve karaciğer yetersizliğine yol açmaktadır. Bu hastalık nedeniyle karaciğer transplantasyonu yapılan 10 çocuğun 5'inde HCC saptandığı bildirilmiştir (63).

2.3. Hepatosellüler Karsinomada Sürveyans

Erken tanı ve tedaviyi sağlamak açısından, HCC'nın, yüksek riskli toplumlarda taranması savunulmaktadır (7). HBV ve HCV, hepatosellüler karsinomun en önemli etkenleridir. Bu nedenle, bu etkenlerin tedavisinin siroz ve/veya HCC sıklığını azaltacağı düşünülebilir. Ayrıca, HCC sürveyansı sirozlu olgularda sağkalımı uzatma açısından maliyet-etkin bulunmuştur (64). AASLD tarafından HCC' de taranması önerilen grup tablo 2.1'de gösterilmiştir (65).

Tablo 2.1 Hepatosellüler Karsinom Yönünden Taranması Gereken Yüksek Riskli Gruplar ve Etkinliği Gösterilememiş Gruplar

TARAMA ÖNERİLEN

1-Sirozu olan Hastalar

- ✓ Hepatit B
- ✓ Hepatit C
- ✓ Alkolik siroz
- ✓ Herediter hemokromatozis
- ✓ Primer biliyer siroz (Evre 4)
- ✓ Nonalkolik steatohepatit (NASH)
- ✓ Karaciğer transplantı için bekleme listesinde olan hastalar

2-Sirozlu olmayan hastalar

- ✓ Kronik hepatit B taşıyıcıları
  - ✓ Erkeklerde >40 yaş
  - ✓ Kadınlarda >50 yaş üzeri ve
  - ✓ Ailede HCC öyküsü olan kronik HBV'li hastalar

TARAMANIN YARARI BELLİ OLMAYAN GRUP:

- ✓ Hepatit B taşıyıcısı erkek <40 yaş, kadın <50 yaş
- ✓ Hepatit C ve evre 3 fibrozis
- ✓ Sirozu olmayan NASH

AASLD Önerileri

1.HCC açısından yüksek riskli hastalar tarama programına alınmalıdır (Kanıt düzeyi 1).

2.Transplant listesindeki hastalar HCC açısından tarama programına alınmalıdır, çünkü HCC'sı olan hastalara transplantasyon için öncelik verilmektedir. Ayrıca, tarama yapılmazsa doktor farkında olmadan HCC gelişebilir ve transplantasyona alınma kriterlerinin dışına çıkacak kadar ilerleyebilir (Kanıt düzeyi 3).

3.HCC için tarama ultrasonografi ile yapılmalıdır (Kanıt düzeyi 2). HCC taramasında AFP kullanımı ile ilgili veriler yetersizdir ve rutinde kullanımı önerilmez.

4.Tarama 6 aylık intervallerle yapılmalıdır (Kanıt düzeyi 2).

5.HCC için yüksek riskli olanlarda tarama intervallerinin kısaltılmasına gerek yoktur (Kanıt düzeyi 3).

2.4. Hepatosellüler Karsinomada Tanı

HCC tanısında Amerika Karaciğer Hastalıkları çalışma grubu (AASLD - American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir (65). Rehbere göre bilinen kronik hepatit B'si ya da başka etiyolojiye bağlı sirozu olanlarda insidental ya da taramalar esnasında karaciğerde kitle tespit edilirse; bu kitlenin muhtemelen HCC olduğu vurgulanmaktadır (65).

Bütün kanserlerin kesin ve doğru tanısı öncelikli ve kritik öneme sahip bir konudur. Malign hastalıkların çoğunda biyopsi örneklerinin patolojik incelenmesi ile tanı konulmaktadır. Son yıllarda radyolojik görüntüleme yöntemlerindeki teknik gelişmelerin sonucu olarak sirotik hastalarda HCC tanısı giderek artan oranlarda iğne biyopsisi ve patolojik inceleme yapılmadan konulmaktadır (66-68).

Sirotik hastalarda HCC taraması temelde batın ultrasonografisi (USG) ile nodülün araştırılmasıdır. Tespit edilen lezyonların birçoğu hastaya veya tümöre ait engelleyici durumlardan dolayı biyopsi ile incelenememektedir. Tümörün yerleşimi, pıhtılaşma bozuklukları ve asit varlığında iğne biyopsisi yapılamamaktadırlar. Ayrıca biyopsi sonrası hemoraji; tümörün biyopsi yoluna ekilmesi gibi riskler de bulunmaktadır (12).

HCC karsinogenezisi üzerine yapılmış çalışmalarda saptanamayacak kadar küçük olan bir HCC odağının 2 cm çapa ulaşması için 4-12 ay geçtiği görülmüştür (69, 70). Bundan dolayı 3 cm çapından daha küçük bir tümörü yakalayabilmek için sirotik hastaların görüntüleme ile takipleri 6 ay aralıklarla yapılmalıdır. Yüksek risk grubundaki hastaların daha kısa aralıklarla takip edilmesine gerek yoktur, çünkü yüksek riskli olmak tümörün daha hızlı büyümesini gerektirmemektedir (12).

Multidetektör bilgisayarlı tomografideki teknik gelişmeler; daha hızlı yüksek çözünürlüklü manyetik rezonans görüntüleme sekanslarının geliştirilmesi ile HCC'nin tipik görüntüleme özelliklerinin tespit edilmesi kolaylaşmıştır ve biyopsi alınmadan sadece görüntüleme bulgularına dayanılarak HCC tanısı konulan hastaların oranı giderek artmaktadır (71-73). Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü (National Cancer Institute) tarafından yapılan bir araştırmada 1992 ile 2008 yılları

arasında histolojik olarak doğrulanmamış HCC tanısı konma miktarı; histolojik tanı konulan HCC miktarına göre 2,5 kat arttığını göstermiştir. Biyopsisiz tanı konulan vakalardaki artış; klinik kılavuzlardaki değişiklikleri yansıtmaktadır. Artık görüntüleme yöntemlerinde tipik HCC özellikleri gösteren nodüller için kılavuzlarda tedavi öncesinde biyopsi endikasyonu bulunmamaktadır (74).

İki cm'den daha büyük olan geniş tümörler genelde tanısal bir sorun oluşturmazlar. Sirotik karaciğer görüntülemesinde temel problem 2cm'den küçük olan arteryal fazda boyanan nodüllerin ayırıcı tanısıdır (75).

Arteryal Fazda Boyanma

Lezyonun tamamı veya bir kısmı çevre karaciğer parankimine göre arteryal fazda yüksek kontrast tutulumu gösterir. Sirotik karaciğerde HCC tanısı konulabilmesi için arteryal fazda boyanma en güvenilen ve en majör bulgudur (73, 76, 77). BT ve/veya MR'daki bu bulgu, lezyondaki anormal arteriyel vaskülarizasyonun yani neoanjiogenezin karşılığıdır. Neoanjiogenez bütün karsinogenez süreçlerinde önemli bir basamaktır. HCC lezyonunda vasküler beslenme; non-tümoral karaciğer parankiminden farklı olarak ağırlıklı olarak portal venden değil hepatik arterdendir. Arteryal fazda boyanma; lezyonun ağırlıklı olarak hepatik arterden beslendiğini gösterir (78, 79).

Portal Venöz Fazda Kontrast Yıkanması (Washout)

Portal venöz fazda veya daha geç fazda kontrast yıkanması (washout-hipoenhansmant) HCC için majör BT ve MR bulgularından biridir. Bu bulgu özellikle arteryal fazda boyanma ile bir arada olduğunda HCC tanısı için çok güçlü bir göstergedir (80).

Bir yıl içerisinde 10 mm veya daha fazla boyut artışı olması:

Takip incelemelerinde lezyonda boyutsal büyüme, HCC için yüksek öngörü değerine sahip bir bulgudur. Özellikle 2 cm'den küçük olan lezyonlar için bu çok daha fazla önemlidir. Çünkü küçük lezyonlarda HCC'nın klasik görüntüleme bulguları izlenememektedir (81-83). Eğer takip görüntüleme yöntemleri arasında 1 yıldan fazla zaman geçmişse zamana karşı boyutsal artış oranı hesaplanmalıdır (196).

AASLD Önerileri

6. Ultrason ile taramada 1cm' den küçük nodül tespit edilirse 3-6 aylık intervallerle ultrason ile takip edilmelidir (kanıt düzeyi 3). Eğer 2 yıl boyunca herhangi bir büyüme tespit edilmezse rutin tarama programına dönülür (Kanıt düzeyi 3).

7. Ultrason ile taramada sirotik karaciğerde 1cm'den büyük nodül bulunursa 4 fazlı multidetektör BT veya dinamik kontrastlı MR ile incelenmelidir. Eğer görünüm HCC için tipikse (yani, arteryal fazda hipervaskülarizasyon ile portal venöz washout veya gecikmiş faz), lezyon HCC gibi tedavi edilmelidir. Eğer bulgular karakteristik değil ve vasküler görünüş tipik değilse ikinci kontrastlı çalışma yapılmalıdır veya biyopsi yapılmalıdır (Kanıt düzeyi 2).

8. Küçük lezyondan biyopsi yapıldığında deneyimli patologlar tarafından değerlendirilmelidir. Dokuda HCC tanısı kesin değil ise mevcut belirteçlerle CD34, CK7, glipikan 3, HSP -70, glutamin sentetaz ile boyanıp tanı kesinliği arttırılmaya çalışılmalıdır (Kanıt düzeyi 3).

9. Eğer biyopsi negatif gelirse nodül kaybolup, büyüyüp veya tanısal karakteristik özellik gösterene kadar 3-6 aylık intervallerle görüntüleme yöntemleri ile takip edilmelidir. Lezyon büyürse fakat HCC için atipik ise biyopsi tekrarı önerilir (Kanıt düzeyi 3).

2.5. Hepatosellüler Karsinomada Prognoz Ve Evreleme

Kanserlerin klinik evrelemesi prognozu tahmin etmede ve tedavi yaklaşımını belirlemede kılavuzluk yapar. Birçok kanser türünde evreleme yalnızca primer tümörün özelliklerine bakılarak yapılabilir. HCC evrelemesinde durum farklıdır. Çünkü HCC hastalarında verilebilecek tedaviyi seçebilmek için değerlendirilmesi gereken iki hastalık vardır: karaciğer sirozu ve hepatoselüller kanser. HCC için çok sayıda evreleme sistemi geliştirilmiştir: modifiye TNM, Barceleno Clinic Liver Cancer (BCLC) (Tablo 2.4 ,2.5,2.6) , Okuda (Tablo- 2.3) , Child-Pugh (Tablo-2.2) ve diğer sınıflandırma sistemleri (84). HCC evrelemesinde çok sayıda sistem oluşturulmuş ve halen yenileri önerilmektedir. Bu kadar değişik evrelemelerin yapılmasının nedeni HCC hastalarının tanı ve tedavisinde önemli olan dört özelliği kapsamaya çalışmalarıdır. Bu dört özellik şunlardır:

1. Altta yatan karaciğer hastalığının derecesi
2. Tümörün boyutu
3. Tümörün ilgili yapılara yayılımı
4. Metastazların varlığı

ABD'de organ nakillerini organize eden kuruluş olan UNOS, HCC hastalarında karaciğer nakli kararı verirken modifiye TNM evrelemesini kullanmaktadır (197). Modifiye TNM evre 2 olan HCC hastaları (tek 2-5 cm aralığında tümör veya 3cm'den küçük 3 adet tümörü olan hastalar), karaciğer dışına yayılımı olmayan ve/veya makrovasküler invazyonu olmayan (portal veya hepatik venlere gibi) karaciğer nakli için uygun grubu oluşturulmaktadır (197).

Modifiye TNM sınıflandırması; HCC nedeniyle karaciğer nakli yapılacak hastaların belirlenmesinde Milan kriterlerini karşılamaktadır (85). Milan kriterleri kılavuzlarda karaciğer nakline gidecek hastaların belirlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Milan kriterleri Mazzaferro ve arkadaşlarının (85) yaptığı bir çalışmanın sonuçlarına dayanmaktadır. Bu çalışama da; 5cm'den küçük tek HCC odağı olan veya 3cm'den küçük olmak üzere en fazla üç adet nodülü olan 35 hastanın karaciğer nakli sonrası %85 toplam sağkalım ve %92 rekürens olmaksızın sağkalım oranlarının olduğu saptanmıştır (85).

OKUDA Evreleme Sistemi

Okuda sistemi TNM sınıflandırmasından farklı olarak tümör boyutunun yanı sıra sirozun derecesini ölçen üç kriter daha içermektedir. Bunlar; asit miktarı, serum albümin düzeyi ve bilirübin düzeyidir. Tümörün boyutu; tümörün en büyük çapı ile transvers eksende karaciğerin en büyük çapı ölçülerek yarısından çok veya az olarak belirtilir (86).

Bir çalışmada sağkalım süreleri Okuda evre 1 için 8,3; evre 2 için 2,0 ve evre 3 için 0,7 ay olarak hesaplanmıştır (86). Okuda sisteminde ne vasküler tutulum ne de nodal metastaz değerlendirilmektedir. Bu evreleme sistemi ile evrelenen hastaların

çoğu rezeksiyon için uygun olmayan grupta bulundukları için Okuda sistemi pür olarak klinik skorlama sistemidir; cerrahide önemli olan vasküler tutulum ve nodal metastazı içermemesi problem oluşturmamaktadır (86).

2005'te yapılmış olan bir çalışmada, en sık kullanılan yedi evrelendirme sistemi, ABD'deki bir hasta grubunda karşılaştırılmıştır (84). Yazarlar, Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sınıflamasının, çeşitli evrelendirme sistemlerindeki hastalarda sağkalımın tabakalandırılması için en iyi sistem olduğunu belirtmişlerdir. Başka toplumlarda yapılmış çalışmalar da HCC' lı hastaların prognozunda BCLC sınıflamasının geçerliliğini doğrulamıştır (87, 88). Bu verilere dayanılarak yeni AASLD kılavuzları, HCC'nın prognozu ve tedavisinde BCLC sisteminin kullanımını öngörmüştür.

Barcelona Karaciğer Kanseri Klinik Skorlaması (BCLC)

Barcelona sınıflandırmasında (The Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC); primer lezyonun yaygınlığı, vasküler invazyon, ekstrahepatik metastaz, Okuda evresi, hastanın performans durumu ve yapısal semptomların varlığına dayanılarak dört evre tanımlanmıştır (89). Hasta temelinde değil algoritmik bir yaklaşım olup bu sebeple eleştirilmektedir.

Erken evre (A) hastalar asemptomatik olup radikal tedaviler için uygun özelliklerde tümörleri vardır. Orta evre (B) hastalar asemptomatiktir ve multinodüler HCC odakları vardır. İlerlemiş evredeki (C) hastaların tümöre bağlı semptomları vardır, vasküler invazyon ve /veya karaciğer dışına metastazları vardır. Evre D olan hastaların ya Okuda 3 tümörleri vardır veya ECOG performans durumu 3 veya 4'tür (90).

ECOG performans ölçeği; Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group- ECOG) tarafından onkoloji hastalarının performansını skorlamak için geliştirilmiştir. Performans grubu 0 olan hastalar tam olarak aktif olup performanslarında herhangi bir kısıtlılık yoktur. Performans durumu 1 olan hastalar güç gerektiren aktiviteleri yapamazlar. Performans durumu 2 olan hastalar kişisel bakım yapabilir ama herhangi bir iş yapamaz durumdadır. Performans durumu 3 olan hastalar sadece kısıtlı kişisel işleri yapabilir. Performans durumu 4 olan hastalar tamamen yatağa bağımlıdır ve hiçbir iş göremez durumdadır (90).

Evre B ve C olan hastalarda rezeksiyon tedavisi uygun değildir. Bu evredeki hastalar palyatif tedaviler veya yeni tedavilerin araştırıldığı çalışmalar (faz 2 ilaç araştırması veya randomize kontrollü çalışmalar) için uygun adaylardır. Evre D grubunda olan hastaların prognozu ileri derecede kötü olduğundan yalnızca semptomatik tedavi ile yetinilmelidir (90).

AASLD Önerileri

10. HCC'lı hastalarda prognozu en iyi değerlendirebilmek için evreleme sistemi; tümör evresi, karaciğer fonksiyonu ve fiziksel durumu içermelidir. Tedavide beklenen yaşam süresi de göz önünde bulundurulmalıdır. Şimdilik BCLC sistemi bu amaçları karşılayan tek evreleme sistemidir (Kanıt düzeyi 2).

Tablo 2.2 Child Pugh Skorlama Sistemi

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

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

Tablo 2.3 Okuda Evreleme Sistemi

Puan	0	1
Tümör boyutu	Kc in <%50 si	Kc in >%50 si
Asit	Yok	Var
Albumin (g/dl)	>3	<3
Bilirubin (mg/dl) ,	<3	>3

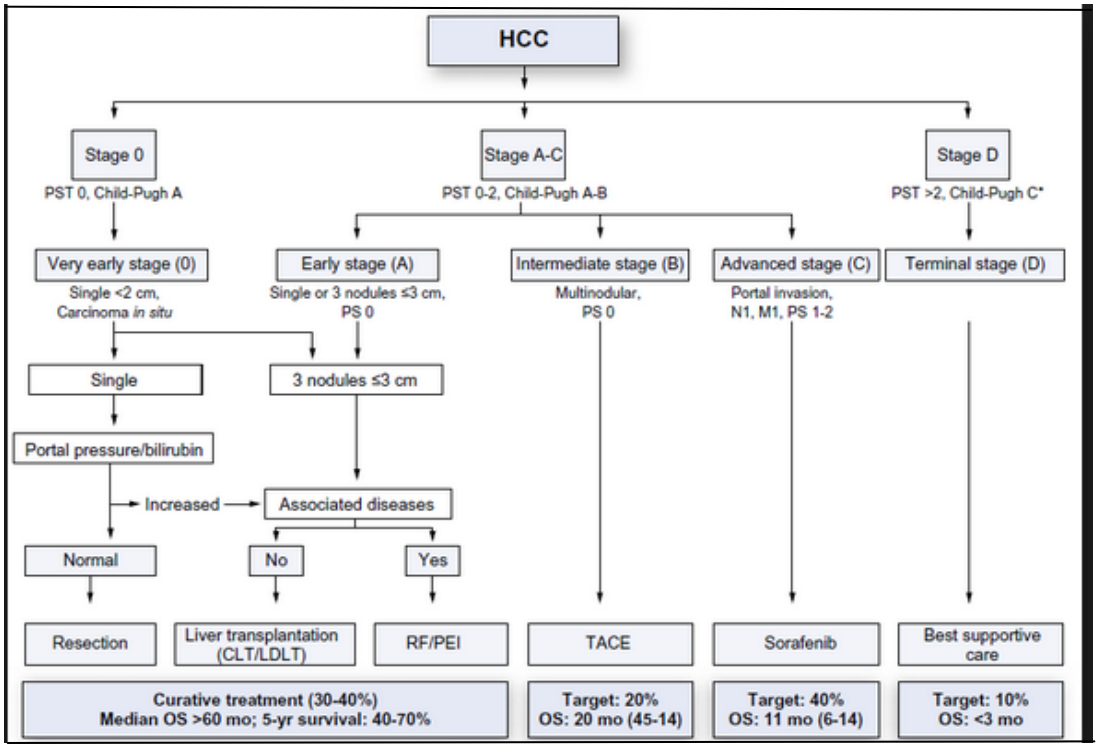
Okuda stage I: 0 puan, Okuda stage II: 1 veya 2 puan, Okuda stage III: 3 veya 4 puan.

