



**T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**Dr. Meryem KARABACAK  
UZMANLIK TEZİ**

**SORAFENİB VEYA REGORAFENİB TEDAVİSİ ALMIŞ HCC TANILI  
HASTALARDA HASTALIĞIN PROGNOZU VE TEDAVİ  
ETKİNLİĞİNİ BELİRLEMEDE AL-Bİ SKORU İLE CHİLD-PUGH  
SKORUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

Konya – 2024



**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**SORAFENİB VEYA REGORAFENİB TEDAVİSİ ALMIŞ HCC TANILI**  
**HASTALARDA HASTALIĞIN PROGNOZU VE TEDAVİ**  
**ETKİNLİĞİNİ BELİRLEMEDE AL-Bİ SKORU İLE CHİLD-PUGH**  
**SKORUNUN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Meryem KARABACAK**

**Danışman**

**Doç. Dr. Murat ARAZ**

## **ÖNSÖZ (TEŞEKKÜR)**

**Hayat bir maraton...**

**Kendimize çeşitli tanımlamalarla kimlik belirlediğimiz**

**Evlat, kardeş, arkadaş, öğrenci, avukat...**

**Bugün doktor ve öğrenci kimliğim ile ortaya çıkmış olan tez çalışmamda büyük katkıları ve yol göstericiliği nedeniyle sayın hocam öğretim üyesi**

**Doç. Doktor Murat ARAZ'a saygılarımla..**

**Oluşturabildiğim her kimliğimde ilk ve en önemli destekçim, ortağım sevgili aileme sevgilerimle..**

**Bütün değerli öğretim üyesi hocalarıma, Dr. Muzaffer Uğraklı abime, ilgisi ve özeni için Uzm. Dr. Mehtap Yücel hanıma, yandal uzmanlarıma ve çok değerli arkadaşlarıma yardım ve destekleri için teşekkürlerimi sunarım.**

# İÇİNDEKİLER

<b>ÖZET .....</b>	<b>vii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>vii</b>
<b>SİMGELER VE KISALTMALAR.....</b>	<b>ix</b>
<b>TABLolar LİSTESİ .....</b>	<b>x</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ.....</b>	<b>xi</b>
<b>1. GİRİŞ.....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER .....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Karaciğer Neoplazileri .....</b>	<b>2</b>
2.1.1 Hepatoselüler karsinom (HCC).....	3
2.1.1.1 Epidemiyoloji .....	3
2.1.1.2 Risk faktörleri.....	5
2.1.1.3 Semptomlar ve Bulgular.....	8
2.1.1.4 Tanı .....	8
2.1.1.5 Evreleme.....	8
2.1.1.6 Tarama .....	10
2.1.1.7 HCC' de Tedavi .....	10
2.1.2 Child-Pugh Skorlama sistemi (CPS).....	16
2.1.3 AL-Bİ Skoru.....	17
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>18</b>
<b>4.BULGULAR .....</b>	<b>19</b>
<b>5.TARTIŞMA.....</b>	<b>42</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>46</b>
<b>7. KAYNAKÇA.....</b>	<b>48</b>

## ÖZET

Hepatosellüler kanser; HBV, HCV, NASH, kronik alkolizm, aflatoksin gibi etyolojileri kontrol altına alındığında yüksek oranda önlenebilen altıncı en sık kanser olup, kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer alan karaciğerin en sık primer tümörüdür. HCC tedavisinde kanserin tedavisine ek olarak karaciğer rezervi ve fonksiyonu tedavi belirlemede önemli yer tutmaktadır. Karaciğer (dis)fonksiyonu; sağkalım, tedavi tolerasyonu, ilaç yan etki riski, ikinci ve diğer sıra tedavilerin uygulanabilirliğinde oldukça önemlidir. Tedavide kullanılan algoritmalarda Child-Pugh Skoru (CPS) kullanılmaktadır. Ancak CPS, sirotik hastalar üzerinde, varis kanama operasyon sonrası mortalite risk değerlendirmesi için oluşturulmuş, istatistiki sonuçlarla oluşturulmamış, assit ve ensefalopati gibi kılavuzlarda sınıflandırılması net olmayan subjektif kriterler içeren bir yöntemdir. ALBI skoru ise 2015 yılında HCC hastaları üzerinde Japonya’da Johnson ve arkadaşları tarafından geniş kohort çalışmalarının analizi ile serum albümin ve bilirubinden kullanılarak geliştirilmiş basit, uygulanabilir, objektif bir yöntemdir.

Çalışmamızda HCC ile sorafenib ve/veya regorafenib almış hastaların tedavi öncesi ALBI skorunun Child-Pugh skoruna göre sağkalım ve progresyon açısından üstünlüğü araştırıldı.

Sonuçlarda; düşük ALBI skorunun CPS’ ye göre ve kendi grupları arasında sağkalımda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte önemli derecede daha iyi sağkalımla ilişkili olduğu tespit edildi. PFS’ de anlamlı fark saptanmadı. Ancak hasta sayısının az olması nedeniyle gruplardaki hasta dağılımları yetersiz olup sonuçlar değerlendirilirken bu kısıtlılığın göz önünde bulundurulması önerilir.