Tablo 2.4 HCC için BCLC evreleme sistemi -1

		Tümörün durumu		
BCLC evresi	PST	Tümörün evresi	Okuda evresi	Kc fonksiyon durumu
Evre A: erken HSK	0			
A1	0	Tek	I	Portal HT yok normal bililirubin
A2	0	Tek	I	Portal HT normal bililirubin
A3	0	Tek	I	Portal HT anormal bililirubin
A4	0	3 Tümör<3cm	I-II	Child-Pugh A-B
Evre B: orta HSK	0	Geniş Multi nodüler	I-II	Child-Pugh A-B
Evre C: ileri HSK	1-2*	Vasküler invazyon Ekstrahepatik yayılım*	I-II	Child-Pugh A-B
Evre D: son dönem HSK	3-4+	Herhangi biri		Child-Pugh C

Evre A ve B: tüm kriterler sağlanmalıdır.
Evre C: en az bir kriter; *PST 1–2 veya vasküler invazyon/ ekstrahepatik yayılım.
Evre D: en az bir kriter; +PST 3–4 veya Okuda evre III/Child-Pugh C.
*Doğu Koperatif Onkoloji Grubunun performans skalası baz alınarak değerlendirildi 0: asemptomatik, 1: semptomatik ve tamamen ambulatuar, 2: semptomatik ve günün <% 50'sinde yatağa bağımlı, 3: semptomatik ve günün >% 50'sinde yatağa bağımlı, 4: tamamen yatağa bağımlı.

Tablo 2.5 HCC için BCLC evreleme sistemi-2



2.6. Hepatosellüler Karsinomada Tedavi

HCC çoğunlukla siroz zemininde gelişen agresif bir tümördür. Hastanın karaciğer rezervleri sıklıkla tedavi seçeneklerini belirlemektedir. Tedavi seçenekleri: cerrahi tedaviler (örneğin rezeksiyon, karaciğer nakli) ve cerrahi olmayan tedaviler (örneğin: radyofrekans ablasyonu (RFA) ve diğer termal ablasyon yöntemleri; perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), kriyoablasyon, transarteryal kemoembolizasyon (TAKE); radyoterapi (RT), radyoembolizasyon ve sistemik tedaviler) olmak üzere iki gruba ayrılır (91). Klinik olarak hastalar hastalık evresine göre gruplandırılır ve her evre için endikasyonu olan bir tedavi yöntemi bulunur (92).

HCC lezyonu tespit edilen hastaların çoğunda altta yatan siroz mevcuttur. Hepatit B ve/veya hepatit C virüsü ile enfeksiyon yaygındır. Ayrıca tedavilerin karaciğer yetmezliği gibi komplike ve ağır yan etkileri bulunmaktadır. Bu sebeple HCC tespit edilen hastalar multidisipliner olarak değerlendirilmelidir. HCC hastalığının karmaşık yapısı ve olası tedavi seçeneklerinin çok sayıda olması nedeniyle HCC hastaları multidisipliner yaklaşımla hepatoloji, patoloji, radyoloji, cerrahi ve onkoloji uzmanından oluşan bir ekip tarafından takip edilmelidir (85).

Daha eski tarihlerde HCC tanısı hemen her zaman hastalık ileri aşamada olup, karaciğer fonksiyonlarında azalma olduğunda konulabiliyordu. Hastalık ilerlediğinde hiçbir tedavi şansı olmuyor, uygulanan tedaviler ile hasta sağkalımlarında artış gözlenemiyordu. Ayrıca cerrahi rezeksiyonun ve sistemik kemoterapi tedavilerinin morbiditesi oldukça yüksekti. Günümüzde çoğu hastaya kanser semptomları gelişmeden önce; karaciğer fonksiyonları korunmuş aşamada iken HCC tanısı konulabilmektedir. Ayrıca; sağkalımda artışa yol açan bazı yeni tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir (3). Tedavilerden en iyi sonucun alınabilmesi için hastaların çok

dikkatli seçilmesi ve tedavinin profesyonel bir ekip tarafından uygulanması gerekmektedir.

Karaciğer nakli için ABD ve Avrupa'da daha kolay organ bulunabilirken dünyanın diğer bazı kesimlerinde karaciğer nakli ya yapılamamakta ya da çok sınırlı sayıda yapılabilmektedir. Karaciğer nakli tek HCC odağı olan, dekompanse sirozu olan hastalarda ve erken multifokal hastalığı (3cm'den küçük üç lezyona kadar) (85) olan hastalara uygulanması en iyi seçenektir (3). Fakat tek nodülü olan ve kompanse sirozu olan hastalarda en iyi tedavi seçeneği konusunda hala belirsizlik vardır (93).

HCC lezyonunda tam yanıt oranları yüksek olan; potansiyel olarak kür şansı taşıyan tedaviler; cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve perkütan ablasyondur (3). Küratif olmayan tedaviler arasında sağkalımı pozitif olarak etkileyen tek tedavi transarteeryal kemoembolizasyondur (TAKE) (17). Kemoterapi olmadan arteryal embolizasyonun (94) internal radyasyon ile bir miktar antitümör aktivitesi olsa da sağkalımı artırmak üzere bir faydasının olduklarına dair kesin kanıt yoktur (95).

Son olarak tamoksifen (17), anti-androjenler (96) veya oktreotid (97) gibi ilaçlar tamamen faydasızdır.

2.6.1.Cerrahi Rezeksiyon

Sirotik olmayan HCC hastalarında tedavi seçeneği rezeksiyondur. Batı ülkelerinde bu grup hastalar bütün HCC hastalarının %5'ini; Asya ülkelerinde ise %40'ını oluştururlar. Bu hasta grubunun geniş çaplı rezeksiyonları tolere edebilecek kadar karaciğer rezervleri vardır. Sirotik olan rezeksiyon adaylarında post-operatif karaciğer yetmezliği riski bulunduğu için hastalar dikkatli seçilmelidir. İki dekat önce, rezeksiyon sonrası uzun dönem sağkalım oranları çok düşüktü. Günümüzde rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağkalım %50'ye ulaşmıştır (93). Sağkalım sürelerindeki

bu artışın temelinde birkaç majör ilerleme yatmaktadır: HCC hastalarına asemptomatik evrede tanı konulabilmesi; hastaların daha doğru şekilde evrelenmesi; karaciğer fonksiyonlarının daha doğru ölçülebilmesi. Bu ilerleme sonucu; rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği nedeniyle eksitus olma riski yüksek olan hastalar tedavi öncesinde elenmekte; fayda görme şansı yüksek olan hastalar daha doğru seçilebilmektedir (98).

Uzun yıllar boyunca rezeksiyon adaylarının seçiminde Child-Pugh sınıflandırması kullanılmıştır. Fakat Child-Pugh sınıflandırmasının progresif öngörü değerinin kısıtlı ve tutarsız olduğu bilinen bir gerçektir (98).

Avrupa ülkelerinde ve Amerika birleşik devletlerinde tümör rezeksiyonu kararında portal hipertansiyon varlığı en önemli kriterdir. Klinik olarak portal hipertansiyon bulguları yoksa (veya portal ven kateteterizasyonu ile portal ven hepatik ven basınç gradyenti 10 mmHg'dan düşük ise) rezeksiyon sonrası iyi sonuçlar alınabilmektedir. Bu gruptaki hastalar rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği göstermezler ve 5 yıllık sağkalımları %70'den fazla olabilmektedir (99, 100).

Portal hipertansiyon bulguları olan hastalarda çoğunlukla asit şeklinde olmak üzere postoperatif dekompansasyon bulguları sıklıkla izlenir. Bu grup hastalarda 5 yıllık sağkalım %50'den az olmaktadır (100).

Portal hipertansiyon ve bilirübin yüksekliği olan hasta grubunda Child- Pugh evresinden bağımsız olarak 5 yıllık sağkalım %30dan azdır (101).

Bu bilgilere dayanılarak; rezeksiyon kararı için portal basıncın ölçülmesinin anahtar rol oynadığı görülmektedir. Endoskopide özefagus varislerinin izlenmesi; diüretik tedavi ile kontrol edilebilen asitin varlığı ciddi portal hipertansiyon

göstergeleri olup portal ven kateterize edilmeden rezeksiyon tedavisinden dışlanabilirler. Platelet sayısının 100.000/mm3 den az olması ve eşlik eden belirgin splenomegali varlığında portal hipertansiyon düşünülmelidir (101, 102).

Segmenter anatominin daha iyi bilinmesi, kanama kontrolünün daha iyi yapılabilmesi ve intra-operatif ultrasonografinin kullanılmasıyla rezeksiyon işlemi daha güvenli yapılabilir hale gelmiştir. İntra-operatif ultrasonografi kullanarak cerrahi sınırlar tayin edilmeli ve pre-operatif görüntüleme yöntemleri ile mukayese edilmelidir (103). Tek lobu tutan tümörü olan nonsirotik hastalarda veya Child A sirozu olan hastalarda parsiyel hepatektomi (lobektomi) yapılması planlanmalıdır. Bu operasyonda en az 1 cm'lik cerrahi sınır sağlanmalıdır. Bu ameliyat %5'in altında mortaliteyle güvenle yapılabilmektedir (104).Rezeksiyon sonrası karaciğer fonksiyonları geçici olarak bozulabilir veya karaciğer yetersizliği oluşabilir. İntra-operatif masif kanama nedeniyle masif kan transfüzyonu gerekebilir. İntraoperatif masif kanama ve post-operatif gelişen septik komplikasyonlar başlıca mortalite nedenlerini oluşturur. Plevral efüzyon, asit, yara enfeksiyonu, biliyer fistüller ve karaciğer yetersizliği sık görülen komplikasyonlardır (105, 106).

Ameliyat sonrası geride kalacak olan karaciğer dokusunun volümü ve durumu pre-operatif dönemde belirlenmelidir. Sirozu olmayan hastalarda rezeksiyon sonrası karaciğer volümünün %25'i, sirozu olan hastalarda ise karaciğer volümünün %50'si kalacak şekilde rezeksiyon planlanmalıdır. Bunun altındaki oranlarda karaciğer yetersizliği gelişme riski yüksektir (105, 106).

Rezeksiyon sonrası nüks genellikle işlem sonrası takip eden 3 yıl içerisinde oluşmaktadır. İlk yıl için hastaların %12'sinde, üçüncü yıl için hastaların %60'ında,

beşinci yıl için ise hastaların %70'inde nüks görülmektedir (107). Mikrovasküler invazyon, kötü diferansiyasyonlu tümör, bilober tutulum, bölgesel lenf nodu tutulumu, satellit nodüller, yüksek alfa fetoprotein düzeyi, siroz varlığı nüks açısından risk faktörleridir (Tablo 2.7). Beş cm'nin üzerindeki tümörlerde vasküler invazyon görülme sıklığı yüksektir (108).

Rezeksiyon sonrası nüks oranının HCV'li hastalarda HBV'li hastalara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (109). Nüks; hastaların %50'sinde multifokaldir. Hastaların %15'ine nüks; akciğer, kemik, adrenal bez gibi organlara uzak metastazlarla birlikte görülür (110). Nüks HCC'lı hastalarda tedavi seçimi çok önemli olup multidisipliner yaklaşım gerektirmektedir. Altta yatan siroz hastalığı ve vasküler invazyonu olmayan soliter tümörü olan genç HCC' lı hastalar ilk rezeksiyon sonrası 10 yılın üzerinde sağ kalıma sahiptir (111). Seçilmiş nüks HCC'lı hastalarda tekrar rezeksiyon yapılması en etkili tedavi olarak düşünülmelidir. Bu hastalarda tekrar rezeksiyon işlemi birçok çalışmada faydalı bulunmuştur (112).

Tablo 2.6. HCC'li hastalarda rezeksiyon sonrası nüksü arttıran faktörler
✓ Birden fazla nodülün bulunması ✓ Tümörün 5cm'den büyük olması ✓ Az diferansiye HCC ✓ Venöz invazyon ✓ İnfiltratif yayılım ✓ Satellit nodüller ✓ Yetersiz cerrahi sınır ✓ İntraoperatif kan transfüzyonu ✓ Tümörün kapsülsüz olması ✓ İntrahepatik metastaz ✓ Siroz varlığı ✓ Yüksek alfa-fetoprotein seviyesi

AASLD Önerileri

11.Tek lezyonu olan hastalarda cerrahi rezeksiyon önerilir. Hastaların sirotik olmaması veya sirozu olsa bile hala iyi korunmuş karaciğer fonksiyonlarının olması, normal bilirübin ve hepatik venöz basınç gradyenti <10 mmHg olma şartı aranmalıdır (Kanıt düzeyi 2).

12. Rezeksiyon öncesi ve sonrası adjuvan tedavi önerilmez (Kanıt düzeyi 2).

2.6.2. Karaciğer Transplantasyonu

Karaciğer transplantasyonu; cerrahi rezeksiyon yapılamayan, karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozuk olan hastalarda uygulanan bir yöntemdir. Bazı yazarlar rezeksiyon sonrası nüksle gelen hastalarda tranplantasyon yapılmasını savunurken bazıları ise rezeksiyon yerine transplantasyon yapılmasını savunmuşlardır. Bu tedavi sonrasında sirotik karaciğer çıkarıldığını için yeni tümör gelişimi engellenmekte ve karaciğer fonksiyonları geri dönmektedir. Fakat donör yetersizliği transplantasyon yapılmasını sınırlamaktadır (85).

HCC hastalarının çoğunlukla tedavi şansları kısıtlıdır ve hayat beklentileri oldukça kısadır. Karaciğer nakli için HCC hastalarında seçim kriterlerinin çok katı olmasının rasyoneli bu gerçeğe dayanmaktadır (113). Karaciğer nakli sonrası; patolojik inceleme ile HCC odağı saptanan; işlem öncesi görüntüleme yöntemleri ile tespit edilemeyecek kadar küçük tümörleri olan hastalarda; soliter ve 5cm'den küçük tümörleri olan hastalarda nakil sonrası sonuçlar mükemmel olmaktadır (113).

HCC tedavisinde transplantasyon yapılan ilk hasta gruplarında %50' ler civarında nüks ve %40'ın altında 5 yıllık sağ kalım oranları görülmüş olup iyi sonuçlar elde edilememiştir. İleri evre hastalara yapılan transplantasyon sonrası görülen kötü sonuçlar nedeniyle uygun hastaların seçilmesi amacıyla bazı kriterler ortaya atılmıştır. Hasta seçiminde günümüzde sıklıkla Milan kriterleri kullanılmaktadır. Tek tümörün 5cm'den küçük olması, multipl tümörlerde ise sayının 3'ten fazla olmaması ve her bir tümör çapının 3cm'den küçük olması, majör damar invazyonu ve metastaz olmaması karaciğer transplantasyonunun prognozunu iyi yönde etkiler (85). Bu kriterlere uyan hastalarda yapılan karaciğer transplantasyonu rezeksiyon ile mukayese edildiğinde daha iyi sonuçlar elde edilmiştir (85, 114, 115).

Fransa(116), İtalya(85), İspanya(117) ve Almanya(118) tecrübeleri göstermiştir ki 5 cm'den küçük soliter nodülü olan veya 3 cm'den küçük 3 nodülü olan hastalarda transplantasyon sonrası mükemmel sonuçlar alınmaktadır. Tarif edilen bu kriter Mazzaferrol ve ark. yaptığı bir çalışmadan sonra (85) Milano kriteri olarak bilinmektedir. Bu erken evre hastalıkta 5 yıllık sağkalım %70'i geçmektedir ve pratikte erken evre HCC için karaciğer naklinin açık bir endikasyonunu oluşturmaktadır (85).

Tümör rezeksiyonu veya transplantasyon sonrası nüks, HCC'li hastalarda ana ölüm nedenidir (115, 119). Uzun bekleme süreleri nedeniyle hastalarda transplantasyon gecikebilmekte ve sonuçta tümör daha ileri evreye ulaşabilmektedir. Bu yüzden bazı merkezlerde bu kriterlerin ötesine geçilmektedir Örneğin UCSF kriterleri tek tümör boyutu ≤6,5 cm ve ≤ 3 tümörün varlığı durumunda en büyük boyutu ≤4,5 cm ve toplam tümör yükü ≤8 cm olan hastaları kapsamaktadır (120). Yapılan bir diğer çalışmada ise HCC'da karaciğer transplantasyonu için, tümör boyutundan ve sayısından bağımsız olarak sadece majör damar invazyonu ve ekstrahepatik yayılım olmaması esas alınmıştır (121). Haberal ve arkadaşları tarafından 2003 ile 2006 yılları arasında toplam 26 hastaya genişletilmiş bu kriterlerle (Tablo 2.8) karaciğer transplantasyonu yapılmıştır (122). Ortanca 16,5 ay takip süresince %100 sağ kalım oranına ulaşılmıştır (122).

Karaciğer nakli için kısıtlı organ kaynağı nedeniyle transplanttan maksimum faydayı görecek hastaları çok dikkatli seçmek gerekmektedir. Milan kriterleri nedeniyle dışlanan ancak karaciğer naklinden fayda görebilecek bir grup hasta bulunmaktadır (123-125). Ancak Milan kriterlerini genişletmek için günümüzde yeterli veri mevcut değildir. Şu anda kullanılan kriterler görüntüleme yöntemlerinin günümüzdeki kadar doğru olmadığı dönemde geliştirilmiş olup o dönem için

anlaşılabilir bir şeydir (117, 126, 127). Çoğu ülkedeki nakil bekleme listesindeki hastalar HCC lezyonunda ilerleme olup kriter dışına çıkmasına sebep olacak kadar uzun süre beklemek zorunda kalmaktadır. Karaciğer nakli grubundan dışlanan hastalarda 5 yıllık sağkalım ise en fazla %50 civarında olmaktadır (123, 125, 128-130).

Ekstrahepatik yayılımı olmayan hastalarda rekürrens riskini en çok arttıran bulgu damarların makro veya mikroinvazyonu olup (118, 131) tümör boyutu ve sayısı arttıkça damar invazyonu riski de artmaktadır (132).

Karaciğer nakli bekleme listesinden ekstrahepatik yayılım oluşması, vasküler invazyon gelişmesi gibi nedenlerle dışlanan hastaların oranının 12 aylık bekleme sürecinde %25 kadar olduğu saptanmıştır (133). Eğer Milan kriteri daha ileri evredeki hastaları da içerecek şekilde genişletilirse bekleme listeleri uzayarak nakil şansı varken bu şansını kaybeden hastaların sayısı artacaktır. Toplam sağkalım oranları kriterin genişletilmesine bağlı olarak beklenenin aksine azalabilir. Barcelona ve San Francisco çalışmalarında; nakil listesinden ilerlemiş hastalık nedeniyle ayrılanların oranı %25'e ulaştığında HCC tedavisinde karaciğer nakli ile toplam sağkalımın %60 oranında azalacağı hesaplanmıştır (primer olarak nakil yapılabilen hastalara göre) (101, 133). Mount Sinai verilerine göre kriter genişletilirse bu durumda liste uzadığı için listeden %50 oranında ayrılma olacağı ve sağkalım oranlarının çok daha fazla kötüleşeceği öngörülmektedir (134). Ayrıca birçok hasta, genişletilmiş kriterler nedeniyle nakil bekleme listesinde ileri aşamalara ulaşıncaya kadar daha uzun süre kalacaktır (134).