**Anahtar kelimeler:** hepatosellüler kanser, ALBI skoru, albümin, bilirubin, Child-Pugh skoru, sorafenib, regorafenib

## ABSTRACT

Hepatocellular cancer; It is the sixth most common cancer that can be prevented at a high rate when etiologies such as HBV, HCV, NAFLD, chronic alcoholism and aflatoxin are controlled, and it is the most common primary tumor of the liver, which ranks third in cancer-related deaths. In HCC treatment, in addition to the treatment of cancer, liver reserve and function have an important role in determining treatment. Liver (dys)function is very important in survival, treatment tolerance, drug side effect risk and applicability of second and other line treatments. Child-Pugh Score (CPS) has been used in the algorithms used in HCC treat-

ment. However, CPS was created for mortality risk assessment after varicose bleeding surgery on cirrhotic patients, was not created with statistical results, and contains subjective criteria such as ascites and encephalopathy, which are not clearly classified in the guidelines. ALBI score is a simple, applicable, objective method developed by Johnson et al. in Japan in 2015, using serum albumin and bilirubin, through the analysis of large cohort studies on HCC patients. There are many studies in the literature showing the effectiveness of the ALBI score in patients who received resection, ablation therapy and sorafenib for HCC.

In our study, the superiority of the pre-treatment ALBI score compared to the Child-Pugh score in terms of survival and progression in patients with HCC who received sorafenib and/or regorafenib was investigated.

In the results, it was determined that a low ALBI score was associated with significantly better survival compared to CPS and among its own groups, but not statistically. No significant difference was detected in RFS. However, due to the small number of patients, the distribution of patients in the groups is insufficient, and it is recommended that this limitation be taken into consideration when evaluating the results.

**Key words:** hepatocellular cancer, ALBI score, albumin, bilirubin, Child-Pugh score, sorafenib, regorafenib

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- AFP: alfa feto-protein
- AJCC: Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu
- ALP: alkalen fosfataz
- anti-CTLA-4: anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 monoklonal antikoru
- BCLC: The Barcelona Clinic Liver Cancer sınıflaması
- CLIP: Cancer of The Liver İtalian Program
- FGFR: fibroblast growth factor receptor
- GNP: gemsitabin+nab-paklitaksel
- HBV: Hepatit B virüsü
- HCC: Hepatoselüler karsinom
- HCV: Hepatit C virüsü
- NAFLD: non-alkolik fatty liver disease
- NASH: non-alkolik steatohepatit
- OS: overall survival
- PDGFR- $\beta$ : platelet derived growth factor receptor- $\beta$
- PD-1: programlanmış hücre ölüm proteini
- PD-L1: programlanmış hücre ölüm protein ligandı
- PFS: progresyon free survival
- RF: radyofrekans ablasyon
- RFS: recurrence free survival
- SBRT: stereotactic body radioembolization
- SIRT: selective internal radiation therapy
- TAKE: transarteriyel kemo-embolizasyon
- TARE: transarteriyel radyo-embolizasyon
- TKI: tirozin kinaz inhibitörleri
- UNOS: United Network of Organ Sharing
- VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü
- VEGFR: vasküler endotelial growth faktör reseptörü

## TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1. Karaciğer tümörleri .....	3
Tablo 2. Globocan 2022 kanser yeni vaka ve mortalite istatistikleri .....	5
Tablo 3. Child-Pugh skorlaması .....	17
Tablo 4. Hastaların demografik, etiyolojik ve ek hastalık özellikleri .....	19
Tablo 5. Hastaların hastalık özellikleri.....	20
Tablo 6. Hastaların önceki tedavilerine ait özellikler .....	20
Tablo 7. Hastaların bazı laboratuvar parametrelerine ait değerler .....	21
Tablo 8. Hastaların ECOG performans durumu .....	21
Tablo 9. Sorafenib ve Regorafenib öncesi CPS, AL-Bİ skoru, tedavi yanıtları ve hasta son durumunun dağılımı .....	22
Tablo 10. Hastaların Sorafenib, Regorafenib öncesi CPS ve AL-Bİ skorlarının dağılımı .....	23
Tablo 11. Hastaların Sorafenib, Regorafenib başlanan kadar geçen süre ve hastaların sağkalım süresine ait değerler .....	23
Tablo 12. Sorafenib öncesi CPS ve AL-Bİ skorlarına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması .....	25
Tablo 13. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması .....	29
Tablo 14. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması .....	29
Tablo 15. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması .....	30
Tablo 16. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve AL-Bİ-2 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması .....	30
Tablo 17. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması .....	31
Tablo 18. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması .....	32
Tablo 19. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması .....	32
Tablo 20. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması .....	33
Tablo 21. CPS ve AL-Bİ skorlarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması .....	33
Tablo 22. CPS ve AL-Bİ skorlarının Sorafenib ve Regrofenib'e göre progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması .....	37

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Her iki cinsiyette (a), erkekte (b), kadında (c) sıklığına göre kanser insidans ve mortalite oranları .....	4
Şekil 2. BCLC sınıflaması .....	9
Şekil 3. HCC' de tedavi algoritması .....	11
Şekil 4. T hücreleri üzerinde PD-1 sinyal yolağı .....	14
Şekil 5. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi .....	26
Şekil 6. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki AL-Bİ skorunun sağkalım üzerine etkisi.....	26
Şekil 7. Hastaların Regorafenib başlamadan önceki CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi .....	27
Şekil 8. Hastaların Regorafenib başlamadan önceki AL-Bİ skorunun sağkalım üzerine etkisi.....	28
Şekil 9. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile ALBİ-1 skorunun sağkalım üzerine etkisi ..	34
Şekil 10. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-2 skorunun sağkalım üzerine etkisi.	35
Şekil 11. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile AL-Bİ-2 skorunun sağkalım üzerine etkisi	35
Şekil 12. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile AL-Bİ-1 skorunun sağkalım üzerine etkisi	36
Şekil 13. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile AL-Bİ-1 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi .....	38
Şekil 14. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-2 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi .....	38
Şekil 15. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile ALBİ-2 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi .....	39
Şekil 16. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-1 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi .....	40
Şekil 17. CPS-A olan hastaların Sorafenib başlamadan önceki ALBİ-1 ve ALBİ-2 skorunun sağkalım üzerine etkisi .....	41
Şekil 18. CPS-A olan hastaların Sorafenib başlamadan önceki ALBİ-1 ve ALBİ-2 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi.....	41

## 1. GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HCC) karaciğerin en sık primer tümörüdür. Altıncı en sık kanserdir. Kansere bağlı ölümlerde 3. sırada bulunmaktadır. Önemli epidemiyolojik bir sağlık sorunudur. HBV, HCV enfeksiyonu, steatohepatit gibi önlenabilir bir dizi etyolojik faktör mevcuttur. Bu faktörlere bağlı kronik inflamasyon süreci sonrası karaciğerde fibrozis ve kansere yönelik patogenetik değişikliklerle malign süreç başlamaktadır. HCC yüksek oranda kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmektedir. [1, 2]

Hastaların çoğunluğu ileri evreye kadar asemptomatik seyir gösterdiği için ve altta yatan siroz varlığında semptomlar geç farkedildiği için geç evrelerde tanı almaktadır. Tanı anında; hastalığın yaygınlığı, bulunduğu evre ve hastanın karaciğer rezervine göre sağkalım ve tedaviye yanıt değişkenlik göstermektedir. [1]

HCC, pek çok malignite ile karşılaştırıldığında önlenabilir/ kontrol altına alınabilir etyolojileri mevcuttur. Etiyolojide HBV enfeksiyonu % 50 kadar hastada görülmekle birlikte; HCV, alkol tüketimi, non-alkolik steatohepatit, hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi faktörler diğer önemli etyolojik nedenleri oluşturmaktadır. HCC %80-90 oranında siroz zemininde gelişmekle birlikte, siroz gelişimi olmadan da HCC görülebilmektedir.[3]

Radyolojik olarak ve/veya doku biyopsisi yolu ile HCC tanısı alan hastalar için tümörün yeri ve sayısı, vasküler invazyon, uzak metastaz, altta yatan siroz varlığı, hastanın performans durumu, komorbiditeleri ve karaciğer fonksiyonlarının korunmuşluk durumuna göre tedavi modaliteleri seçilmektedir.[1]

Siroz varlığı ve korunmuş karaciğer fonksiyonları sağ kalımda bağımsız risk faktörüdür. HCC' ye bağlı ölümler; primer hastalığa bağlı-uygulanan tedavilerin etkileri ve kronik karaciğer hasar durumuna bağlı olmak üzere temelde iki başlıkta toplanmaktadır. Tümör tek sayıda ve küçük boyutta olsa bile karaciğer fonksiyonu ileri derecede bozuk hastalarda ölümlerin HCC'den değil karaciğer hasarına bağlı olduğu görülmektedir. Karaciğer fonksiyonlarının, terapötik ajanların efikası ve toksisitesi açısından da büyük önemi mevcuttur. Bu nedenle karaciğer fonksiyonlarının belirlenmesine yönelik seçilecek yöntem büyük önem arz etmektedir. [1, 4]

Child-Pugh skorlaması (CPS) siroz hastalarının karaciğer disfonksiyonun belirlenmesi için oluşturulmuş bir skorlama sistemi olup HCC hastaları için özellikle oluşturulmuş bir sistem değildir. Skorlamada bazı faktörler subjektif olup uygulayıcıya göre değişmektedir.

CPS'ye göre hastalar Child-A, Child-B, Child-C olarak 3 gruba ayrılmaktadır. Child-C hastalar ileri evre karaciğer fonksiyon bozukluğuna sahip olup palyatif tedaviye yönlendirilmektedir. Child A-B grupları, hastalara tedavi yöntemi belirlemede net ayırım sağlamamaktadır. Tedavi modalitesi seçmeye yardımcı olması açısından daha spesifik bir yöntem ihtiyacı vardır. [4, 5]

AL-Bİ skoru, HCC hastaları üzerinde tedavi yöntemi seçiminde ve prognozda yönlendirici, kanıta dayalı yöntemlerle oluşturulmuş, non-sirotik hastalarda da karaciğer fonksiyonel durumunu göstermeye yardımcı, serum albumin ve bilirubin düzeylerini kullanan objektif bir skorlamadır. AL-Bİ skoru daha önce pek çok çalışmada etkinlik açısından değerlendirilmiştir ve anlamlı olabileceğine dair sonuçlar mevcuttur. [4]

Amaç: Çalışmamızda sorafenib veya regorafenib almış ileri evre HCC hastalarında AL-Bİ skorunun CPS'ye üstünlüğü araştırılacaktır. Aynı hasta grubu iki ayrı skorlama sistemine göre gruplanacak, AL-Bİ skorunun hastaları gruplamadaki başarısı, mortalite oranları, progresyonsuz sağkalım açısından farkları değerlendirilecektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 Karaciğer Neoplazileri**

Karaciğer tümörleri primer ve metastatik tümörler olarak iki gruba ayrılır. Akciğer ve karaciğer en sık metastaz görülen organlar olup karaciğerin en sık tümörü, diğer organ karsinomlarının metastazlarıdır. En yaygın benign tümör karaciğer hemanjiomu iken, en sık primer malign karaciğer tümörü ise %75-85 oranla hepatoselüler karsinomdur (HCC). Bununla birlikte kolanjiyelüler karsinom %10-15 oranla takip eder. Anjiyosarkoma ve lenfoma ise nadir tümörleridir. Çocukluk çağı karaciğer en sık malign lezyonu hepatoblastomdur [6-8]. Karaciğer tümörleri tablo-1'de gösterilmiştir.