Tranplantasyon listesinde olan HCC' li hastalara MELD skorlaması yapılırken eski kılavuzlarda ek puanlar verilmesi önerilmiştir. Soliter nodül <2 cm

için 24 puan, soliter nodül 2-5 cm ve 3 nodül her biri<3 cm için 29 puan verildiği görüldü. Ayrıca HCC tanısı ile takip edilip öncelik verilen, karaciğer nakli yapılan hastaların patolojik incelemeler sonrası beşte birinde HCC bulunmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenlerle HCC hastalarına verilen puanlar sonraki kılavuzlarda azaltıldı. 2011 yılında yayınlanan AASLD kılavuzunda tek nodül <2cm için ek puan verilmezken, tek nodül 2-5 cm arası ya da 3 nodüle kadar ≤3 cm için ise 22 puan eklenmesi önerildi. Ek olarak bekleme süresindeki her 3 ay için %10 puan artışına karar verildi. Yeni puanlama ile ilgili sonuçlar bilinmiyor (65).

Birçok çalışma grubu nakil bekleme listesinde uzun süre bekleyeceği tahmin edilen hastaların tümör yükünü azaltmak ve tümörün ilerleyişini geciktirmek için TAKE uygulamaktadır (135). Ancak bu yaklaşımın; dekompanse hastalığı olan kişilerde karaciğer rezervini azaltarak eksitus riski taşıdığı bilinen bir gerçektir. Bundan dolayı nakil bekleyen bütün hastalara uygulanması tavsiye edilemez. Küçük tümörü olan hastalara ablasyon tedavileri (perkütan alkol enjeksiyonu, radyofrekans veya diğer tekniklerle) yapılmasının nakil listesinde bekleme süresi 6 aydan uzun olacağı tahmin ediliyorsa istatiksel olarak maliyet-etkin olduğu gösterilmiştir (136). Bu yaklaşımda temel risk tanısal biyopsi sonrası da görülebilen tümör ponksiyonuna bağlı ekilme olasılığıdır. Bu risk kötü diferansiye ve çevresinde sağlıklı karaciğer dokusu bulunmayan periferal yerleşimli tümörlerde daha fazladır (137, 138).

İleri evre tümörlerde karaciğer transplantasyonu sonrası nüks kaçınılmaz olmasına rağmen, erken evre HCC' li hastalarda sağkalım süresi benign karaciğer hastalıklarında yapılan transplantasyonla yaklaşık olarak aynıdır. Canlı donör transplantasyonunda donör mortalite oranı ise % 0,3- 0,5 arasındadır (139-141).

Son yıllarda yapılan çalışmaların sonuçlarına göre HCC'li hastalarda transplantasyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %58- 81 arasında değişmektedir. Ringe ve arkadaşları sirozu olan HCC'li hastalarda yaptıkları rezeksiyon ve transplantasyon sonrası sağ kalımı mukayese etmişler ve rezeksiyon sonrası %26, transplantasyon sonrası ise %69 oranında 5 yıllık sağ kalım oranı tespit etmişlerdir (142). Milan kritelerini taşıyan HCC' li hastalarda, rezeksiyon ve transplantasyon sonuçlarını karşılaştıran 2007'de yayınlanan bir çalışmada ise 5 yıllık sağ kalım oranları, rezeksiyon sonrası %68, transplantasyon sonrası ise %81 olarak bildirilmiştir (115).

Hangi hastaya transplantasyon veya rezeksiyon yapılacağı hala tartışılmaktadır. Bu konuda deneyimli merkezlere göre sirozu olmayan, tümörü rezektabl olan hastalarda rezeksiyon ön planda düşünülmelidir. Fakat rezeksiyon sonrası nüksle gelen ve konvansiyonel yöntemlerle tedavi edilemeyen hastalarda karaciğer transplantasyonu planlanmalıdır (139, 143). Eğer bozulmuş karaciğer fonksiyonları nedeniyle rezeksiyon yapılması mümkün değilse bu hastalarda transplantasyon düşünülmelidir (144).

Tablo 2.7. Hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterler
1.Karaciğer rezeksiyonuna uygun olmayan 2.Makrovasküler invazyon saptanmayan 3.Ekstrahepatik (abdominal organlarda, çevresel lenf nodlarında, akciğer ve kemik) Metastazı olmayan vakalarda, tümörün boyutundan ve sayısından bağımsız olarak 4.Tümör hücresi içeren asiti olmayan hastalarda

AASLD Önerileri

13. Milan kriterlerine göre soliter tümör < 5cm veya 3 nodüle kadar en büyüğü 3cm olmak üzere olan HCC'da karaciğer transplantasyonu efektif seçenektir (Kanıt düzeyi 2). Kadavra transplantasyon listesindeki HCC' li hastaların bekleme sürelerinin uzun olacağı bekleniyorsa, tümörün progrese olma riski yüksek olacağından ve transplantasyona alınma kriterlerini aşabileceğinden dolayı HCC 'lı hastalara canlıdan karaciğer transplantasyonu önerilir (Kanıt düzeyi 2).

14. Standart Milan kriterlerinin ötesinde karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterler kullanma ile ilgili bir öneri yoktur (Kanıt düzeyi 3).

15. HCC' li hastalarda transplantasyon bekleme süresi 6 ayı aşacaksa operasyon öncesi tedavi verilmesi göz önünde bulundurulmalıdır
(Kanıt düzeyi 3).

2.6.3. Perkütan Ablasyon Tedavileri

Erken evre HCC olup, rezeksiyon veya karaciğer nakli için uygun olmayan hasta grubunda en iyi seçenek tedavi perkütan ablasyondur. Japonyada bazı merkezlerde, HCC tespit edilen bütün hastalara ilk tedavi olarak perkütan ablasyon önerilmektedir (145). Lokal ablasyon tedavisini cerrahi rezeksiyon ile karşılaştıran randomize kontrollü bir çalışma mevcut değildir. Tümör hücreleri kimyasalların enjeksiyonu ile (etanol, asetik asit, salin) veya ısı modifikasyonu ile (radyofrekans, mikrodalga, lazer, kriyoterapi) yıkıma uğratılabilir. Tedaviden bir ay sonra yapılan dinamik BT incelemesi ile tedavinin etkinliği değerlendirilir (7). Tümörde kontrast madde ile boyanma olmaması nekrozu ve dolayısıyla başarılı tedaviyi gösterir. Kontrastlanmanın devam etmesi ise ablasyon tedavisinin başarısız olduğunu gösterir (146).

Ablasyon sonrası rekürrens oranı rezeksiyondaki kadar yüksektir. Rekürrensler ablasyon alanına girmeyen tümöre yakın mikro satellit lezyonlardan kaynaklanabilmektedir. Bu işlemler perkütan yapıldığı gibi laparotomi veya laparoskopi ile de yapılabilir (147-150). Perkütan ablasyonlar genellikle USG kılavuzluğunda yapılır (146).

Perkütan alkol enjeksiyonu: En iyi bilinen ve en çok çalışılan yaklaşımdır (146). Ucuz, uygulaması kolay ve güvenli bir işlemdir. Etanol enjeksiyonu sonrası nekroz oranı 2 cm'den küçük olan lezyonlarda %90-100 arasındadır. 2 -3 cm arasındaki lezyonlarda nekroz oranı %70'e düşmektedir. 3-5 cm arasındaki lezyonlarda ise nekroz oranı %50 olmaktadır (151). Uzun dönem çalışmalar göstermiştir ki Child-Pugh evresi A olan ve yüksek tümör nekrozu olan hastalarda 5 yıllık sağkalım

%50'dir (146, 152, 153). Optimal cerrahi profili olmayan hastalardaki rezeksiyon sonuçları ile karşılaştırıldığında bu sonuçların oldukça iyi olduğu görülür (152).

Radyofrekans ablasyon (RFA): Alkol enjeksiyonuna bir alternatiftir. Perkütan, laparotomi ve laparoskopi ile uygulanabilir. Etanole göre daha az seansta, daha büyük tümör hacmine ablasyon uygulanabilmektedir. Tek veya multipl elektrotları olan değişik sistemler vardır. Elektrotun lezyona yerleştirilmesi sonrası ısı elektrot komşuluğunda yüksek düzeye çıkartılarak tümörün geniş bir alanında nekroz oluşturur. 2 cm'den küçük tümörlerde RFA etkinliği etanol enjeksiyonu ile benzer olsa da tedavi için daha az sayıda seans yeterli olmaktadır (154, 155). 2cm'den büyük lezyonlarda ise RFA, etanolden daha başarılı bulunmuştur (154-156). RFA hastalığın lokal kontrolünde başarılıdır ve sağkalım sürelerinde uzamaya yol açar (154-157). Bunlara rağmen RFA çok pahalı bir işlem olup hastaların yaklaşık %10'nunda plevral efüzyon, peritona kanama gibi yan etkiler gelişmektedir. Prosedüre bağlı mortalite %0 ile %0,3 arasındadır (138, 158, 159). Peritona ekilme riski; özellikle subkapsüler yerleşimli, kötü diferansiye tümörlerde daha fazla olduğu için (137, 138). RFA bu tip lezyonlara uygulanmamalıdır.

Diğer non-invazif termal ablasyon yöntemi MR-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU)'dur. Bu yöntemle ilgili günümüzde az tecrübelerimiz olmakla birlikte, klinik etkinliğinin yakın dönemde ispatlanacağı ve trans arteriyel girişimlerle kombine kullanılabileceği düşünülmektedir (147).

AASLD Önerileri

16. Rezeksiyon yapılamayan hastalarda lokal ablasyon etkili ve güvenli bir tedavidir, aynı zamanda transplantasyona köprü olarak da kullanılabilir (Kanıt düzeyi 2).

17.Alkol enjeksiyonu ve radyofrekans <2cm tümörlerde eşit etkinliğe sahiptir. Fakat radyofrekans ablasyonun tüm tümör boyutlarında nekrotik etkisinin daha fazla olduğu önceden tahmin edilebilir ve ek olarak daha büyük tümörlerde etkinliği alkol enjeksiyonundan açıkça daha üstündür (Kanıt düzeyi 1).

2.6.4. Transarteryel Embolizasyon Ve Kemoembolizasyon

HCC hastalarına uygulanan tedavi yöntemlerinin nihai amacı beklenen hayat süresini arttırmaktır. Bir tedavi metodunun bunu başardığını göstermenin tek yolu önceki tedavi metodu ile ya da tedavisiz takip ile karşılaştıran randomize kontrollü çalışma yapmaktır. HCC'nın küratif olmayan palyatif tedavisinde çok kısıtlı sayıda randomize kontrollü çalışma mevcuttur. Palyatif tedavilerden yalnızca TAKE' nin sağkalıma pozitif etkisi olduğu görülmüştür. Efektif bir tedavi uygulanamıyorsa hastaya gereksiz acı yaşatılmamalı ve hayat kalitesi yükseltilmeye çalışılmalıdır (17).

HCC lezyonu büyüdükçe neo-anjiogenez aktivitesi ile vaskülarizasyonu portal venden hepatik artere kaymaktadır (160). Çok erken aşamalarda tümör çok vasküler değildir; kan ihtiyacı portal venden karşılanır. Tümör büyüdükçe kan akımı giderek artan oranda hepatik arterden sağlanır. Hatta iyi differansiye HCC

lezyonlarında bile kan akımı hepatik arterden sağlanmaktadır. Bu karakteristik özellik tümörün tipik radyolojik görünümüne neden olmaktadır. Arteryal obstrüksiyonun etkin bir tedavi seçeneği olmasının rasyonel temeli lezyonun kanlanmasındaki bu özelliktir (160).

Transarteriyel embolizasyon (TAE) ve kemoembolizasyon (TAKE) yöntemleri, rezeksiyona uygun olmayan ve perkütan tedaviler yapılamayan hastalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sadece embolizasyon ilaçları kullanılabileceği gibi (embolizasyon), selektif intraarteriyel kemoterapi (lipiodol+doxorubicin, mitomisin) sonrası embolizasyon (kemoembolizasyon) şeklinde de uygulanabilir (88, 147).

Akut arteryal tıkanma iskemik tümör nekrozuna yol açar ve tedavi sonrası objektif cevap oranları yüksektir. Hepatik arter obstrüksiyonu anjiografik prosedürle yapılır ve transarteryal veya transkateter embolizasyon (TAE) olarak bilinir. TAE hemen öncesinde arter içine sıklıkla lipiodol ile süspanse edilmiş kemoteröpatik verilir ve bu işleme transarteryal kemoembolizasyon (TAKE) denir. Hepatik arter obstrüksiyonu birkaç farklı ajanın enjeksiyonu ile yapılabilir. Gelfoam 1mm3 preparatlar şeklinde hazırlanmış ve yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Buna ek olarak polivinil alkol, alkol, mikrosferler, metalik koiller ve hatta otolog kan pıhtıları embolizasyon için kullanılmaktadır (161).

Bu prosedürde kateter hepatik artere kadar ulaştırılır ve sonra embolizasyon işlemi lober ve segmental dallara olabildiğince selektif olarak; çevre tümöral olmayan karaciğer dokusuna en az hasarı verecek şekilde kullanılır. Her iki karaciğer lobunu tutmuş multifokal HCC durumunda toplam hepatik arter akımı obstrükte edilebilir. Ancak karaciğer yetmezliği riski yüksektir (161).

TAKE'nin ana kontrendikasyonları portal kan akımının olmamasıdır (portal ven trombüsü, portosistemik anastomoz). Lobar veya segmental portal ven trombüsü olan hastalar TAKE için uygun aday değildirler. Çünkü bu durumda tümör nekrozu sırasında sağlam olan karaciğer parankimi de kan akımının kesilmesine bağlı nekroza gider. Bu durumda tedaviye bağlı karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm riski artar. İleri evre karaciğer hastalığı olan hastalar (Child-Pugh evre B veya C) ve/veya son dönem kanserin klinik semptomları varlığında TAKE uygulanmamalıdır. Çünkü karaciğer yetmezliği ve ölüm riski çok yüksektir (162).

Ana portal vende trombüsü olan ve portal veni tıkalı olan hastalar TAKE için uygun adaylar değildir. Çünkü bu hastalarda karaciğerin iskemik nekroz riski çok yüksek olup işlem sonrası karaciğer yetmezliği ve ölüm oranları çok yüksektir. Ayrıca makrovasküler invazyonu olan hastalarda prognoz, yapılan tedaviden bağımsız olarak zaten kötüdür (163).

TAKE genel olarak şu üç durumda kullanılmaktadır:

1. Lokal ablasyon uygulanamayan un-rezektabl geniş HCC lezyonları olan hastalar
2. Rezeksiyon işleminden önce tümör yükünü azaltmak için
3. Karaciğer nakli bekleyen hastalarda tümör ilerlemesini yavaşlatmak için.

TAKE uygulanması için en iyi aday olan hastalar: vasküler invazyonu olmayan, karaciğer dışında tümöral yayılımı olmayan, un-rezektabl lezyonu olan; karaciğer fonksiyonları korunmuş (örneğin Child-Pugh A veya B siroz) olan hastalardır (163).

TAKE için kesin <u>kontrendikasyon:</u> (163)

1. Ana portal vende trombüs olması ve portal ven obstrüksiyonu
2. Ensefalopati
3. Bilier tıkanıklık
4. Child –Pugh evre C siroz varlığı

AASLD Önerileri

18. Cerrahi uygulanamayan hastalarda vasküler invazyon ile ekstrahepatik yayılımın olmaması durumunda büyük veya multifokal HCC'li hastalarda TAKE ilk seçenek non-küratif olarak önerilir (Kanıt düzeyi 1).

2.6.5. Radyasyon Tedavisi

Normal karaciğer dokusunun radyasyona toleransının kısıtlı olması nedeniyle eksternal radyoterapi (RT) uygulanması intrahepatik malignansiler için uygun olmamaktadır. Bu sebeple alternatif olarak fokal RT uygulamak üzere radyoaktif izotoplar (örneğin iodin-131-işaretli lipiodol veya Yitrium-90 işaretli glass veya resin mikrosferleri) hepatik arter yoluyla selektif olarak tümöre ulaştırılabilir (164). HCC tedavisinde radyasyon tedavisinin yeri minimaldir. Bu tedavilerin yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (64, 147, 165, 166).

AASLD Önerileri

19. Yitrium 90 ile radyoembolizasyonun tümör nekrozunu güvenli bir şekilde indüklediği gösterilmiştir. Fakat yaşam süresi üzerine etkisini gösteren çalışma yoktur. Bundan dolayı klinik değeri gösterilememiştir. İlerlemiş HCC' da klinik çalışmalar dışında standart tedavide kullanılması önerilmez (Kanıt düzeyi 2).

2.6.6. Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi performansı iyi olan hastalarda ekstrahepatik hastalık varlığında, cerrahi ya da lokal ablatif tedavilere uygun olmayan lokalize hastalıkta ve ana portal ven trombozu olan hastalarda endikedir. Ancak HCC hücreleri oldukça iyi diferansiyasyon gösteren hücreler olup, birçok ilaç için direnç mekanizmasına sahiplerdir. Özellikle multidrug resistans geni ve bu genin ürünü olan P-proteini sentezlenmesi ile HCC kemoterapiye dirençli hale gelmektedir. HCC' de sisplatin, doksorubisin, etoposit ve 5-Fluorourasil birçok kemoterapetik ilacın etkinliği araştırılmıştır. Bu ilaçlarla yanıt oranları %8-18 arasında değişmektedir (198). Bu ilaçların ikili kombinasyonlarıyla ya da interferonla yapılan kombine tedavilerde yanıt oranları tek ilaçlı rejimlerle benzer olarak bulunmuştur (198). Yakın zamanda 4'lü ilaç kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada sisplatin, rekombinant interferon-alfa, doksorubisin ve 5-fluorourasil (PIAF) kullanılmış ve %26'lık bir yanıt oranı elde edilmiştir. Yapılan faz 3 çalışmada bu kombinansyonun etkinliği doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (167). Ortanca sağ kalım PIAF uygulanan kolda 8,67 ay, doksorubisin alan kolda 6,83 ay ve yanıt oranları bu iki kolda sırasıyla %20,9 ve %10,5 olarak bulunmuştur. Ancak gerek ortanca sağkalımdaki gerekse yanıt oranları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PIAF alan kolda daha fazla 3ve 4. derece kemik iliği toksisitesi gözlenmiştir (167).

Karaciğer kanser hücrelerinin bir kısmında östrojen reseptörünün pozitif bulunması, geçmiş senelerde tamoksifen kullanımını gündeme getirmiştir. Ancak ilerleyen çalışmalarda sonuç alınamamıştır. Birçok tedavi şekli denenmiştir. Bunlardan oktreotit (168, 169) interferon (170) eksternal radyoterapi (171) ve antiandrojenik(96) tedavilerin hiçbirinin yaşam süresini uzattığı gösterilememiştir.