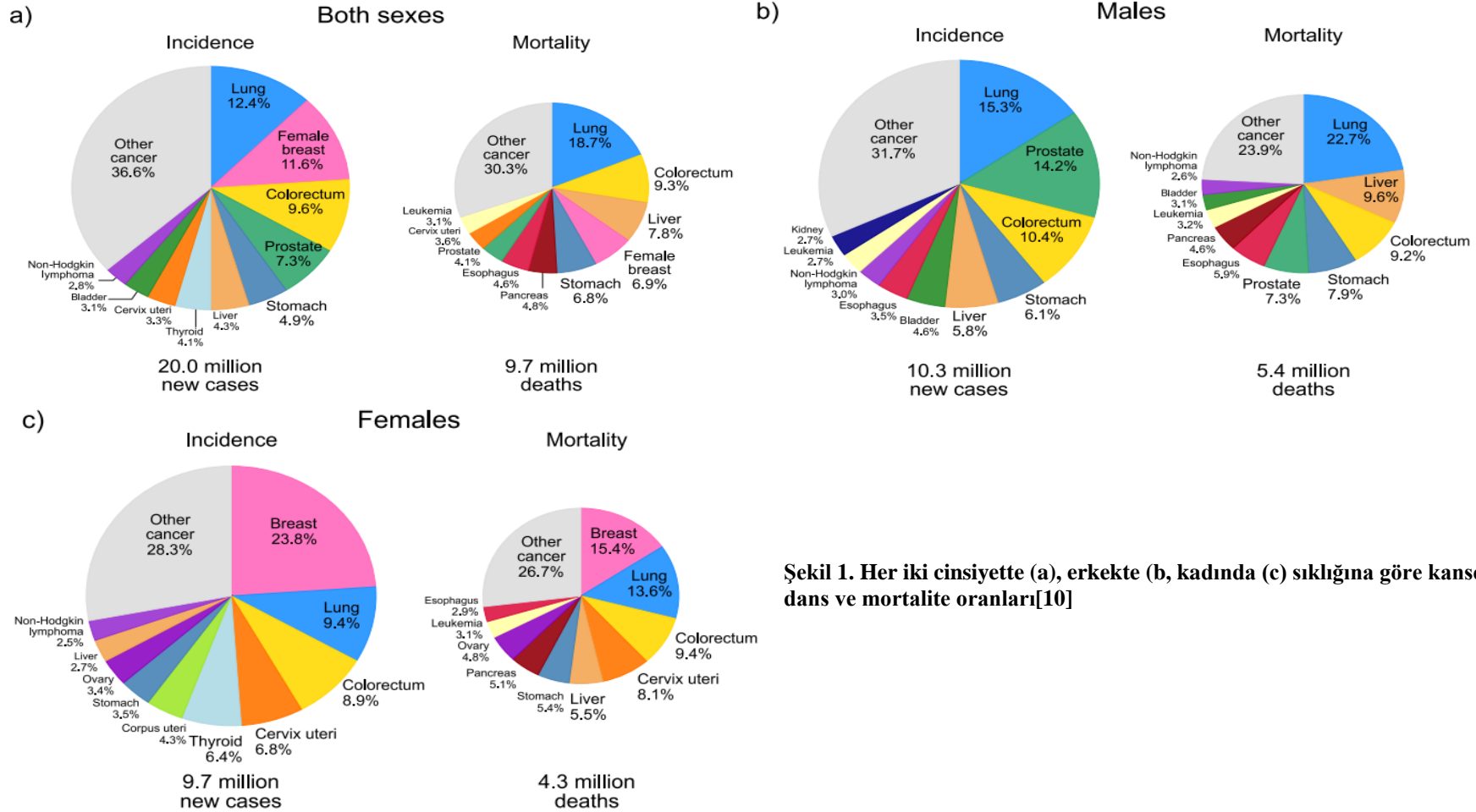
	BENİGN	MALİGN
Epitelyal Tümörler	hepatoselüler adenom	hepatoselüler karsinom
	biliyer adenom	fibrolameller karsinom
	biliyer kistadenom	kolanjioselüler karsinom
	biliyer papillomatoz	biliyer kistadenokarsinom
		hepatoblastom
Mezenkimal Tümörler	hemanjiom	anjiosarkom
	anjiomyolipom	Leiomyosarkom
	hemanjioendotelom	lenfoma
	lenfanjiom	
	lipom	
	myolipom	
	fibrom	
Tümör Benzeri Lezyonlar	fokal nodüler hüperplazi	
	nodüler rejeneratif hiperplazi	
	mezenkimal hamartom	
	biliyer hamartom	
	peilyozis hepatis	
	displastik nodül	
	inflamatuvar psödötümör	
	fokal yağlı değişiklikler	

Tablo 1. Karaciğer tümörleri [7]

## 2.1.1 Hepatoselüler karsinom (HCC)

### 2.1.1.1 Epidemiyoloji

2022 kanser istatistik verilerine göre 865.269 yeni vaka ve 757.948 mortalite ile 6.en sık kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde 3. sırada yer almaktadır. Erkeklerde 5. en sık kanser olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde akciğer kanserinden sonra 2. sırada gelmektedir. Epidemiyolojik açıdan önemli, sık görülen bir kanserdir. Ölüm oranı yıllık insidansına yakındır. Etyolojik faktörlerin yaygınlığına göre hastalığın insidansı bölgesel farklılık göstermekle birlikte tüm kanserlerin yaklaşık % 5.4' ünü oluşturur. HBV riskinin yüksek olduğu güneydoğu Asya' da ve vertikal geçişin yüksek olduğu sahra güneyindeki Afrika 'da vakaların % 85' ten fazlası görülmektedir. Bu bölgelerdeki HBV sekonder vakaların % 50 'sinde siroz zemini olmadan HCC görülmektedir ve ortalama yaş 20-40 arasındadır. ABD, Japonya ve batı ülkelerinde ise daha çok HCV enfeksiyonu sonrası ve 60 yaş üzerinde, siroz gelişimini takiben HCC görülmektedir. Erkek kadın oranı, insidansı yüksek bölgelerde 8:1 iken, insidansı düşük bölgelerde 3:1 dir.[8-10]