Yeni geliştirilen tirozin kinaz inhibitörleri birçok tümörde etkili bulunmaktadır. Bu yeni ajanlardan biri de sorafenibtir. Sorafenib, oral kullanılan multikinaz inhibitördür, Raf kinazı inhibe eder,VEGF2-3 ve PDGF reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder. Büyümeyi durdurucu etkisi vardır, apoptozu indükler, ayrıca anti apoptotik protein Mcl-1'i azaltır. Faz 3 plasebo kontrollü çalışmasında (Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol - SHARP) 602 ileri evre HCC, daha önce sistemik tedavi almamış, performans statüsü 0-2, Child A siroz olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalar iki kola ayrılmıştır, 299 hastaya sorafenib 400 mg, 2×1 oral yolla (n=299) verilmiş, plasebo kolunda 303 hasta (n=303) alınmış. Çalışmanın primer amacı gruplardaki toplam sağkalımı belirlemek, sekonder amacı ise progresyona kadar geçen süreyi tespit etmekmiş. Sonuçta sorafenib kolunda toplam sağkalım 46,3 hafta, plasebo kolunda 34,4 hafta olarak bulunmuş (p:0,00058). Progresyona kadar geçen süre sorafenib kolunda 24 hafta, plasebo kolunda 12,3 hafta olarak bulunmuştur (p:0,000007). Sorafenib henüz kısıtlı da olsa ileri evre HCC'de toplam sağkalım avantajı sağlayan ilk ajandır (199).

AASLD Önerileri

20. Sorafenib karaciğer fonksiyonları korunmuş hastalarda rezeksiyon, transplantasyon, ablasyon ve kemoembolizasyodan yararlanamamaları durumunda ilk seçenek tedavi olarak önerilir (Kanıt düzeyi 1).

21.Tamoksifen, antiandrojenler, oktreotid ve hepatik arter ligasyon/ embolizasyon önerilmez (Kanıt düzeyi 1).

22.Sistemik veya selektif intra-arteryal kemoterapi önerilmez ve standart tedavi olarak kullanılmamalıdır (Kanıt düzeyi 2).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı ve Genel Cerrahi Anabilim Dalına Ocak 2000 ve Aralık 2011 tarihlerinde gelen ve laboratuar, radyolojik ve patolojik bulguları ile AASLD rehberine göre Hepatosellüler karsinom tanısı konan hastaların alındığı retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya toplam 188 hasta alındı. Hastaların 145'ine karaciğer biyopsisi yapılarak diğer 43 tanesine ise radyolojik bulguları ve AFP değerlerine göre HCC tanısı konmuştur. Başka bir malign hastalığın olması dışlanma kriteri olarak kabul edildi. Hastaların verilerine hasta dosyaları, laboratuar sonuçları, patoloji ve radyoloji sonuçları incelenerek ulaşıldı.

Çalışmaya alınan HCC tanılı hastalarda sırasıyla şu özelliklere bakıldı:

1.Hastaların cinsiyeti, yaşı

2.HCC etiyolojisi

3.Child-Pugh skoru

4.Lezyon sayısı

5.Yapılan tedavi yöntemleri: Bu tedaviler; rezeksiyon, transplantasyon, RFA, PEI, TAKE, sistemik kemoterapi, semptomatik tedavi ve bunların kombinasyonundan oluşmaktaydı.

6.Portal ven trombüsü: Ana portal ven, sağ portal ven dalı ve sol portal ven dalında trombüs saptanması portal ven trombüsü olarak kabul edildi.

7.Makrovasküler invazyon: Ana portal ven, hepatik ven, vena cava inferior ve ana hepatik arterde invazyon makrovasküler invazyon olarak kabul edildi.

8. Metastaz olup olmadığı

9. Albümin, uluslararası normalleştirme oranı (INR), total bilirübin, alanin transferaz (ALT), kreatinin, serum alfa fetoprotein düzeyleri (AFP)

10.Hastaların takip süreleri: Hastaların tanıdan ölüm tarihine kadar olan süre veya tanıdan takip süresinin sonuna kadar olan süre alındı.

3.1. Karaciğer Rezeksiyonu ve Transplantasyon

Karaciğer rezeksiyonu kama rezeksiyon, segmentektomi veya lobektomi şeklinde yapılmıştır. Hastalara yapılan karaciğer transplantasyonunda hastanemizde Milan kriterleri kullanılmıştı. Tek tümörün 5cm'den küçük olması, multiple tümörlerde ise sayının 3'ten fazla olmaması ve her bir tümör çapının 3 cm'den küçük olması, majör damar invazyonu ve metastaz olmaması şeklinde tanımlanır. HCC'li hastalarımızda kadavradan veya canlıdan karaciğer transplantasyonu yapılmıştı.

3.2. Perkütan Alkol Ablasyon Tekniği

Standart steril şartlar altında lokal anestezi ile ultrason kılavuzluğunda 22 gauge chiba iğne kullanılarak lezyonların içerisine girilmiş ve HCC lezyonların içerisine 3-20 cc %99 etanol injeksiyonu yapılmıştır.

3.3. RFA Tekniği

RFA standart steril şartlar lokal anestezi ve iv sedasyon sonrası US veya CT kılavuzluğunda gerçekleştirilmiştir. Ablasyon işlemi 15- gauge, multielectrode RF probu (RITA Medical Systems, Mountain View, California, USA) ile gerçekleştirilmiştir. Prob, doku içerisine girdikten sonra maksimum 5 cm çapa kadar açılabilen 8 adet elektrottan oluşmaktaydı. Elektrodların distal 1cm'lik kısımları dışında tamamı yalıtkan ile kaplı ve uçlarında dokudaki ısıyı ve empedans takip ve kontrol etmeye yarayan termoreseptörleri bulunmaktaydı. Probun bağlı bulunduğu

RF jeneratörü 50 Watt gücünde ve 460 kHz frekansta alternatif akım üretme kapasitesine sahipti. RF iğnesi US veya CT kılavuzluğunda lezyon içerisinde uygun lokalizasyona yerleştirildikten sonra elektrodlar manuel açılarak RF jeneratörü ile prob arasındaki bağlantı kurulmuştur. Bu sırada elektrodların uçlarındaki termoreseptörler sayesinde dokulardaki ısı ve empedans yakından takip edilmiştir. Çapı 2,5cm'den küçük lezyonlarda elektrodlar 3cm çapa kadar, daha büyük lezyonlarda 5cm çapa kadar açıldı ve dokudaki ısı 90-100°C arasında olacak şekilde yaklaşık 10-16 dk tutulmuştur. İşlem sırasında oluşan ekojenik nitrojen gazları, nekrozun boyutları hakkında fikir verdi. Ablasyon işlemi, gerektiğinde, lezyonun boyutuna bağlı olarak, lezyonun farklı lokalizasyonlarında aynı seansta en fazla 3 kez olmak üzere tekrarlanmıştır. İşlem sonunda RF probu çıkarılırken parankimal trakta da ablasyon uygulanmıştır. Hastaların takibinde 1 ay sonra kontrol CT tetkiki istendi. Bu kontrolde yetersiz ablasyon mevcut ise rezidü lezyona yönelik ablasyon tekrarlanmıştır. Daha sonraki rutin kontroller 3 ayda bir yapılmıştır. Ancak klinik ve laboratuar bulguları şüpheli olan hastalarda kontrol süresi beklenmeden CT çekilip ablasyon tekrarlanmıştır. Takipte lokal rekürrens ve/veya yeni lezyon saptanması durumunda işlem tekrarlanmıştır.

3.4. Transarteryel Kemoembolizasyon Uygulaması

Standart steril şartlar altında sağ ana femoral arterden seldinger iğne ile girilmesini takiben guide wire proksimal abdominal aortaya ulaşıldıktan sonra 5F vasküler sheath yerleştirilmiştir. 5F pigtail kateter yardımıyla kontrast madde verildikten sonra abdominal aorta ve ana dalları görüntülenmiştir. Takiben 5F pigtail kateter 5F shepherd-hook kateter ile değiştirilip çölyak kök selektif kateterize edildikten sonra kontrast madde verilerek ana hepatik arter, sağ ve sol hepatik arter,

splenik arter, sol gastrik arter ve sol gastroduedonal artere ait görüntüler elde edilmiştir. Mikrokateterler ve guide wire aracılığı ile ana hepatik artere ulaşıldıktan sonra sağ ve sol hepatik arterler selektif olarak kateterize edilmiştir. Tümörün bulunduğu lokalizasyona ve beslendiği arter dalına göre ya ana hepatik artere veya sağ ve sol hepatik arter dallarına selektif kemoembolizan madde verilmiştir. Kemoembolizan olarak 50- 100 mg cisplatin, 50 mg epirubisin hidroklorür, 10 mg mitomisin c ve 10 cc lipiodol kullanılmıştır. Tüm hastalardan 1 ay sonra kontrol CT istenmiştir.

3.5. Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi grubunda 17 hastaya hastaya 5-florurasil (5FU) veya doksorubisin (adriamisin) ve 20 hastaya sorafenib verilmişti. Bu hastalardan 17 hasta kombine tedavi alan grupta yer alıyordu. İzole sistemik kemoterapi verilen 20 hasta mevcuttu, hastalardan 6 hastaya 5FU veya adriamisin ve 14 hastaya sorafenib verilmişti.

3.6. Semptomatik Tedavi

Bu grupta yukarıda sayılan tedavilerden hiçbiri verilmemişti.

3.7. İstatiksel Analiz

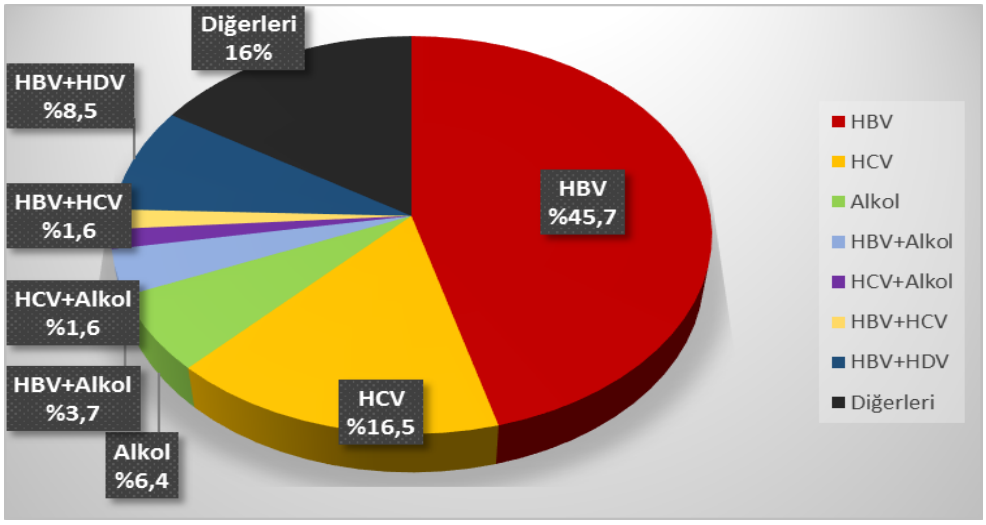
Verilen analizi SPSS for Windows 20.0 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama ± standart sapma veya ortanca (minimum- maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi.

Kategorik değişkenlere göre sağkalım oranları ve yaşam beklentisi arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik olup olmadığı Log- Rank testi kullanılarak Kaplan- Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. Her bir değişkene ilişkin 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları, beklenen yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. Sağkalım oranı üzerinde sürekli değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı etkilerinin olup olmadığı ise Tek Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Her bir değişkene ait hazard oranı ve % 95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalım üerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. $p<0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 188 hasta alınmıştı. Hastalarımızın yaş ortalaması 57,8±10,97 idi. Hastalarımızın 152 (%80,9)'si erkek 36 (%19,1)'sı kadın idi. Etiyolojilerine göre sınıflandırdığımızda %45,7'sini (n=86) HBV, %16,5'ini (n=31) HCV, %6,4'ünü (n=12) alkol, %3,7'sini (n=7) HBV+alkol, %1,6'sını (n=3), HCV+alkol , %1,6'sını (n=3) HBV+HCV, %8,5'ini (n=16) HBV+HDV oluşturuyordu. %16'sı (n=30) diğerleri şeklinde etiyolojisi belli olmayan grupta idi. Tedavi sonrası takibi olan, verilerine eksiksiz ulaşılan 147 hastanın üzerinden diğer dağılımlar verilmiştir. Tedavi sonrası takibi olan 147 hastanın ortanca (median) takip süresi 37,2 ay idi. En kısa takip edilen hastalar 1 ay takip edilmişti, 7 hasta mevcuttu; 3 tanesi semptomatik tedavi grubunda, 3 tanesi transplantasyon yapılan hasta grubunda, 1 tanesi de kemoterapi verilen hasta grubundaydı. En uzun takip edilen hasta ise 156 ay takip edilmişti ve transplantasyon yapılan grupta idi (Tablo 4.1, Şekil 1).



Şekil 1. Hepatosellüler karsinomada etiyolojinin dağılımı

Tablo 4.1: Tüm olguların demografik özellikleri

DEĞİŞKENLER	**N=188**
YAŞ (yıl) [ortalama ± ss (min-maks)]	57.8 ±10,9 (27-85)
CİNSİYET	**[N (%)]**
Erkek	152 (80.9)
Kadın	36 (19,1)
TAKİP SÜRESİ (ay) [ortanca (min-maks)]	37,2 (1-156)
ETİYOLOJİ	
HBV	86 (45,7)
HCV	31 (16,5)
Alkol	12 (6,4)
HBV+Alkol	7 (3,7)
HCV+Alkol	3 (1,6)
HBV+HCV	3 (1,6)
HBV+HDV	16 (8,5)
Diğerleri	30 (16)

ss: standart sapma, min: minimum, maks: maksimum

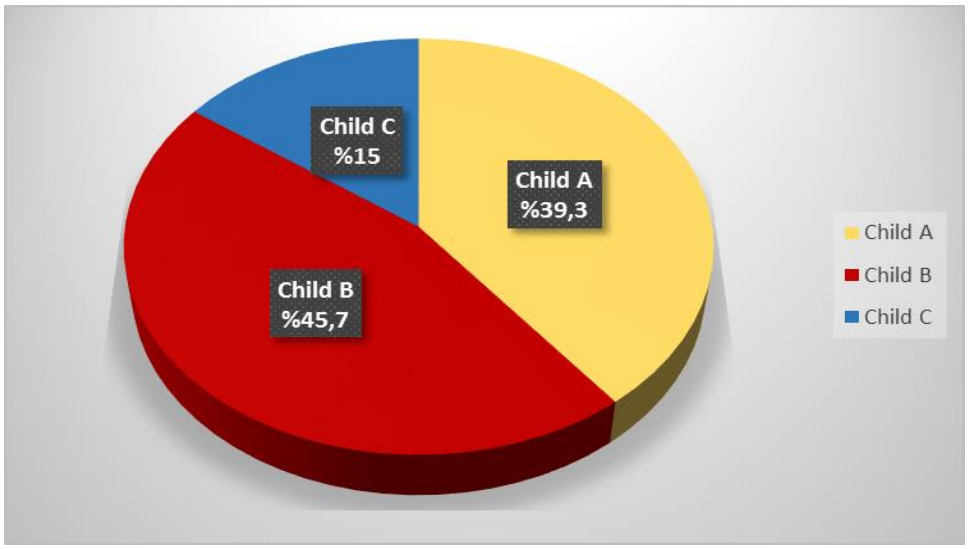
Lezyon sayısı açısından değerlendirildiğinde ortanca (*median*) lezyon sayısı 1, minimum lezyon sayısı 1, maksimum lezyon sayısı 18 idi. Tek nodül 71 hastada olguların %48,3'ünde, iki nodül 26 hastada olguların %17,7'sinde, üç nodül 6 hastada olguların %4,1'inde, üçten fazla nodül 25 hastada olguların %17'sinde, diffüz hepatosellüler karsinoma 19 hastada olguların %12,9'unda mevcut idi. En büyük lezyon boyutunun ortanca değeri 3,5 cm, minimum 0,9 cm, maksimum 19 cm idi. En büyük lezyon boyutu açısından gruplandırma yapıldığında ≤ 3 cm olan grupta 64 hasta vardı, olguların %43,5' ini oluşturuyordu. 3.1-5.0 cm olan grupta 30 hasta vardı, olguların %20,4 'ünü oluşturuyordu. >5 cm olan grupta 53 hasta vardı,

olguların %36,1'ini oluşturuyordu. Hastaların 50'si (%39,3) Child A, 58'i (%45,7) Child B, 19'u (%15) Child C idi. (Tablo 4.2, Şekil 2)

Tablo 4.2: Lezyon sayısı, lezyon boyutu ve Child-Pugh skoru yönünden olguların dağılımı

DEĞİŞKENLER	**N= 147**
Lezyon sayısı [ortanca (min-maks)]	1 (1-18)
Tek nodül [n(%)]	71 (48,3)
İki nodül [n(%)]	26 (17,7)
Üç nodül [n(%)]	6 (4,1)
Üçten fazla nodül [n(%)]	25 (17)
Diffüz [n(%)]	19 (12,9)
En büyük lezyon boyutu (cm) [ortanca(min-maks)]	3,5 (0,9-19)
En büyük lezyon boyutu (cm)	**[n(%)]**
≤ 3 cm	64 (43,5)
3.1-5.0 cm	30 (20,4)
> 5 cm	53 (36,1)
Child-Pugh skoru	**[n(%)]**
Child A	50 (39,3)
Child B	58 (45,7)
Child C	19 (15)

min:minimum, maks:maksimum



Şekil 2. Hepatosellüler karsinomalı hastalarımızda Child-Pugh sınıflandırmasının dağılımı

Hastaların laboratuar sonuçlarını değerlendirdiğimizde albümin için ortanca değer 3,5 idi. AFP ortanca değeri 19,5; minimum değeri 1,4, maksimum değeri ise 36300 idi. AFP değerlerini gruplandırdığımızda ≤20 AFP değeri olanlar olguların %54,4'ünü (n=80), 20.1-200 AFP değeri olanlar olguların %21,1 'ini (n=31), >200 AFP değeri olanlar olguların %24,5'ini (n=36) oluşturuyordu. Diğer laboratuar sonuçlarına ait ortanca değerler, minumum ve maksimum değerleri aşağıdaki tabloda verilmiştir. (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 Olguların laboratuar ölçümleri

DEĞİŞKENLER	**N= 147**
Albumin (g/dl) [ortanca (min-maks)]	3,5 (1,5-4,9)
INR [ortanca (min-maks)]	1,2 (0,88-3)
Total bilirubin (mg/dl) [ortanca (min-maks)]	1,4 (0.3-15)
ALT (U/L) [ortanca (min-maks)]	38 (4-317)
Kreatinin (mg/dl) [ortanca (min-maks)]	0,87 (0,4-2,6)
Trombosit (bin/µL) [ortanca (min-maks)]	97 (23-601)
AFP (ng/ ml) [ortanca (min-maks)]	19,5 (1,4-36.300)
AFP Düzeyleri (ng/ml)	**[n(%)]**
≤ 20.0	80 (54,4)
20.1-200.0	31 (21,1)
> 200.0	36 (24,5)

min: minimum, maks: maksimum

Hastalarımızda portal ven trombozu %18,4'ünde, makrovasküler invazyon % 28,6 'sında, uzak metastaz % 4,1'inde tespit edildi. Eksitus olan hasta sayısı 80 (% 54,4) idi. (Tablo 4.4.).

Tablo 4.4 Morbidite ve mortalite yönünden olguların dağılımı (n=147)

DEĞİŞKENLER	**n (%)**
Portal Ven Trombozu	27 (18,4)
Makrovasküler İnvazyon	42 (28,6)
Uzak Metastaz	6 (4,1)
Exitus	80 (54,4)

Hesaplama 147 hasta üzerinden yapılmıştır.

Hastalarımızın 60'ına (%40,8) karaciğer transplantasyonu, 6'sına (%4,1) rezeksiyon, 17'sine (%11,6) TAKE, 3'üne (%2) TAKE+RFA, 12'sine (%8,2) karaciğer transplantasyonu+TAKE, 1'ine (%0,7) rezeksiyon+TAKE, 5'ine (%3,3) karaciğer transplantasyonu+kemoterapi, 6'sına (%4,1) rezeksiyon+kemoterapi, 5'ine (%3,3) TAKE+kemoterapi, 1'ine (%0,7) TAKE+rezeksiyon+karaciğer transplantasyonu, 1'ine (%0,7) TAKE+RFA+kemoterapi, 20'sine (%13,6) kemoterapi, 10 hastaya (%6,8) semptomatik tedavi uygulanmıştı (Tablo 4.5).

Alt gruplarda hasta sayısının az olması nedeniyle TAKE+RFA, TX+TAKE, REZ+TAKE, TX+KT, REZ+KT, TAKE+KT, TX+REZ+TAKE, TAKE+RFA+KT grupları kombine tedavi grubu şeklinde birleştirildi (Tablo 4.6).

Tablo 4.5 Olguların yapılan tedaviler yönünden dağılımı - 1

DEĞİŞKENLER	N= **147**
Yapılan Tedavi	**[N(%)]**
Karaciğer Transplantasyonu	60 (40,8)
Rezeksiyon	6 (4,1)
TAKE	17 (11,6)
TAKE+RFA	3 (2)
TX+TAKE	12 (8,2)
REZ+TAKE	1 (0,7)
TX+KT	5 (3,3)
REZ+KT	6 (4,1)
TAKE+KT	5 (3,3)
TX+REZ+TAKE	1 (0,7)
TAKE+RFA+KT	1 (0,7)
Kemoterapi	20 (13,6)
Semptomatik Tedavi	10 (6,8)

Tablo 4.6 Olguların yapılan tedaviler yönünden dağılımı - 2

DEĞİŞKENLER	**N= 147**
Yapılan Tedavi	**[n(%)]**
Karaciğer Transplantasyonu	60 (40,8)
Rezeksiyon	6 (4,1)
TAKE	17 (11,6)
Kombine Tedavi	34 (23,1)
Kemoterapi	20 (13,6)
Semptomatik Tedavi	10 (6,8)

Sağkalım süresi açısından takip edilebilen 147 hastanın 120 tanesinde siroz mevcuttu. Bu hastalarda, tedavi gruplarının Child sınıflandırmasına göre dağılımı Tablo 4,7'de görülmektedir.

Tablo 4.7 Sağkalım sonucuna ulaşılabilen olgular içerisinde tedavi gruplarının Child sınıflandırmasına göre dağılımı

Tedavi Grupları	Child A		Child B		Child C	
	N	%	N	%	N	%
Karaciğer Transplantasyonu (n=60)	19	31,7	30	50,0	11	18,3
Rezeksiyon (n=6)	4	100,0	0	0,0	0	0,0
TAKE (n=17)	7	50,0	7	50,0	0	0,0
Kemoterapi (n=20)	5	38,5	7	53,8	1	7,7
Kombine Tedavi (n=34)	14	53,8	10	38,5	2	7,7
Semptomatik Tedavi (n=10)	1	10,0	4	40,0	5	50,0
Toplam (n= 127)	50	39,3	58	45,7	19	15

Toplam hasta sayımız 188 idi. Bu hastalardan 147 hastanın tedavi sonrası takibi mevcuttu. Sağkalım oranları ve yaşam beklentileri hesaplanırken 147 hasta üzerinden değerlendirme yapıldı.

Hastalarımızın cinsiyet, Child sınıflaması ve lezyon sayısının tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle genel sağkalım üzerindeki etkileri incelendi. Kadın ve erkekler arasında sağ kalım oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,380). Child evresine göre gruplar arasında sağkalım oranları yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0.000). Buna göre Child C olan grupta yaşam beklentisi Child A ve B'ye göre anlamlı olarak daha düşüktü (p=0,000). Lezyon sayısı ile sağkalım oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı birliktelik mevcuttu (p=0,000) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8 : Cinsiyet , Child Evresi ve Lezyon Sayısının Tek Değişkenli Kaplan-Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

DEĞİŞKENLER	**Sağkalım Oranları**		%	**Yaşam Beklentisi**	**Log-Rank**	**p-değeri**
	1-Yıllık	3-Yıllık	5-Yıllık	Ortalama		
				(ay) (%95GA)		
Cinsiyet					**0,77**	**0,380**
Erkek (n=152)	69,1	50,0	45,6	**74,7** (61,7-87,8)		
Kadın (n=36)	80,5	56,3	48,9	**79,5** (56,6-102,4)		
Child Evresi					**21,1**	**0,000**
Child A (n=50)	92,0	72,8	65,1	**99,1** (83,3-114,9)		
Child B (n=58)	66,2	47,6	42,1	**69,0** (50,9-87,2)		
Child C (n=19)	36,3	HY	HY	**35,2** (12,4-58,1)		
Lezyon Sayısı					**38,7**	**0,000**
Tek Nodül (n=71)	79,6	65,3	59,0	**87** (73,0-100,9)		
İki Nodül (n=26)	85,6	70,3	59,4	**85,6** (62,4-108,9)		
Üç Nodül (n=6)	40,5	HY	HY	**44,6** (1,4-87,8)		
Üçten Fazla (n=25)	71,1	27,3	23,5	**47,7** (24,1-71,2)		
Diffüz(=infiltratif) (n=19)	21	HY	HY	**21,0** (2,5-39,5)		
Genel	71,9	52	46,6	**77,4** (65,7-89,0)		

GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı.

En büyük lezyon boyutu, portal ven trombozu, makrovasküler invazyon, uzak metastaz, AFP ve albümin düzeylerinin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle genel sağkalım üzerindeki etkileri incelendi. En büyük lezyon boyutu ile sağkalım oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görüldü. Buna göre boyutun 5 cm'den fazla olduğu grubun yaşam beklentisi ; ≤3cm ve 3,1-5,0 cm gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,05 p=0,000). Portal ven trombozu varlığının sağkalım oranı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptandı. Portal ven trombozu olanlarda, olmayan gruba göre sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. (p<0,05 p=0,000). Makrovasküler invazyonu olanlarda, makrovasküler invazyonu olmayan gruba göre sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,05 p=0,000). Uzak metastaz olanlarda, uzak metastaz olmayan gruba göre sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,05 p=0,046) AFP grupları arasında sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p<0,05 p=0,000). AFP>200 olan grubun sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi; ≤ 20,0 ve 20.1-200,0 gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü (p<0,05 p=0,000). Albümin grupları arasında sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (p=0,916 ,Tablo 4.9).

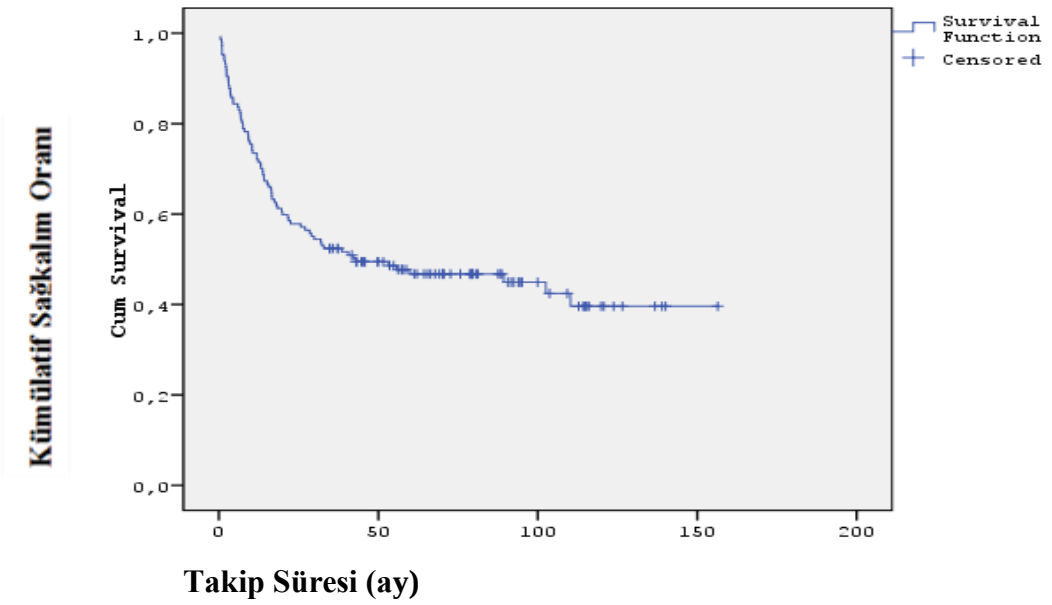
Tablo 4.9 : En Büyük Lezyon Boyutu , Portal Ven Trombozu , Makrovasküler İnvazyon , Uzak Metastaz , AFP ve Albumin Düzeylerinin Tek Değişkenli Kaplan- Meier Sağkalım Analiziyle Genel Sağkalım Üzerindeki Etkilerinin İncelenmesi

DEĞİŞKENLER	Sağkalım Oranları % 1-Yıllık	3-Yıllık	5-Yıllık	Yaşam Beklentisi Ortalama (ay) (%95GA)	Log-Rank	p-değeri
En Büyük Lezyon					**45,8**	**0,000**
≤ 3.0 (n=64)	89,9	77,2	59,8	107,7 (91,5-123,9)		
3.1-5.0 (n=30)	78,3	HY	HY	81,2 (58,6-103,7)		
> 5 (n=53)	43,2	HY	HY	30,2 (18,2-42,2)		
Portal Ven Trombozu					**27,4**	**0,000**
Yok (n=120)	80,6	59,5	53,0	88,5 (75,7-101,3)		
Var (n=27)	33,2	16,8	14,1	25,6 (10,9-40,2)		
Makrovasküler İnvazyon					**36,7**	**0,000**
Yok (n=105)	84,9	66,1	58,6	94,3 (80,7-108,0)		
Var (n=42)	37,9	HY	HY	31,1 (16,2-46,0)		
Uzak Metastaz					**3,97**	**0,046**
Yok (n=141)	73,6	53,4	47,9	79,1 (67,1-91,0)		
Var (n=6)	33,0	HY	HY	26,1 (0-57,4)		
AFP					**31,1**	**0,000**
≤ 20.0 (n=80)	88,7	66,7	58,6	96,2 (81,0-111,5)		
20.1-200.0 (n=31)	63,5	53,2	45,9	70,1 (46,9-93,4)		
> 200 (n=36)	40,9	HY	HY	31,2 (15,1-47,3)		
Albümin					**0,011**	**0,916**
≤ 3.5 (n=78)	71,4	52,0	47,8	77,5 (61,4-93,7)		
>3.5 (n=69)	72,4	51,3	44,7	71,1 (56,4-85,8)		

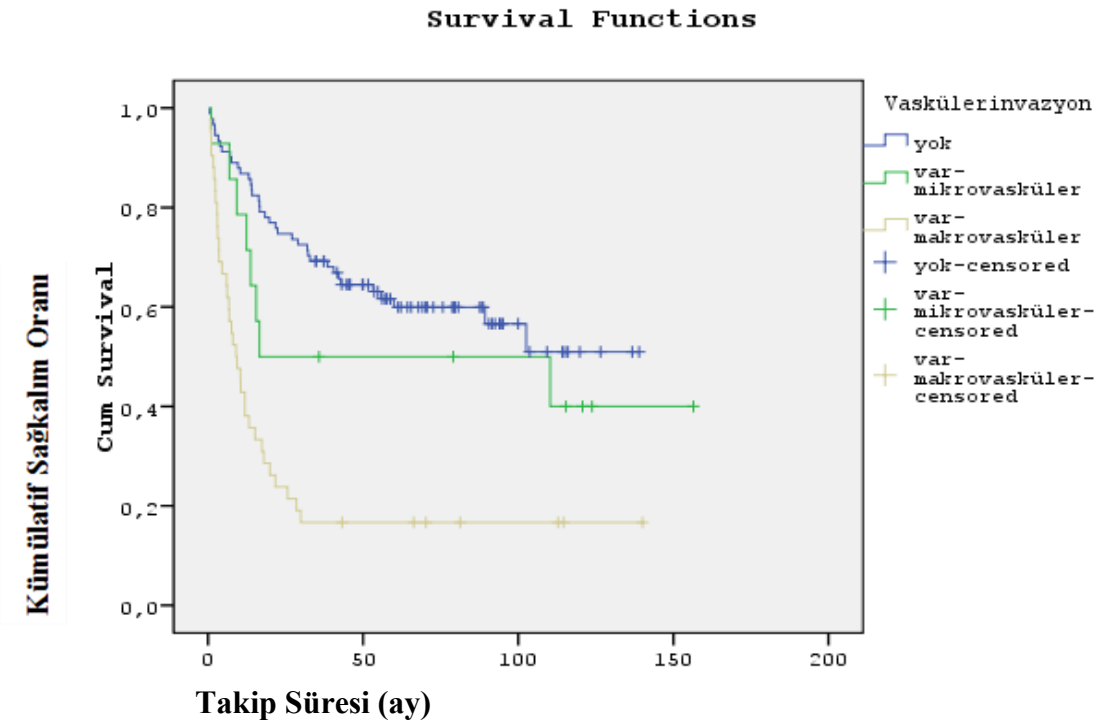
GA: Güven Aralığı, HY: Hesaplama Yapılamadı.

Uzun dönem takip verilerine ulaşılabilen 147 hastadan, subgruplarda hasta sayısının az olması nedeniyle TAKE+RFA, TX+TAKE, REZ+TAKE, TX+KT, REZ+KT, TAKE+KT, TX+REZ+TAKE, TAKE+RFA+KT grupları kombine tedavi grubu şeklinde birleştirildi. Uygulanan tedaviler ve sağkalım oranları, ortalama yaşam beklentisi değerlendirildiğinde karaciğer transplantasyonu grubunda (n=60) 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla % 81,8, %74,6 , %70,4 idi. Ortalama yaşam beklentisi 112,6 aydı. Rezeksiyon yapılan hastaların (n=6) 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %100, %85,7 , %68,2 idi. TAKE yapılan hastaların (n=17) 1, 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %67,2 ve %15,7 idi. Ortalama yaşam beklentisi 23,3 aydı. Kombine tedavi grubundaki hastaların (n=34) 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85,1 , %60,1 , % 50,1 idi. Ortalama yaşam beklentisi 71,6 aydı. Kemoterapi tedavisi verilen (n=20) hasta grubunun 1 yıllık sağkalım oranı %29,9 idi. Ortalama yaşam beklentisi 16,2 aydı. Semptomatik tedavi grubunun 1 yıllık sağkalım oranı %24,1 idi. Ortalama yaşam beklentisi 16,8 aydı.

Tedavi grupları arasında sağkalım oranı ve ortalama yaşam beklentisi yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Log-Rank: 69,6 p=0,000). Karaciğer transplantasyonu yapılan grubun sağkalım oranı ve yaşam beklentisi sırasıyla; TAKE, kemoterapi ve semptomatik tedavi gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0.003, p=0.000 ve p=0.019) Rezeksiyon grubunun sağkalım oranı ve yaşam beklentisi sırasıyla, TAKE, kemoterapi ve semptomatik tedavi gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0.003, p=0,000 ve p=0,019) Kombine tedavi grubunun sağkalım oranı ve yaşam beklentisi sırasıyla, TAKE, kemoterapi ve semptomatik tedavi gruplarına göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti (p=0.003, p=0,000 ve p=0,019). Diğer ikili karşılaştırmalarda tedavi grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadı (p>0,005, Tablo 4.10).



Şekil 3 Tüm olgulara ait kümülatif sağkalım düzeylerini gösteren Kaplan-Meier eğrisi



Şekil 4. Vasküler invazyon varlığına göre kümülatif sağkalım düzeylerini gösteren Kaplan-Meier eğrisi

Tablo 4.10: Tedavi gruplarına göre sağkalım oranları ve beklenen yaşam sürelerinin tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analiziyle değerlendirilmesi

Yapılan Tedavi	Sağkalım Oranları %			Yaşam Beklentisi
	1-Yıllık	3-Yıllık	5-Yıllık	Ortalama
				(ay) (%95GA)
Karaciğer transplantasyonu	81,8	74,6	70,4	112,6 (95,7-129,5)
Rezeksiyon	100	85,7	68,2	107,4 (73,3-141,5)
TAKE	67,2	15,7	HY	23,3 (14,4-32,3)
Kombine Tedavi	85,1	60,1	50,1	71,6 (54,1-89,1)
Kemoterapi	29,9	HY	HY	16,2 (3,3-29,1)
Semptomatik Tedavi	24,1	HY	HY	16,8 (0-37,0)

Log-Rank: 69,6; p=0,000, GA: Güven Aralığı , HY: Hesaplama yapılamadı.

Yaş, INR, total bilirubin, ALT, kreatinin ve trombosit ölçümlerinin tek değişkenli cox'un oransal hazard regresyon analiziyle genel sağkalım üzerindeki etkileri incelendi, istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (p>0,05).

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalım üzerinde Child evresi, lezyon sayısı, en büyük lezyon boyutu, portal ven trombozu, makrovasküler invazyon, uzak metastaz, AFP düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştu. Bütün bu parametreler Cox'un Oransal Hazards modeline dahil edildi. Çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizi sonuncunda genel sağkalım üzerinde en büyük lezyon boyutunun 5cm'den büyük olması, Child Skorunun evre B ve C olması, portal ven trombozu varlığı, AFP düzeyinin 20,1-200,0 ve >200 olması etkiliydi.

En büyük lezyon boyutu ≤3cm olan grup referans olarak alındığında lezyon boyutunun 5 cm'den büyük olması ölüm riskini 8,201 kat (%95 Güven Aralığı: 4,137-16,255) arttırmaktaydı (p=0,000). Child A grubu referans olarak alındığında Child B grubunda olmak ölüm riskini 2,464 kat (Güven Aralığı: 1,340-4,531) artırmaktaydı (p= 0,004). Child C grubunda olmak ölüm riskini 8,313 kat (Güven Aralığı: 3,783-18,266) artırmaktaydı (p= 0,000). Portal ven trombozu varlığı ölüm riskini 1,907 kat (%95 Güven Aralığı: 1,047-3,475) artırmaktaydı (p=0,035). AFP düzeyinin 20.1-200 aralığında olması ölüm riskini 2,891 kat (%95 Güven Aralığı: 1,466-5,700) artırmaktaydı (p=0,002). Son olarak AFP düzeyinin >200 olması ölüm riskini 3,966 kat (%95 Güven Aralığı: 2,048-7,677) artırmaktaydı (p=0,000) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11: Genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek olası tüm risk faktörlerinin çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analiziyle birlikte etkilerinin incelenmesi

DEĞİŞKENLER	Hazard Oranı	%95 Güven Aralığı	p-değeri
Child B	2,464	1,340-4,531	0,004
Child C	8,313	3,783-18,266	0.000
Lezyon boyutu 3.1-5.0 cm	1,864	0,868-4,003	0,110
Lezyon boyutu >5.0 cm	8,201	4,137-16,255	0,000
Portal ven trombozu	1,907	1,047-3,475	0,035
AFP 20.1-200.0	2,891	1,466-5,700	0,002
AFP >200	3,966	2,048-7,677	0,000

5.TARTIŞMA

Hepatosellüler karsinoma %80-90 oranında sirotik karaciğer zemininde gelişmektedir. Her ne kadar tek başına siroz HCC gelişimi için başlı başına bir risk faktörü olsa da, sirozun etiyolojisi de yine HCC gelişimi için etkili olan bir diğer faktördür. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde olmak üzere siroz nedeni olarak olguların %75-85'inde HBV ya da HCV saptanmaktadır (172). Tüm dünyada HCC'nin en sık nedeni HBV olup olguların %53'ünün etiyolojisinden sorumludur (173, 174). Avrupa, Kuzey Amerika ve Japonya'da ise HCC'nin önde gelen nedeni HCV'dir.