Şekil 1. Her iki cinsiyette (a), erkekte (b), kadında (c) sıklığına göre kanser insidans ve mortalite oranları[10]

**Tablo 2. Globocan 2022 kanser yeni vaka ve mortalite istatistikleri [10]**

Cancer site	Incidence			Mortality		
	Rank	New cases	% of all sites	Rank	Deaths	% of all sites
Lung	1	2,480,301	12.4	1	1,817,172	18.7
Female breast	2	2,308,897	11.6	4	665,684	6.9
Colorectum	3	1,926,118	9.6	2	903,859	9.3
Prostate	4	1,466,680	7.3	8	396,792	4.1
Stomach	5	968,350	4.9	5	659,853	6.8
Liver	6	865,269	4.3	3	757,948	7.8
Thyroid	7	821,173	4.1	24	47,485	0.5
Cervix uteri	8	661,021	3.3	9	348,189	3.6
Bladder	9	613,791	3.1	13	220,349	2.3
Non-Hodgkin lymphoma	10	553,010	2.8	11	250,475	2.6
Esophagus	11	510,716	2.6	7	445,129	4.6
Pancreas	12	510,566	2.6	6	467,005	4.8

### **2.1.1.2 Risk faktörleri**

-HBV, HCV enfeksiyonu, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol kullanımı (özellikle obezite ile birliktelikte), hemakromatozis, primer biliyer kolanjit, alfa-1 antitripsin eksikliği, tirozinemi, Wilson hastalığı gibi sebeplere bağlı siroz varlığı,

-Siroz olmadan HBV varlığı, erkek cinsiyet, diyabet, sigara kullanımı, aflatoksin maruziyeti (TP53 mutasyonu aracılığı ile), birinci derece akrabada aile hikayesi, obezite (özellikle genç yaşta), hipotiroidi (kadınlarda) risk faktörleri arasında sayılabilir. [6, 11]

### **-Hepatit B (HBV)**

HBV, hepadnoviridea ailesinden DNA' lı bir virüstür. Bütün vücut sıvıları ile bulaştığı kabul edilmekle birlikte esas bulaş yolu kan-kan teması veya parenteral yoldur. Dünyada yaklaşık 250 milyon insanın enfekte olduğu düşünülmekte olup küresel bir sağlık sorunudur.[8]

Virüsün hepatosit yüzey antijenine bağlanması sonrası hücre içinde çoğalmakta olup, hücre çekirdeği içinde sirküler DNA kalıpları (ccc DNA) oluşturmaktadır. Bu DNA kalıplarının hepatosit DNA' sına entegre olabildiği ve bu nedenle HBV'nin tamamen eradikasyonunun mümkün olmadığı bilinmektedir. Asemptomatik taşıyıcılık, kronik hepatit (non-progresif hastalık), fulminan hepatit, bazen sirozla sona eren kronik-progresif hastalık olarak 4 klinik tabloya neden olabilir. [8]

Akut hepatit B hastaları tedavi almaz ise 5 yıllık takipte % 8-20 oranda siroz görülmektedir. Siroz hastalarının 5 yıllık takibinde ise % 20 oranda dekompanzasyon, yıllık takipte % 2-5 oranında HCC görülmektedir. [7]

### ***-Hepatit C (HCV)***

HCV, flaviviridae ailesine ait, zarflı tek zincirli bir RNA virüsüdür. 1992'den önce kan transfüzyonu öyküsü (gerekli viral etkenlere bakılmadığı için), uyuşturucu madde bağımlılığı gibi durumlarda ortak kullanılan enjeksiyonlar, çoklu cinsel partneri olanlar, endemik bölgelerde yaşamak önemli bulaş yollarıdır.[7]

HCV enfeksiyonu sonrası kronik hepatite bağlı siroz ve sirozla ilişkili komplikasyonlar ve HCC gelişimi görülebilmektedir. HCV ile kronik hastalık ve siroza ilerleme HBV'ye göre çok daha yüksektir. 2013 yılından itibaren etkili oral antiviral tedavilerin kullanılmaya başlanması sonrası insan vücudundan eradike edilebilmesi mümkün olmaktadır. [7]

HBV ve HCV onkojen içermemektedir. HBV-X geninin onkojenik potansiyel taşıyor olabileceği düşünülmektedir. Kronik inflamasyon ve turn-overda artış etkisi ile tümöral dönüşüm olduğu düşünülmektedir. İnflamasyon ve rejenerasyon genom DNA'sında edinsel mutasyonlara neden olan faktördür. Sirotik olmayan, HBV' ye bağlı HCC'nin, hepatik yıkım ve bunu takip eden çoğalma sikluslarından kaynaklanabileceği düşünülmektedir. HCC karaciğer parankim hücresi olan hepatositler ve hepatosit öncü hücrelerinden köken almaktadır. Morfolojik olarak unifokal, multifokal, diffüz infiltratif tipte olabilir.[8, 9]

### ***-Alkolizm***

Alkol direkt bir hepatotoksin olarak kabul edilir. Kronik ve aşırı alkol alımı, karaciğer hastalığının majör nedenlerinden birisidir. Erişkin karaciğer yağlanması en iyi bilinen nedenidir. Alkolik karaciğer hastalığının patolojisi, nadiren saf olarak bulunan üç majör lezyonu içerir; (1) yağlı karaciğer (steatoz), (2) alkolik hepatit (steatohepatit), (3) siroz. [8, 9]