Çalışmamızda 188 tane HCC tanılı hastanın 154 tanesinde (%84,6) siroz mevcuttu. Çalışmamızdaki hastalarda HCC etiyolojisinde %59,6'lık oranla ilk sırada HBV rol almaktadır. Türkiye'de yapılan çalışmalarda HCC'li hastalarda HBV pozitiflik oranı %42 ile %68 arasında değişen oranlarda bildirilmektedir (200). Bu çalışmalarda da bizim çalışmamızda olduğu gibi en sık neden olarak HBV etiyolojide tespit edilmiştir. Çalışmamızda HCV pozitiflik oranı %19,7 saptanmıştır. Ülkemizde yapılan çalışmalarda HCC'de HCV sıklığı %21,3-28,6 arasında bildirilmiştir (20, 175, 176, 201). Çalışmamızda yer alan hastalarda etiyolojide alkolün saptanma oranı %11,7'dir. Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda alkole bağlı HCC oranı %5,1; %5,9 ve %7,22 tespit edilmiş olup oranlarımıza yakın bulunmuştur (20, 175, 201). Hastalarımızda etiyolojide HCV+alkol bulunma oranı %1,6 idi. HBV+HCV koenfeksiyonu %1,6 tespit edildi. Türkiye'de yapılan çalışmalarda HBV+HCV koenfeksiyonu %2-5 aralığında değişmekteydi (175, 176, 201). Etiyolojide diğerleri şeklinde gruplandırılan hastaların oranı %16 saptandı. Bu hastalarda etiyoloji saptanamadı. Diğer çalışmalarda etiyolojisi bilinmeyen hasta oranları %5,1- 19,5

aralığında değişmekteydi (175)(201) Çalışmamızdaki sonuçlarla diğer çalışmalardaki sonuçlar etiyoloji açısından uyumlu olup bunlar göz önünde bulundurulduğunda Türkiye'de HCC etiyolojisinden en sık HBV sorumlu olup, ikinci sırada sorumlu etken ise HCV idi.

Çalışmamızda erkek/kadın oranı 4,2/1 saptandı. HCC erkeklerde daha sık görülmekte olup erkek/kadın oranı 2/1-8/1 arasında değişebilmektedir (177). Bu durum, HCC' deki androjen reseptörlerine veya viral hepatit, demir yükü ve/veya alkolik sirozun erkeklerde daha yaygın olmasına bağlı olabilir (178, 179) Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarda erkek/kadın oranı 3,3/1,3,7/1, 4/1, 7/1 olarak bildirilmiştir (20, 175, 176).

HCC, HBV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgeler dışında, yaşamın ilk 40 yılı süresince nadiren ortaya çıkmaktadır. Bu yaştan sonra HCC insidansı belirgin bir şekilde artmakta, 50-60 yaşlarda bir pik yapmaktadır. Yüksek HCC insidansına sahip bölgelerde, düşük insidansa sahip bölgelere kıyasla 10-20 yıl kadar daha erken yaşta HCC görülmektedir. Yaşla ilgili bu durum, HCC için başlıca risk faktörü olan HBV enfeksiyonunun doğumda ya da erken çocukluk döneminde alınmasıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (28). HBV'li hastalarımızın yaş ortalaması 55,7 idi. Tüm hastaların yaş ortalaması 57,8±10,9 olarak bulundu. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda ortalama tanı yaşı 57, 60, 61 ve 62 olarak bulunmuştur (20, 175, 176, 201).

Çalışmamızda lezyon sayısı açısından bakıldığında tek nodül tespit edilen hasta oranı %48,3 idi. Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda %42,9 , %54,1 , %69,2 gibi oranlar saptanmıştır (201). ≥ 2 nodül olan hasta oranımız %38,8 tespit edilmiştir. Diğer çalışmalarda bu oran %29,8 , %42,8, %54,2 şeklindedir (5, 92, 93). Diffüz tip

HCC oranımız %12,9 idi. Diğer çalışmalarda bu oran %1 ,%2,9 , %3 şeklinde tespit edilmiştir (175, 176, 201).

Lezyon çapı tedavi planı açısından önemlidir. Çalışmamızda ortanca en büyük lezyon çapı 3,5 cm olarak saptandı. En büyük lezyon çapı açısından ≤3cm, 3,1-5,0, >5 cm şeklinde gruplandırma yapıldığında sırasıyla %43,5 , %20,4 , %36,1 oranları tespit edildi. Lezyonların çoğunluğu ≤3cm olan gruptaydı. Yapılan bir çalışmalarda bu oranlar sırasıyla %26,5 ,%42,9 %26,5 saptanmış olup lezyonların çoğunluğu 3,1-5,0 cm büyüklüğünde saptanmıştır (201). Başka bir çalışmada %40, %20, %40 oranları verilmiştir (176). Buradaki oranlar bizim çalışmamızla uyumlu idi. Ağırlıklı olarak Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli hastaların dahil olduğu bir çalışmada <5cm lezyon oranı %45,2 ,≥5cm lezyon oranı %54,8, 5-9cm olan grup %33,9cm , ≥9cm oranı ise %20,9 saptanmıştır (175). Bu çalışmada lezyon çapının daha büyük olmasının nedeni Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'na yönlendirilen hastaların %69,6'sının evrelerinin 3 ve 4 olmasıdır.

Child-Pugh sınıflandırması sağkalım açısından bağımsız prognostik faktördür ve Child A hastalarda Child B ve C'ye göre daha uzun yaşam beklentisi vardır (175, 180, 181). Hastalarımızda Child evrelemeleri sırasıyla A (%39,3) ,B (%45,7) ,C(%15) olarak saptandı. Başka merkezlerde yapılan iki çalışmada bu oranlar sırasıyla %40, %28,6 ,%31,4 ve %33,7 ,%38,6 , %27,7 olarak saptanmıştır (176, 201).

AFP uzun bir süre HCC tanısı için kullanılmıştır. Ayrıca HCC taraması için de kullanılmıştır. Fakat AFP'yi taramada kullanmak yetersiz sensitivite ve spesifiteye sahiptir (65). AFP yüksekliği bazı çalışmalarda sağkalım üzerine olumsuz prognostik faktör olarak belirlenmiştir (175, 182, 183). Bizim çalışmamızda da AFP düzeyi sağkalım üzerinde olumsuz prognostik faktör olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda AFP düzeyi ≤20,0 olan hasta oranı %54,4, 20,1- 200,0 aralığında olan AFP oranı %21,1, >200 AFP oranı ise %24,5 saptanmıştır. Ülkemizde yapılan iki çalışmada bu oranlar sırasıyla %41,8 , %27,6, %30,6 ve %25,7, %22,9, %51,4 saptanmıştır (176, 201). Türkiye'de yapılan başka bir çalışmada da AFP düzeyleri sağkalım üzerine olumsuz prognostik faktör olarak belirlenmiş olup bu çalışmada, AFP düzeyi <20 olan hasta oranı %38,9, >20 oranı ise %52 tespit edilmiştir (175). Yine Türkiye'de Sakar ve arkadaşlarının operasyon endikasyonu olmayan hepatoselüler karsinomalı hastalarda yaptığı çalışmada AFP yüksekliği sağkalım üzerine etkili olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (181). Kuo ve arkadaşlarının 1436 hastada yaptığı çalışmada <20 AFP oranı %32,7, 20-200 oranı %17,4, ≥200 AFP oranı %49,7 bulunmuştur (184). Snowberger ve arkadaşlarının 239 HCC hastasında yaptığı çalışmada <200 AFP oranı %69,9, >200 AFP oranı ise %20,1 bulunmuştur.

Lobar veya segmental portal ven trombüsü olan hastalar TAKE için uygun aday değildirler. Çünkü bu durumda tümör nekrozu sırasında sağlam olan karaciğer parankimi de kan akımının kesilmesine bağlı nekroza gider. Bu durumda tedaviye bağlı karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm riski artar. Bu nedenle HCC hastalarında tedavi planlanmadan önce portal ven trombozunun olup olmadığının tespit edilmesi önemlidir. Kuo ve arkadaşlarının yaptığı 1436 HCC hastasının alındığı bir çalışmada portal ven tromboz sıklığı %24,3 tespit edilmiştir (184). Bizim çalışmamızda da portal ven trombozu oranı %18,4 tespit edilmişti. Türkiye'de yapılan 98 hastanın alındığı bir çalışmada portal ven trombozu sıklığı %8,2 tespit edilmiştir (201). Fakat bu çalışmada vakaların tamamına CT anjiografi çekilmediği ve vakaların çoğunluğunun alkol ablasyon tedavisi uygulanan lezyon çapı ≤3cm olan hastalardan oluştuğu belirtilmiştir.

Hastalarımızda makrovasküler invazyon oranı %28,6 olarak tespit edildi. 1436 hasta ve 46065 hastanın alındığı iki çalışmada makrovasküler invazyon oranları sırasıyla %18,1 , %19 tespit edilmiştir (184, 185). Çalışmamızda uzak metastaz oranı %4,1 tespit edildi. Yukarıda bahsedilen iki çalışmada bu oranlar sırasıyla %4,6 ve %9 saptanmıştır.

Çalışmamızda tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizleri yapıldığında Child evrelemesi, gruplandırılmış lezyon sayısı, en büyük lezyon boyutu, portal ven trombozu varlığı, makrovasküler invazyon varlığı, metastaz varlığı, artan AFP düzeyleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki saptandı. Buna göre Child evrelemesi ileri olan, lezyon sayısı fazla olan, portal ven trombozu, makrovasküler invazyonu, uzak metastazı bulunan grubun sağkalımı diğerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşüktü. Bu parametreler negatif prognostik faktör olarak saptandı. Benzer şekilde Shi ve arkadaşlarının yaptığı 1569 hastanın alındığı çalışmada en büyük tümör boyutu önemli prognostik faktör olarak saptanmıştır (p=0.000) (186). Zhou ve arkadaşlarının radikal hepatektomi yapılan 142 HCC hastasında en büyük tümör boyutunun ≥5cm olması negatif prognostik faktör olarak saptanmıştır (187). Yine Schwarz ve arkadaşlarının 466065 HCC hastasında yaptığı çalışmada da en büyük tümör boyutu negatif prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (184).

Makrovasküler invazyonu olanlarda makrovasküler invazyonu olmayan gruba göre sağkalım oranları ve beklenen ortalama yaşam süresi istatistiksel anlamlı derecede daha düşük saptandı. ($p<0,001$). Literatürde birçok çalışmada makrovasküler invazyon sağkalım açısından önemli prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (184-186).

Çalışmamızda uzak metastaz olması sağkalım üzerine olumsuz prognostik faktör olarak belirlenmiştir (p<0,001). Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da uzak metastaz sağkalım üzerine etkili önemli olumsuz prognostik faktör olarak tespit edilmiştir (p<0,0001) (184). Kuo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benzer sonuçlar elde edilmişti (p<0,001) (185).

Çalışmamızda hastalara uygulanan tedavi yöntemleri ile sağkalım oranları arasında da istatistiksel olarak anlamlı veriler elde edilmiştir. En fazla 5 yıllık sağkalım oranı ve en fazla ortalama yaşam beklentisi transplantasyon yapılan gruba ait saptanmıştır. Karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarımızda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %81,8, %74,6 % 70,4 idi. Bu grupta beklenen ortalama yaşam süresi 112,6 ay olarak saptandı. HCC tanısıyla karaciğer transplantasyonu yapılan hasta sayımız 60 idi. Poon ve arkadaşlarının Milan kriterlerini esas alarak 43 hastada yaptıkları karaciğer transplantasyonunda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırayla %98, %92 ,%81 verilmiştir (115). Yao ve arkadaşlarının 70 hastada yaptığı karaciğer transplantasyonunda 1 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırayla %90 ve %75 verilmiştir (123). Joans ve arkadaşlarının Milan kriterlerinin esas alınarak 120 HCC hastasında yaptıkları karaciğer transplantasyonunda 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla %90, %77, %71 tespit etmişlerdir (118). Bu çalışmalardaki oranlar ile bizim çalışmadaki oranlar benzer idi. HCC'li hastalarda yapılan transplantasyonda cerrahi sırasında görüntüleme yöntemleriyle görülemeyecek kadar küçük lezyonların insidental olarak tespit edilmesi ile HCC'si olmayan hastalar arasında sağkalım açısından fark görülmemiştir. Bu lezyonlar soliter ve 5 cm'den daha küçüktür. Fransa (116), İtalya (85, 117), İspanya (117) ve Almanya'da (118) yapılan çalışmalarda HCC'li hastalarda yapılan karaciğer transplantasyonunda en iyi sonuçların soliter lezyon boyutu <5cm ve 3 lezyona kadar en büyük lezyon boyutu

3cm'den daha küçük olması olarak belirlenmiştir. Mazzaferro ve arkadaşlarının çalışmasından sonra bu kriterler Milan kriterleri olarak adlandırılmıştır (85). Bu hastalar erken evre HCC olarak bilinir ve 5 yıllık sağkalım oranı %70'i aşmaktadır. Sınırlı sayıda organdan optimal yarar elde etmek için transplantasyon bekleyen erken evre HCC hastalarda transplantasyon sonrası yüksek sağkalım oranı nedeniyle katı seçim kriterlerinin sürdürülmesine teşvik yapılmalıdır (65). Yani ileri evre HCC'de mükemmel sonuçlar elde edilemediğinden bu hastalar liste dışı bırakılmalıdır (123-125, 188). Genişletilmiş kriterleri destekleyen sınırlı sayıda veri mevcuttur (189). Genişletilmiş kriterlerin kullanıldığı çoğu çalışmada 5 yıllık sağkalım oranı %50 civarındadır ve bu transplantasyon için kabul edilen en düşük orandır (123, 124, 128). Sonuç olarak kayıtlı verilerde genişletilmiş kriterlerin kullanılması azalmış sağkalım süresi ile ilişkilidir (188, 190). Fakat canlı karaciğer vericisi olan hastalarda, kadavra listesinde olan hastaları etkilemeyeceği için genişletilmiş kriterleri kullanmak uygun olabilir.

Rezeksiyon uygulanan hasta grubumuzda 1, 3 ve 5 yıllık sağkalım sırasıyla %100, %85,7 ve %68,2 şeklinde idi. Bu grupta sadece 6 hastamız vardı. Rezeksiyon sonrası sağkalım oranı, 1 yıllık %58-100 arası, 3 yıllık %28- 88 arası, 5 yıllık %11-75, 10 yıllık %19-26 arasında değişir (202). Belli ve arkadaşlarının 109 HCC hastada yaptığı rezeksiyon sonrası takipte 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırayla %95, %70 ve %55 saptanmıştır (191). Wong ve arkadaşlarının 58 HCC hastasında yaptığı sağ hepatektomi sonrası 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları %78, %72ve %57 tespit edilmiştir (192).

Unrezektable ve karaciğer transplantasyonu kontrendike olan veya transplantasyon şansı bulamayan hastalarımıza TAKE, RFA, bu tedavilerin kombinasyonu ve kemoterapi uygulanmıştır. Çalışmamızda cerrahi uygulanamayan

hastalarımızda sağkalım açısından karşılaştırma yapıldığında kombine tedavi grubunun 1,3 ve 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %85,1 ,%60,1 ve %50,1 'dir. Beklenen ortalama yaşam süresi 71,6 ay olarak saptanmıştır. Kombine tedavi grubu ile TAKE uygulanan grup karşılaştırıldığında sağkalımın ve beklenen ortalama yaşam süresinin kombine tedavi alan grupta daha yüksek olduğu görülmektedir, bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Wang ve arkadaşlarının yaptığı 10 randomize kontrollü çalışmanın alındığı metaanalizde 595 unrezektabl HCC hastasında TAKE ve perkütan ablasyon (RFA, PEI) kombine terapisinin 1,2 ve 3 yıllık sağkalım oranları monoterapi (sadece TAKE veya perkütan ablasyon) grubu ile karşılaştırıldığında sırasıyla sağkalım üzerine yararlı etkisi görülmüştür [odds ratio (OR) 2,28, %95 güvenlik aralığı (GA) 1,14-4,57; p=0,020], (OR=4,53, %95 GA 2,62-7,82, p<0,00001) ve (OR=3,50, %95 GA 1,75-7,02, p=0,00004). Duyarlılık analizi yapıldığında büyük lezyonu olan HCC hastalarında TAKE+PEI grubunun 1,2 ve 3 yıllık sağkalım oranları sadece TAKE uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır; fakat küçük lezyonlu HCC'de TAKE+RFA kombine tedavisi sadece RFA uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir (193). Kirikoshi ve arkadaşları 268 HCC hastasında kombine tedavi (TACE+PEI veya TACE+RFA) grubu ve sadece TAKE uygulanan hastaları karşılaştırmışlar; toplam sağkalım açısından kombine tedavi grubunun daha üstün olduğu tespit etmişlerdir (194).

Tek değişkenli Kaplan-Meier sağkalım analizlerinde sağkalım üzerine etkili bulunan faktörler çoklu değişkenli cox'un regresyon analiziyle tekrar değerlendirildi. Bu analize göre değerlendirme yapıldığında sağkalım süresi üzerine bağımsız olumsuz etkisi olan prognostik faktörler sırasıyla evrenin Child C olması, tümör boyutunun 5cm'den büyük olması, portal ven trombozu varlığı, AFP>200 olması

(p=0,004, p=0,000 ve p=0,035, p=0,000) olarak saptanmıştır. Shi ve arkadaşları 1569 HCC hastasında yaptıkları çalışmada Child-Pugh sınıflandırması, makrovasküler invazyon ve en büyük tümör boyutunu bağımsız prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir (186). Schwarz ve arkadaşları da HCC'de uzak metastaz, en büyük tümör boyutu ve makrovasküler invazyonu bağımsız prognostik faktör olarak tespit etmişlerdir (184). Borzio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise Child evresi ve tümör boyutu bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır (180). Türkiye'de Alacacıoğlu ve arkadaşları 221 HCC hastasında yaptığı çalışmada Child-Pugh sınıflandırması, AFP yüksekliği, TNM evrelendirmesi ve kadın cinsiyeti sağkalım açısından olumsuz bağımsız prognostik faktörler olarak saptamışlardır (175).

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1.Türkiye'de diğer retrospektif çalışmalarda da belirtildiği gibi HCC etiyolojisinden en fazla sorumlu etken hepatit B virüsü, ikinci sırada sorumlu etken ise hepatit C virüsüdür.

2.Hepatosellüler karsinomada sağkalım süresine etkili en önemli tedaviler karaciğer transplantasyonu ve uygun olan hastalarda karaciğer rezeksiyonudur.

3. Tümörün 5cm'den büyük olması, hastaların Child C sınıfında olması, portal ven trombozu olması ve uzak metastaz sağkalım süresine etkisi olan önemli prognostik faktörlerdir.

4. Ülkemizde hepatit B açısına verilen önem daha da arttırılmalıdır.

5. Hepatosellüler karsinomada moleküler patogenezin tespit edilmesinden tanı ve tedaviye kadar birkaç alanda yeni araştırmalara ihtiyaç vardır. Moleküler patogenezin aydınlatılması kansere geçiş yolağını tespit eder, kansere yol açan farklı yolaklara göre hastaları sınıflandırmamıza imkan sağlar ayrıca yeni önleyici ve tedavi yöntemleri geliştirmemizi sağlayacaktır.

6. Kanser riskini belirlemek ve/veya pre-klinik evrede tanı koymak için yeni biyo-belirteçlere acilen ihtiyaç vardır.

7. Mevcut adjuvan tedaviler başlangıçta kür sağlasa da sonrasında önemli oranda gelişen rekürrens önlenememektedir. Bu nedenle etkili adjuvan tedaviler gerekmektedir. Sonuç olarak, ileri evre HCC'de adjuvan tedavilerin sınırlı etkisi vardır; bu nedenle bu grup hastalarda yeni tedavi ajanlarının ve stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır.

8. Kronik Hepatit B,C ve diğer karaciğer hastalıklarının efektif tedavisi, daha iyi tarama yapılması, taramada lezyon tespit edildiğinde bunun doğru yönetimi, hastalığın evresine göre en uygun tedavinin verilmesi HCC'de en uzun sağkalım süresini sağlayabilir.

9. Canlı karaciğer vericisi olan hastalarda kadavra bekleme listesindeki hastaların organ paylaşımının etkilenmeyeceğinden karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterleri kullanmak uygun olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Lotti M. [Editorial on the International Agency for Research on Cancer (IARC) evaluation]. Giornale italiano di medicina del lavoro ed ergonomia. 2008 Jan-Mar;30(1):85; author reply 6-7. PubMed PMID: 18700683. L'editoriale sulle valutazione IARC.

2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. International journal of cancer Journal international du cancer. 2001 Oct 15;94(2):153-6. PubMed PMID: 11668491.

3. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2003 Dec 6;362(9399):1907-17. PubMed PMID: 14667750.

4. Colombo M, Donato MF. Prevention of hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease. 2005;25(2):155-61. PubMed PMID: 15918144.

5. 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. The New England journal of medicine. 1993 Jun 24;328(25):1797-801. PubMed PMID: 7684822.

6. Kiyosawa K, Umemura T, Ichijo T, Matsumoto A, Yoshizawa K, Gad A, et al. Hepatocellular carcinoma: recent trends in Japan. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S17-26. PubMed PMID: 15508082.

7. 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. Journal of hepatology. 2001 Sep;35(3):421-30. PubMed PMID: 11592607.

8. Bruix J, Sherman M, Practice Guidelines Committee AAftSoLD. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005 Nov;42(5):1208-36. PubMed PMID: 16250051.

9. Altekruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality, and survival trends in the United States from 1975 to 2005. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009 Mar 20;27(9):1485-91. PubMed PMID: 19224838. Pubmed Central PMCID: 2668555.

10. Sharma P, Saini SD, Kuhn LB, Rubenstein JH, Pardi DS, Marrero JA, et al. Knowledge of hepatocellular carcinoma screening guidelines and clinical practices among gastroenterologists. Digestive diseases and sciences. 2011 Feb;56(2):569-77. PubMed PMID: 20978844. Pubmed Central PMCID: 3482004.

11. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, Wright D, Anderson R, Cramp M, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. Health technology assessment. 2007 Sep;11(34):1-206. PubMed PMID: 17767898.

12. Okuda K. Early recognition of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1986 Jul-Aug;6(4):729-38. PubMed PMID: 2426173.

13. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, Futagawa S, Kaneko S, Kawasaki S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2008 Jan;38(1):37-51. PubMed PMID: 18039202.

14. Kassahun WT, Fangmann J, Harms J, Hauss J, Bartels M. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review.

Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation. 2006 Dec;4(2):549-58. PubMed PMID: 17238857.

15. Guan YS, Liu Y. Interventional treatments for hepatocellular carcinoma. Hepatobiliary & pancreatic diseases international : HBPD INT. 2006 Nov;5(4):495-500. PubMed PMID: 17085331.

16. Lubienski A, Simon M, Lubienski K, Gellissen J, Hoffmann RT, Jakobs TF, et al. [Update on chemoinfusion and chemoembolization treatments]. Der Radiologe. 2007 Dec;47(12):1097-106, 108. PubMed PMID: 17992500. Update Chemoperfusion und -embolisation.

17. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology. 2003 Feb;37(2):429-42. PubMed PMID: 12540794.

18. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet. 2002 May 18;359(9319):1734-9. PubMed PMID: 12049862.

19. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002 May;35(5):1164-71. PubMed PMID: 11981766.

20. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Digestive diseases and sciences. 2001 May;46(5):1022-8. PubMed PMID: 11341644.

21. Centers for Disease C, Prevention. Hepatocellular carcinoma - United States, 2001-2006. MMWR Morbidity and mortality weekly report. 2010 May 7;59(17):517-20. PubMed PMID: 20448528.

22. Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Bielska-Lasota M, Coebergh JW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European adults diagnosed in 1995-99: results of the EUROCARE-4 study. The Lancet Oncology. 2007 Sep;8(9):773-83. PubMed PMID: 17714991.

23. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. Seminars in liver disease. 2010 Feb;30(1):61-74. PubMed PMID: 20175034.

24. Cancer incidence in five continents. Volume VIII. IARC scientific publications. 2002 (155):1-781. PubMed PMID: 12812229.

25. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. The New England journal of medicine. 1997 Jun 26;336(26):1855-9. PubMed PMID: 9197213.

26. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. Journal of gastroenterology and hepatology. 1995 Nov-Dec;10(6):674-82. PubMed PMID: 8580413.

27. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of experimental liver cirrhosis in mice by telomerase gene delivery. Science. 2000 Feb 18;287(5456):1253-8. PubMed PMID: 10678830.

28. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. Journal of clinical gastroenterology. 2002 Nov-Dec;35(5 Suppl 2):S72-8. PubMed PMID: 12394209.

29. Sherlock S, Dooley J. Diseases of the liver and biliary system. 11th ed. Malden, MA: Blackwell Science; 2002. xvi, 706 p. p.

30. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. The Lancet Infectious diseases. 2002 Aug;2(8):479-86. PubMed PMID: 12150847.

31. Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M, Mochizuki K, Kaneko A, Yamamoto K, et al. Long-term histologic and virologic outcomes of acute self-limited hepatitis B. Hepatology. 2003 May;37(5):1172-9. PubMed PMID: 12717399.

32. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. Cancer. 1988 May 15;61(10):1942-56. PubMed PMID: 2834034.

33. Kane MA. Global control of primary hepatocellular carcinoma with hepatitis B vaccine: the contributions of research in Taiwan. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2003 Jan;12(1):2-3. PubMed PMID: 12540496.

34. Yamamoto T, Kajino K, Kudo M, Sasaki Y, Arakawa Y, Hino O. Determination of the clonal origin of multiple human hepatocellular carcinomas by cloning and polymerase chain reaction of the integrated hepatitis B virus DNA. Hepatology. 1999 May;29(5):1446-52. PubMed PMID: 10216128.

35. Hadziyannis SJ, Lieberman HM, Karvountzis GG, Shafritz DA. Analysis of liver disease, nuclear HBcAg, viral replication, and hepatitis B virus DNA in liver and serum of HBeAg Vs. anti-HBe positive carriers of hepatitis B virus. Hepatology. 1983 Sep-Oct;3(5):656-62. PubMed PMID: 6618432.

36. Pontisso P, Poon MC, Tiollais P, Brechot C. Detection of hepatitis B virus DNA in mononuclear blood cells. British medical journal. 1984 May 26;288(6430):1563-6. PubMed PMID: 6426645. Pubmed Central PMCID: 1441279.

37. Wang WL, London WT, Feitelson MA. Hepatitis B x antigen in hepatitis B virus carrier patients with liver cancer. Cancer research. 1991 Sep 15;51(18):4971-7. PubMed PMID: 1654208.

38. Unsal H, Yakicier C, Marcais C, Kew M, Volkmann M, Zentgraf H, et al. Genetic heterogeneity of hepatocellular carcinoma. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1994 Jan 18;91(2):822-6. PubMed PMID: 8290606. Pubmed Central PMCID: 43041.

39. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. Oncology. 2002;62 Suppl 1:8-17. PubMed PMID: 11868791.

40. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, Chayama K, Suzuki Y, Kobayashi M, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. Hepatology. 1999 Apr;29(4):1124-30. PubMed PMID: 10094956.

41. Bruno S, Battezzati PM, Bellati G, Manzin A, Maggioni M, Crosignani A, et al. Long-term beneficial effects in sustained responders to interferon-alfa therapy for chronic hepatitis C. Journal of hepatology. 2001 May;34(5):748-55. PubMed PMID: 11434622.

42. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. American journal of epidemiology. 2002 Feb 15;155(4):323-31. PubMed PMID: 11836196.

43. Sherman M, Takayama Y. Screening and treatment for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology clinics of North America. 2004 Sep;33(3):671-91, xi. PubMed PMID: 15324950.

44. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology. 2001 Oct;34(4 Pt 1):809-16. PubMed PMID: 11584380.

45. Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Bailliere's best practice & research Clinical gastroenterology. 1999 Dec;13(4):623-35. PubMed PMID: 10654924.

46. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, Sakamoto S, Yasui K, Sakamoto M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. Viral Hepatitis Therapy Study Group. Journal of hepatology. 1999 Apr;30(4):653-9. PubMed PMID: 10207807.

47. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs volumes 1 to 42 : this publication represents the views and expert opinions of an IARC ad-hoc Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 10-18 March 1987. Lyon, France Geneva, Switzerland: World Health Organization Distributed by the World Health Organization, Distribution and Sales Service; 1987. 440 p. p.

48. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B 1 to a reactive derivative toxic to Salmonella typhimurium TA 1530. Cancer research. 1972 Oct;32(10):2058-66. PubMed PMID: 4404160.

49. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. Nature. 1991 Apr 4;350(6317):429-31. PubMed PMID: 1672732.

50. Turner PC, Sylla A, Diallo MS, Castegnaro JJ, Hall AJ, Wild CP. The role of aflatoxins and hepatitis viruses in the etiopathogenesis of hepatocellular carcinoma: A basis for primary prevention in Guinea-Conakry, West Africa. Journal of gastroenterology and hepatology. 2002 Dec;17 Suppl:S441-8. PubMed PMID: 12534775.

51. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 1994 Jan-Feb;3(1):3-10. PubMed PMID: 8118382.

52. Marrero JA, Fontana RJ, Su GL, Conjeevaram HS, Emick DM, Lok AS. NAFLD may be a common underlying liver disease in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Hepatology. 2002 Dec;36(6):1349-54. PubMed PMID: 12447858.

53. Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, et al. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2002 Jul;123(1):134-40. PubMed PMID: 12105842.

54. Regimbeau JM, Colombat M, Mognol P, Durand F, Abdalla E, Degott C, et al. Obesity and diabetes as a risk factor for hepatocellular carcinoma. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of

Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S69-73. PubMed PMID: 14762843.

55. Fiore G, Fera G, Napoli N, Vella F, Schiraldi O. Liver steatosis and chronic hepatitis C: a spurious association? European journal of gastroenterology & hepatology. 1996 Feb;8(2):125-9. PubMed PMID: 8723415.

56. Cotrim HP, Parana R, Braga E, Lyra L. Nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma: natural history? The American journal of gastroenterology. 2000 Oct;95(10):3018-9. PubMed PMID: 11051414.

57. Shimada M, Hashimoto E, Taniai M, Hasegawa K, Okuda H, Hayashi N, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with non-alcoholic steatohepatitis. Journal of hepatology. 2002 Jul;37(1):154-60. PubMed PMID: 12076877.

58. Cauza E, Peck-Radosavljevic M, Ulrich-Pur H, Datz C, Gschwantler M, Schoniger-Hekele M, et al. Mutations of the HFE gene in patients with hepatocellular carcinoma. The American journal of gastroenterology. 2003 Feb;98(2):442-7. PubMed PMID: 12591066.

59. Willis G, Bardsley V, Fellows IW, Lonsdale R, Wimperis JZ, Jennings BA. Hepatocellular carcinoma and the penetrance of HFE C282Y mutations: a cross sectional study. BMC gastroenterology. 2005;5:17. PubMed PMID: 15929796. Pubmed Central PMCID: 1175847.

60. Caballeria L, Pares A, Castells A, Gines A, Bru C, Rodes J. Hepatocellular carcinoma in primary biliary cirrhosis: similar incidence to that in hepatitis C virus-related cirrhosis. The American journal of gastroenterology. 2001 Apr;96(4):1160-3. PubMed PMID: 11316164.

61. Elzouki AN, Eriksson S. Risk of hepatobiliary disease in adults with severe alpha 1-antitrypsin deficiency (PiZZ): is chronic viral hepatitis B or C an additional

risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma? European journal of gastroenterology & hepatology. 1996 Oct;8(10):989-94. PubMed PMID: 8930564.

62. Aston NS, Watt N, Morton IE, Tanner MS, Evans GS. Copper toxicity affects proliferation and viability of human hepatoma cells (HepG2 line). Human & experimental toxicology. 2000 Jun;19(6):367-76. PubMed PMID: 10962511.

63. Mieles LA, Esquivel CO, Van Thiel DH, Koneru B, Makowka L, Tzakis AG, et al. Liver transplantation for tyrosinemia. A review of 10 cases from the University of Pittsburgh. Digestive diseases and sciences. 1990 Jan;35(1):153-7. PubMed PMID: 2153069. Pubmed Central PMCID: 2974306.

64. Kulik LM. Advancements in hepatocellular carcinoma. Current opinion in gastroenterology. 2007 May;23(3):268-74. PubMed PMID: 17414842.

65. Bruix J, Sherman M, American Association for the Study of Liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology. 2011 Mar;53(3):1020-2. PubMed PMID: 21374666. Pubmed Central PMCID: 3084991.

66. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut. 2000 Jul;47(1):131-6. PubMed PMID: 10861275. Pubmed Central PMCID: 1727946.

67. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, Cleries R. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S5-S16. PubMed PMID: 15508102.

68. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S35-50. PubMed PMID: 15508101.

69. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1998 Jan;27(1):273-8. PubMed PMID: 9425947.

70. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. Hepatology. 1992 Jul;16(1):132-7. PubMed PMID: 1352268.

71. Becker-Weidman DJ, Kalb B, Sharma P, Kitajima HD, Lurie CR, Chen Z, et al. Hepatocellular carcinoma lesion characterization: single-institution clinical performance review of multiphase gadolinium-enhanced MR imaging--comparison to prior same-center results after MR systems improvements. Radiology. 2011 Dec;261(3):824-33. PubMed PMID: 21969663.

72. Lee KH, O'Malley ME, Haider MA, Hanbidge A. Triple-phase MDCT of hepatocellular carcinoma. AJR American journal of roentgenology. 2004 Mar;182(3):643-9. PubMed PMID: 14975963.

73. Sharma P, Kalb B, Kitajima HD, Salman KN, Burrow B, Ray GL, et al. Optimization of single injection liver arterial phase gadolinium enhanced MRI using bolus track real-time imaging. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2011 Jan;33(1):110-8. PubMed PMID: 21182128.

74. Altekruse SF, McGlynn KA, Dickie LA, Kleiner DE. Hepatocellular carcinoma confirmation, treatment, and survival in surveillance, epidemiology, and end results registries, 1992-2008. Hepatology. 2012 Feb;55(2):476-82. PubMed PMID: 21953588. Pubmed Central PMCID: 3868012.

75. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, Mastropasqua M, Lee JK. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical

manifestations. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2003 Aug;18(2):189-95. PubMed PMID: 12884331.

76. Hecht EM, Holland AE, Israel GM, Hahn WY, Kim DC, West AB, et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. Radiology. 2006 May;239(2):438-47. PubMed PMID: 16641353.

77. Willatt JM, Hussain HK, Adusumilli S, Marrero JA. MR Imaging of hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: challenges and controversies. Radiology. 2008 May;247(2):311-30. PubMed PMID: 18430871.

78. Ayuso C, Rimola J, Garcia-Criado A. Imaging of HCC. Abdominal imaging. 2012 Apr;37(2):215-30. PubMed PMID: 21909721.

79. Efremidis SC, Hytiroglou P. The multistep process of hepatocarcinogenesis in cirrhosis with imaging correlation. European radiology. 2002 Apr;12(4):753-64. PubMed PMID: 11960222.

80. Marrero JA, Hussain HK, Nghiem HV, Umar R, Fontana RJ, Lok AS. Improving the prediction of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with an arterially-enhancing liver mass. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005 Mar;11(3):281-9. PubMed PMID: 15719410.

81. Jeong YY, Mitchell DG, Kamishima T. Small (<20 mm) enhancing hepatic nodules seen on arterial phase MR imaging of the cirrhotic liver: clinical implications. AJR American journal of roentgenology. 2002 Jun;178(6):1327-34. PubMed PMID: 12034592.

82. Khalili K, Kim TK, Jang HJ, Yazdi LK, Guindi M, Sherman M. Indeterminate 1-2-cm nodules found on hepatocellular carcinoma surveillance:

biopsy for all, some, or none? Hepatology. 2011 Dec;54(6):2048-54. PubMed PMID: 22057624.

83. Hwang SH, Yu JS, Kim KW, Kim JH, Chung JJ. Small hypervascular enhancing lesions on arterial phase images of multiphase dynamic computed tomography in cirrhotic liver: fate and implications. Journal of computer assisted tomography. 2008 Jan-Feb;32(1):39-45. PubMed PMID: 18303286.

84. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, Askari F, Conjeevaram HS, Su GL, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. Hepatology. 2005 Apr;41(4):707-16. PubMed PMID: 15795889.

85. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. The New England journal of medicine. 1996 Mar 14;334(11):693-9. PubMed PMID: 8594428.

86. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer. 1985 Aug 15;56(4):918-28. PubMed PMID: 2990661.

87. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. Gut. 2005 Mar;54(3):411-8. PubMed PMID: 15710992. Pubmed Central PMCID: 1774422.

88. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto FA, Burra P, Fagiuoli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? Journal of hepatology. 2004 Jan;40(1):124-31. PubMed PMID: 14672623.

89. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Seminars in liver disease. 1999;19(3):329-38. PubMed PMID: 10518312.

90. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. American journal of clinical oncology. 1982 Dec;5(6):649-55. PubMed PMID: 7165009.

91. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, Jonas S, Bharat A, Schumacher G, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. Journal of the American College of Surgeons. 2007 May;204(5):1016-27; discussion 27-8. PubMed PMID: 17481532.

92. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. Radiology. 2002 Jul;224(1):47-54. PubMed PMID: 12091661.

93. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. Hepatology. 2000 Apr;31(4):1019-21. PubMed PMID: 10733561.

94. Bruix J, Llovet JM, Castells A, Montana X, Bru C, Ayuso MC, et al. Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. Hepatology. 1998 Jun;27(6):1578-83. PubMed PMID: 9620330.

95. Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF, Heautot JF, Duvauferrier R, Bourguet P, et al. Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial

injection of 131I-labeled-iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1997 Nov;26(5):1156-61. PubMed PMID: 9362356.

96. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome H. Randomized trial of leuprorelin and flutamide in male patients with hepatocellular carcinoma treated with tamoxifen. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1361-9. PubMed PMID: 15565568.