Aşırı alkol alanların %90-100'ünde hepatik steatoz gelişmekte; bunların %10-35'inde alkolle bağlı hepatit, kronik alkoliklerin ise %8-20'inde siroz görülmektedir. Bu üç tablo birbirinden bağımsız gelişebilmektedir ve mutlaka birbirlerinin devamı olarak yorumlanmamalıdır. Alkolik sirozların %10-20'sinde HCC görülür. Ciddi alkolik karaciğer hastalığının prognozu kötüdür; sirozla eş zamanlı alkolik hepatitin mortalitesi dördüncü yılda % 60'a yakındır. [8, 9]

Alkolik karaciğer hastalığında alkol alım miktarı ve süresi en önemli risk faktörleridir. İçeceğin cinsi daha az belirgindir. Kadınlar alkolik karaciğer hasarına erkeklerle kıyaslandıklarında daha hassastırlar. Belirgin derecede daha az alkol alımıyla ileri karaciğer hastalığı geliştirirler. Bir erkekte alkolik karaciğer hastalığı geliştirme eşiği > 60-80 gram/gün alkolün 10 yıl alımıyken, kadınlarda 20-40 gram/gün alımıyla benzer derecede karaciğer hasarı oluşturma riski vardır. Cinsiyet bağımlı farklılıklar östrojenin ve alkol metabolizmasının çok iyi anlaşılmamış etkilerinden kaynaklanır. 160 gram/gün alkol alımı, alkolik siroz gelişimi için 25 kat artmış riskle birlikte dir.[9]

HCV ile enfeksiyon, kronik ve yoğun içicilerde alkolik karaciğer hastalığının siroza progresyonunda önemli bir komorbiditedir. HCV ile enfekte bireylerde 20- 50 gram/gün gibi orta düzeydeki alkol alımı bile siroz ve hepatoselüler kanser riskini artırmaktadır.[9]

Alkolik hepatitin ayırıcı özelliği balon dejenerasyonu, noktasal nekroz, polimorfonükleer infiltrat ve perivenüler-perisinüzoidal Disse boşluğunda fibrozisle karakterize hepatosit hasarıdır.[9]

#### ***-NAFLD (non-alkolik fatty liver disease) / NASH (non-alkolik steatohepatit)***

Karaciğer yağlanması alkol almayan bireylerde geliştiği sık görülen bir durumdur. Alkole bağlı karaciğer hastalığındaki tüm değişiklikler (steatoz, steatohepatit, siroz) görülebilir. Ancak alkolde görülen histopatolojik değişiklikler çok daha az belirgindir. Artan obezite ile birlikte oranları giderek artmaktadır. Sıklıkla tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite gibi durumlar eşlik eder. [8]

NASH, serum transaminazlarının rastlantısal yüksek bulunmasının en sık karşılaşılan nedenidir. Hastalar genellikle asemptomatiktirler. Tanı için karaciğer biyopsisi gerekir. Diyet ve egzersiz gibi yaşam biçimi değişiklikleri en etkili tedavi gibi gözükmektedir. [8]

Kriptojenik olduğu düşünülen siroz vakalarının önemli bir kısmının aslında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığına bağlı olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. [8, 9]

### **2.1.1.3 Semptomlar ve Bulgular**

Kaşeksi, halsizlik, kilo kaybı, karın ağrısı, sarılık, bulantı, ani assit gelişimi, karında ele gelen kitle, önceden bilinen siroz veya hepatiti olan hastada klinikte ani kötüleşme olması olası semptomlardır. [6, 8]

Laboratuvarda sirozlu hastalarda lökopeni/ lökositoz, anemi, eritropoetine bağlı eritrositoz görülebilir. Serum ALP düzeylerinde ani artış, HBsAg pozitifliği, anti-HCV pozitifliği görülebilir. AFP yüksekliği hastaların %50- 70'inde ve ilerlemiş hastalıkta görülmektedir. AFP spesifik ve sensitif değildir. HCC'nin fibrolameller varyantında AFP yüksekliği görülmez. Spesifik olmamakla birlikte protrombin zamanı uzayabilir. Ascit sıvısının sitolojik incelemesinde nadiren malign hücelere rastlanır. [6, 8]

### **2.1.1.4 Tanı**

Kontrastlı BT/MR ile görüntüleme veya karaciğer biyopsisi tanı koydurucudur. Görüntüleme lezyonda arteryal fazda hipervaskülarizasyon ve geç fazda hipointensite (wash-out fenomeni) olması en spesifik bulgusudur. Ultrasonografi düşük sensitif ve uygulayıcı bağımlıdır. Yüksek riskli hastalarda hepatik nodül takibinde kullanılabilir. [6]

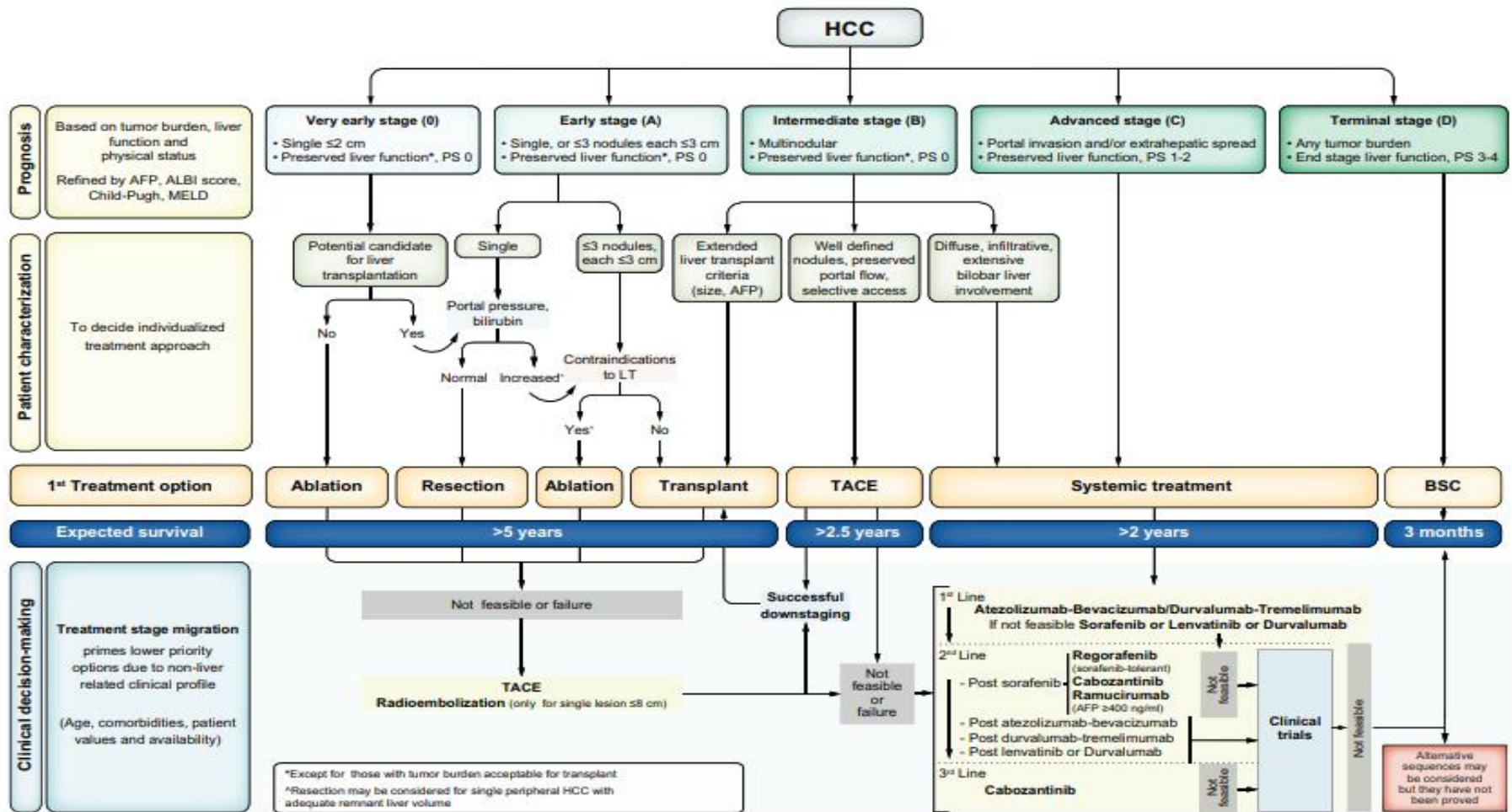
### **2.1.1.5 Evreleme**

Evrelemede çeşitli sınıflamalar kullanılmaktadır. TNM, BCLC, CLİP, Japan Integrated Staging Score bunlardan sayılabilir. Klinik pratikte sık kullanılan iki evreleme sisteminden bahsedilecektir:

#### **-TNM evrelemesi**

Amerikan Birleşik Kanser Komisyonu (AJCC) tarafından geliştirilmiş olup; primer tümör, bölgesel lenf nodu ve metastaz değerlendirilir. [9]

T0: primer tümör yok, T1a: primer tümör  $\leq 2$  cm, T1b: vasküler invazyon olmadan primer tümör  $>2$ cm, T2: vasküler invazyon varlığında primer tümör  $>2$  cm veya her biri  $<5$  cm multiple tümör, T3: en az biri  $>5$  cm multiple tümör, T4: portal veya hepatik ven ana dalına invazyon ve/veya visseral periton/safra kesesine invazyon varlığında tek veya multiple herhangi bir boyutta primer tümör varlığı; N1: bölgesel lenf nodu metastazı; M1: uzak metastaz; F0: hepatif fibrozis yok, F1: ciddi hepatif fibrozis veya siroz var şeklindedir. [6]



Şekil 2. BCLC sınıflaması [12]

### ***-The Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sınıflaması***

Bu sınıflama Child-Pugh sınıflaması, tümör evresi, performans durumu ve karaciğer fonksiyonlarını dahil etmektedir. Tedavi modalitesi belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır.[6, 12, 13]