97. Yuen MF, Poon RT, Lai CL, Fan ST, Lo CM, Wong KW, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002 Sep;36(3):687-91. PubMed PMID: 12198662.

98. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery. 1973 Aug;60(8):646-9. PubMed PMID: 4541913.

99. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2008 May 21;100(10):698-711. PubMed PMID: 18477802.

100. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. Gastroenterology. 1996 Oct;111(4):1018-22. PubMed PMID: 8831597.

101. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology. 1999 Dec;30(6):1434-40. PubMed PMID: 10573522.

102. Torzilli G, Makuuchi M, Inoue K, Takayama T, Sakamoto Y, Sugawara Y, et al. No-mortality liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotic and

noncirrhotic patients: is there a way? A prospective analysis of our approach. Archives of surgery. 1999 Sep;134(9):984-92. PubMed PMID: 10487594.

103. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2002 Mar;35(3):519-24. PubMed PMID: 11870363.

104. Buell JF, Rosen S, Yoshida A, Labow D, Limsrichamrern S, Cronin DC, et al. Hepatic resection: effective treatment for primary and secondary tumors. Surgery. 2000 Oct;128(4):686-93. PubMed PMID: 11015103.

105. Teh SH, Christein J, Donohue J, Que F, Kendrick M, Farnell M, et al. Hepatic resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score predicts perioperative mortality. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2005 Dec;9(9):1207-15; discussion 15. PubMed PMID: 16332475.

106. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract. 2003 Mar-Apr;7(3):325-30. PubMed PMID: 12654556.

107. Fuster J, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada T, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in a European series. Annals of surgery. 1996 Mar;223(3):297-302. PubMed PMID: 8604911. Pubmed Central PMCID: 1235119.

108. Pawlik TM, Delman KA, Vauthey JN, Nagorney DM, Ng IO, Ikai I, et al. Tumor size predicts vascular invasion and histologic grade: Implications for selection of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. Liver transplantation :

official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2005 Sep;11(9):1086-92. PubMed PMID: 16123959.

109. Takenaka K, Yamamoto K, Taketomi A, Itasaka H, Adachi E, Shirabe K, et al. A comparison of the surgical results in patients with hepatitis B versus hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. Hepatology. 1995 Jul;22(1):20-4. PubMed PMID: 7601413.

110. Chen MF, Hwang TL, Jeng LB, Wang CS, Jan YY, Chen SC. Postoperative recurrence of hepatocellular carcinoma. Two hundred five consecutive patients who underwent hepatic resection in 15 years. Archives of surgery. 1994 Jul;129(7):738-42. PubMed PMID: 7517662.

111. Shimada K, Sano T, Sakamoto Y, Kosuge T. A long-term follow-up and management study of hepatocellular carcinoma patients surviving for 10 years or longer after curative hepatectomy. Cancer. 2005 Nov 1;104(9):1939-47. PubMed PMID: 16177997.

112. Lee PH, Lin WJ, Tsang YM, Hu RH, Sheu JC, Lai MY, et al. Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma. Annals of surgery. 1995 Nov;222(5):670-6. PubMed PMID: 7487215. Pubmed Central PMCID: 1234995.

113. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. World journal of surgery. 1991 Mar-Apr;15(2):270-85. PubMed PMID: 1851588.

114. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D, Diamond T, Dennison A. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.

Annals of surgery. 1993 Aug;218(2):145-51. PubMed PMID: 8393649. Pubmed Central PMCID: 1242923.

115. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Difference in tumor invasiveness in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma fulfilling the Milan criteria treated by resection and transplantation: impact on long-term survival. Annals of surgery. 2007 Jan;245(1):51-8. PubMed PMID: 17197965. Pubmed Central PMCID: 1867937.

116. Bismuth H, Chiche L, Adam R, Castaing D. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? Transplantation proceedings. 1993 Feb;25(1 Pt 2):1066-7. PubMed PMID: 8382848.

117. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. Hepatology. 1998 Jun;27(6):1572-7. PubMed PMID: 9620329.

118. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, Herrmann M, Radke C, Berg T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology. 2001 May;33(5):1080-6. PubMed PMID: 11343235.

119. Michel J, Suc B, Montpeyroux F, Hachemanne S, Blanc P, Domergue J, et al. Liver resection or transplantation for hepatocellular carcinoma? Retrospective analysis of 215 patients with cirrhosis. Journal of hepatology. 1997 Jun;26(6):1274-80. PubMed PMID: 9210614.

120. Freeman RB, Jr. Transplantation for hepatocellular carcinoma: The Milan criteria and beyond. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver

Transplantation Society. 2006 Nov;12(11 Suppl 2):S8-13. PubMed PMID: 17051567.

121. Karakayali H, Moray G, Sozen H, Dalgic A, Emiroglu R, Haberal M. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. Transplantation proceedings. 2006 Mar;38(2):575-8. PubMed PMID: 16549179.

122. Haberal M, Emiroglu R, Karakayali H, Moray G, Yilmaz U, Ozcay F, et al. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma and liver transplantation. International surgery. 2007 Mar-Apr;92(2):110-5. PubMed PMID: 17518254.

123. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1394-403. PubMed PMID: 11391528.

124. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? Cancer. 2000 Feb 1;88(3):538-43. PubMed PMID: 10649244.

125. Marsh JW, Dvorchik I. Liver organ allocation for hepatocellular carcinoma: are we sure? Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Jul;9(7):693-6. PubMed PMID: 12827554.

126. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. Hepatology. 2003 Oct;38(4):1034-42. PubMed PMID: 14512891.

127. Libbrecht L, Bielen D, Verslype C, Vanbeckevoort D, Pirenne J, Nevens F, et al. Focal lesions in cirrhotic explant livers: pathological evaluation and accuracy of

pretransplantation imaging examinations. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2002 Sep;8(9):749-61. PubMed PMID: 12200773.

128. Roayaie S, Frischer JS, Emre SH, Fishbein TM, Sheiner PA, Sung M, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. Annals of surgery. 2002 Apr;235(4):533-9. PubMed PMID: 11923610. Pubmed Central PMCID: 1422469.

129. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidence-based decision. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2003 Jul;9(7):700-2. PubMed PMID: 12827556.

130. Neuberger J. Developments in liver transplantation. Gut. 2004 May;53(5):759-68. PubMed PMID: 15082598. Pubmed Central PMCID: 1774054.

131. Plessier A, Codes L, Consigny Y, Sommacale D, Dondero F, Cortes A, et al. Underestimation of the influence of satellite nodules as a risk factor for post-transplantation recurrence in patients with small hepatocellular carcinoma. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Feb;10(2 Suppl 1):S86-90. PubMed PMID: 14762846.

132. Hsu HC, Wu TT, Wu MZ, Sheu JC, Lee CS, Chen DS. Tumor invasiveness and prognosis in resected hepatocellular carcinoma. Clinical and pathogenetic implications. Cancer. 1988 May 15;61(10):2095-9. PubMed PMID: 2834037.

133. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2002 Oct;8(10):873-83. PubMed PMID: 12360427.

134. Roayaie S, Haim MB, Emre S, Fishbein TM, Sheiner PA, Miller CM, et al. Comparison of surgical outcomes for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B versus hepatitis C: a western experience. Annals of surgical oncology. 2000 Dec;7(10):764-70. PubMed PMID: 11129425.

135. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Annals of surgery. 1997 Dec;226(6):688-701; discussion -3. PubMed PMID: 9409568. Pubmed Central PMCID: 1191140.

136. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. Gut. 2002 Jan;50(1):123-8. PubMed PMID: 11772979. Pubmed Central PMCID: 1773063.

137. Llovet JM, Vilana R, Bru C, Bianchi L, Salmeron JM, Boix L, et al. Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2001 May;33(5):1124-9. PubMed PMID: 11343240.

138. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation:

complications encountered in a multicenter study. Radiology. 2003 Feb;226(2):441-51. PubMed PMID: 12563138.

139. Sala M, Varela M, Bruix J. Selection of candidates with HCC for transplantation in the MELD era. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S4-9. PubMed PMID: 15382217.

140. Cronin DC, 2nd, Millis JM, Siegler M. Transplantation of liver grafts from living donors into adults--too much, too soon. The New England journal of medicine. 2001 May 24;344(21):1633-7. PubMed PMID: 11372018.

141. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. The New England journal of medicine. 2002 Apr 4;346(14):1074-82. PubMed PMID: 11932476.

142. Ringe B. Can the prognosis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma be predicted? Hepatology. 1997 Aug;26(2):507-8. PubMed PMID: 9252168.

143. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Regimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Annals of surgery. 2003 Dec;238(6):885-92; discussion 92-3. PubMed PMID: 14631225. Pubm

144. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Oct;10(10):1294-300. PubMed PMID: 15376311.

145. Sato S, Shiratori Y, Imamura M, Teratani T, Obi S, Koike Y, et al. Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. Journal of hepatology. 2001 Aug;35(2):225-34. PubMed PMID: 11580145.

146. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, Salmi A, de Sio I, Bolondi L, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology. 1995 Oct;197(1):101-8. PubMed PMID: 7568806.

147. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. Archives of Iranian medicine. 2007 Jul;10(3):361-71. PubMed PMID: 17604475.

148. Omata M, Tateishi R, Yoshida H, Shiina S. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S159-66. PubMed PMID: 15508080.

149. Andriulli A, de Sio I, Solmi L, De Carlis L, Troisi R, Grasso A, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2004 Nov;10(11):1355-63. PubMed PMID: 15497162.

150. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, Obi S, Sato S, Tateishi R, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. Hepatology. 2006 May;43(5):1101-8. PubMed PMID: 16628706.

151. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease. 1999;19(3):323-8. PubMed PMID: 10518311.

152. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. Hepatology. 2000 Dec;32(6):1224-9. PubMed PMID: 11093728.

153. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2004 Dec;40(6):1352-60. PubMed PMID: 15565564.

154. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology. 2003 Jul;228(1):235-40. PubMed PMID: 12759473.

155. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. Gastroenterology. 2004 Dec;127(6):1714-23. PubMed PMID: 15578509.

156. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005 Jul;129(1):122-30. PubMed PMID: 16012942.

157. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, Coppola C, Ferraioli G. Complications after percutaneous saline-enhanced radiofrequency ablation of liver tumors: 3-year experience with 336 patients at a single center. AJR American journal of roentgenology. 2005 Jan;184(1):207-11. PubMed PMID: 15615976.

158. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. Cancer. 2005 Mar 15;103(6):1201-9. PubMed PMID: 15690326.

159. Yamasaki T, Kurokawa F, Shirahashi H, Kusano N, Hironaka K, Okita K. Percutaneous radiofrequency ablation therapy for patients with hepatocellular carcinoma during occlusion of hepatic blood flow. Comparison with standard percutaneous radiofrequency ablation therapy. Cancer. 2002 Dec 1;95(11):2353-60. PubMed PMID: 12436442.

160. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2004 Nov;127(5 Suppl 1):S179-88. PubMed PMID: 15508083.

161. Castells A, Bruix J, Ayuso C, Bru C, Montanya X, Boix L, et al. Transarterial embolization for hepatocellular carcinoma. Antibiotic prophylaxis and clinical meaning of postembolization fever. Journal of hepatology. 1995 Apr;22(4):410-5. PubMed PMID: 7665860.

162. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). Journal of gastroenterology. 2003;38(3):207-15. PubMed PMID: 12673442.

163. Llado L, Virgili J, Figueras J, Valls C, Dominguez J, Rafecas A, et al. A prognostic index of the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. Cancer. 2000 Jan 1;88(1):50-7. PubMed PMID: 10618605.

164. Kennedy A, Coldwell D, Sangro B, Wasan H, Salem R. Radioembolization for the treatment of liver tumors general principles. American journal of clinical oncology. 2012 Feb;35(1):91-9. PubMed PMID: 22363944.

165. Kim RD, Reed AI, Fujita S, Foley DP, Mekeel KL, Hemming AW. Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma. Journal of the American College of Surgeons. 2007 Jul;205(1):108-23. PubMed PMID: 17617340.

166. Almhanna K, Kalmadi S, Pelley R, Kim R. Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: is there an optimal approach? Oncology (Williston Park). 2007 Aug;21(9):1116-22; discussion 22, 24, 27-8. PubMed PMID: 17910314.

167. Yeo W, Mok TS, Zee B, Leung TW, Lai PB, Lau WY, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. Journal of the National Cancer Institute. 2005 Oct 19;97(20):1532-8. PubMed PMID: 16234567.

168. Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. Gut. 1998 Mar;42(3):442-7. PubMed PMID: 9577356. Pubmed Central PMCID: 1727020.

169. Okada S. Chemotherapy in hepatocellular carcinoma. Hepato-gastroenterology. 1998 Aug;45 Suppl 3:1259-63. PubMed PMID: 9730385.

170. Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2000 Jan;31(1):54-8. PubMed PMID: 10613728.

171. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. International journal of radiation oncology, biology, physics. 2003 Feb 1;55(2):329-36. PubMed PMID: 12527045.

172. Bosch FX, Ribes J, Cleries R, Diaz M. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clinics in liver disease. 2005 May;9(2):191-211, v. PubMed PMID: 15831268.

173. Block TM, Mehta AS, Fimmel CJ, Jordan R. Molecular viral oncology of hepatocellular carcinoma. Oncogene. 2003 Aug 11;22(33):5093-107. PubMed PMID: 12910247.

174. Cougot D, Neuveut C, Buendia MA. HBV induced carcinogenesis. Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2005 Dec;34 Suppl 1:S75-8. PubMed PMID: 16461228.

175. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. Japanese journal of clinical oncology. 2008 Oct;38(10):683-8. PubMed PMID: 18753360.

176. Ozer B, Serin E, Yilmaz U, Gumurdulu Y, Saygili OB, Kayaselcuk F, et al. Clinicopathologic features and risk factors for hepatocellular carcinoma: results from a single center in southern Turkey. The Turkish journal of gastroenterology : the official journal of Turkish Society of Gastroenterology. 2003 Jun;14(2):85-90. PubMed PMID: 14614632.

177. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular

carcinoma. World journal of gastroenterology : WJG. 2004 Jun 1;10(11):1547-50. PubMed PMID: 15162522.

178. Ogunbiyi JO. Hepatocellular carcinoma in the developing world. Seminars in oncology. 2001 Apr;28(2):179-87. PubMed PMID: 11301381.

179. el-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. Clinics in liver disease. 2001 Feb;5(1):87-107, vi. PubMed PMID: 11218921.

180. Borzio M, Colloredo G, Pioltelli P, Quagliuolo M, Gruppo Epatologico L. Epidemiology and outcome of hepatocellular carcinoma in Lombardy. Digestive and liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2007 Nov;39(11):1011-7. PubMed PMID: 17936698.

181. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. American journal of clinical oncology. 2004 Oct;27(5):489-93. PubMed PMID: 15596917.

182. Wang BE, Ma WM, Sulaiman A, Noer S, Sumoharjo S, Sumarsidi D, et al. Demographic, clinical, and virological characteristics of hepatocellular carcinoma in Asia: survey of 414 patients from four countries. Journal of medical virology. 2002 Jul;67(3):394-400. PubMed PMID: 12116033.

183. Fong Y, Sun RL, Jarnagin W, Blumgart LH. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Annals of surgery. 1999 Jun;229(6):790-9; discussion 9-800. PubMed PMID: 10363892. Pubmed Central PMCID: 1420825.

184. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. American journal of surgery. 2008 Jun;195(6):829-36. PubMed PMID: 18436176.

185. Kuo YH, Lu SN, Chen CL, Cheng YF, Lin CY, Hung CH, et al. Hepatocellular carcinoma surveillance and appropriate treatment options improve survival for patients with liver cirrhosis. European journal of cancer. 2010 Mar;46(4):744-51. PubMed PMID: 20060710.

186. Shi M, Chen JA, Lin XJ, Guo RP, Yuan YF, Chen MS, et al. Transarterial chemoembolization as initial treatment for unresectable hepatocellular carcinoma in southern China. World journal of gastroenterology : WJG. 2010 Jan 14;16(2):264-9. PubMed PMID: 20066748. Pubmed Central PMCID: 2806567.

187. Zhou L, Rui JA, Wang SB, Chen SG, Qu Q. LCSGJ-T classification, 6th or 5th edition TNM staging did not independently predict the long-term prognosis of HBV-related hepatocellular carcinoma after radical hepatectomy. The Journal of surgical research. 2010 Mar;159(1):538-44. PubMed PMID: 19111323.

188. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. The Lancet Oncology. 2009 Jan;10(1):35-43. PubMed PMID: 19058754.

189. Pomfret EA, Washburn K, Wald C, Nalesnik MA, Douglas D, Russo M, et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2010 Mar;16(3):262-78. PubMed PMID: 20209641.

190. Pelletier SJ, Fu S, Thyagarajan V, Romero-Marrero C, Batheja MJ, Punch JD, et al. An intention-to-treat analysis of liver transplantation for hepatocellular carcinoma using organ procurement transplant network data. Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2009 Aug;15(8):859-68. PubMed PMID: 19642139.

191. Belli G, Fantini C, Belli A, Limongelli P. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: long-term outcomes. Digestive surgery. 2011;28(2):134-40. PubMed PMID: 21540599.

192. Wong JS, Lee KF, Cheung YS, Chong CN, Wong J, Lai PB. Modification of right hepatectomy results in improvement outcome: a retrospective comparative study. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2011 Jun;13(6):431-7. PubMed PMID: 21609377. Pubmed Central PMCID: 3103101.

193. Wang W, Shi J, Xie WF. Transarterial chemoembolization in combination with percutaneous ablation therapy in unresectable hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2010 May;30(5):741-9. PubMed PMID: 20331507.

194. Kirikoshi H, Saito S, Yoneda M, Fujita K, Mawatari H, Uchiyama T, et al. Outcome of transarterial chemoembolization monotherapy, and in combination with percutaneous ethanol injection, or radiofrequency ablation therapy for hepatocellular carcinoma. Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology. 2009 Jun;39(6):553-62. PubMed PMID: 19527484.

195. Goldman L AD (ed.): Cecil Medicine, 23 edn. Ankara: Güneş Kitabevi; 2011

196. American College of Radiology. Quality and safety resources: Liver Imaging-Reporting and Data System. Available at: http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/LIRADS. Accesed April 22,2012

197. Organ distribution: allocation of livers-liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma (HCC). United Network for Organ Sharing Web site. http://www.unos.org/policiesandbylaws/policies.asp/resources_true.Revised September 18,2007. Accessed February 27,2008.

198. Abou-Alfa GK. Current and novel therapeutics for hepatocellular carcinoma. American Society of Clinical Oncology Educational Book. (Perry MC ed).Alexandria: VA; 192-197, 2004.

199. Llovet J RS, Mazzaferro V. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase 3 randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007.

200. Coşkun M, Özdemir S. Hepatosellüler Karsinom: Etiyoloji ve Epidemiyoloji. J Int Med Sci. 3:28-31, 2007.

201. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, Yalın Kılıç ZM, Kaçar S, Tunç B. Tek Merkeze Ait Hepatosellüler Karsinom Verileri; Retrospektif Çalışma. Akademik Gastroenteroloji Dergisi. 8:18-23, 2009.

202. D'Angelica M, Fong Y. The Liver. Sabiston Textbook of Surgery The biological basis of modern surgical practice. (Courtney M, Townsend Jr, ed). 17th edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 1513-1573, 2004.