-BCLC-0: very early stage—yaşam beklentisi >5 yıl

- BCLC-A: early stage—yaşam beklentisi >5 yıl

-BCLC-B: intermediate stage—yaşam beklentisi >2.5 yıl

-BCLC- C: advanced stage—yaşam beklentisi >2 yıl

-BCLC-D: terminal stage—yaşam beklentisi 3 ay

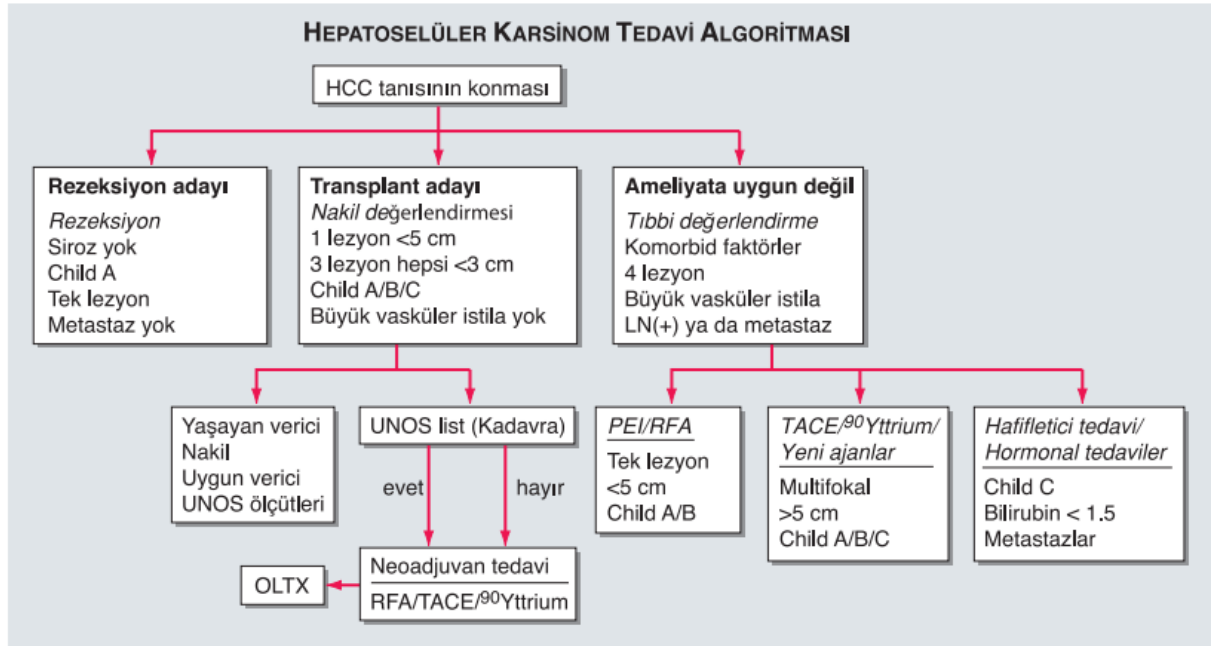
#### ***2.1.1.6 Tarama***

Resmi kılavuz bilgisi olmamakla birlikte klinik pratikte yüksek riskli hastaların (HBV taşıyıcıları, HCV sirozu ve ailede HCC öyküsü) takibi için 6 ayda bir AFP düzeylerini ölçmek ve karaciğere yönelik ultrason (ya da BT) yapmaktır. AFP'nin her hastada yükselmeyeceği göz önüne alınarak şüphelenilen hastalarda kontrastlı dinamik MR/ BT ile değerlendirme önerilmektedir.[9]

#### ***2.1.1.7 HCC' de Tedavi***

Siroz ve HCC olmak üzere iki karaciğer hastalığına tedavi verildiği unutulmamalıdır. Tedavi seçenekleri tümör evresine, karaciğer fonksiyonel durumuna, hastanın performans durumuna göre seçilmektedir. Siroz varlığında zaten zarar görmüş olan karaciğer rezervinin korunması sağkalım için oldukça önemlidir. Karaciğer fonksiyon durumu için ve hastalara tedavi seçiminde pratikte Child-Pugh skoru kullanılmaktadır. Tedavi seçenekleri küratif ve non-küratif olarak ikiye ayrılır. [3, 6]

Hastalarda küratif tedavi seçenekleri transplantasyon, ablasyon/ rezeksiyondur. Küratif tedavinin mümkün olmadığı durumlarda ise embolizasyon (kemo-radyoembolizasyon), sistemik terapiler (sistemik kemoterapi, tirozin kinaz inhibitörleri, anti -VEGF terapiler) ve immünoterapiler kullanılmaktadır. [3, 6]



Şekil 3. HCC’ de tedavi algoritması. OLTX, ortotopik karaciğer nakli; TACE, transarteriyel kemoembolizasyon; PEI, perkütanöz etanol enjeksiyonu; RFA, radyofrekans ablasyonu; LN, lenf düğümü [9]

### Rezeksiyon

Metastatik olmayan, küçük boyutlu lezyonlarda; karaciğer rezervi ve performansı iyi olan hastalarda genellikle sirotik olmayan hastalarda küratif tedavi için kullanılır. Sağkalım; %70’lere ulaşmakla birlikte, 5 yıllık rekürrens oranının %50-70 ‘lere ulaşması nedeniyle sınırlanmaktadır. [2, 11]

### Karaciğer transplantasyonu

Sirotik karaciğer zemininde gelişen HCC hastalarında daha uygun bir tedavi seçeneğidir. Küratif olması, siroz ve HCC tedavisinin eş zamanlı yapılmış olması en büyük avantajıdır. Hasta seçim kriteri olarak kullanılan Milan kriterleri: <5 cm tek nodül veya <3 cm üç nodül makrovasküler invazyon yokluğu, ekstrahepatik yayılım yokluğu şeklindedir. Transplantasyon sonrası 4 yıllık sağkalım beklentisi %75 ve rekürrensiz sağkalım beklentisi %83 tür. United Network of Organ Sharing (UNOS); MİLAN kriterlerini sağlayan hastaları MELD skoru  $\geq 22$  puan ile nakil listesine dahil etmektedir. Organa erken ulaşım olmaması halinde MİLAN kriterlerine göre progrese olan hasta transplantasyon listesinden düşebilmektedir. Bu nedenle nakil sırası beklemekte olan hastalara uygun ise köprü tedaviler uygulanabilmektedir. [2, 11]

### ***Ablatif tedaviler***

Rezeksiyon ve transplantasyon uygun olmayan erken evre hastalarda veya transplantasyon yapılmaya kadar köprü tedavi olarak lokal ablasyon tedavileri uygulanabilir. Radyofrekans ablasyon; perkütan yolla elektrotlar aracılığı ile tümör dokusunda hipertermi ve koagülasyon nekrozu oluşturulması esasına dayanır. Özellikle <2cm ve tek lezyonu olan hastalarda yanıt ve uzun dönem sağkalım açısından cerrahi ile benzerdir. Perkütan ablasyon ile <3cm olan tümörlerde yanıt oranları %80' e varmaktadır. 3-5 cm arası tümörlerde %50' ye düşmektedir. >5 cm lezyonlarda faydaları sınırlıdır ve ısı etkisi ile biliyer kanal ve ana damarların zarar görme riski vardır. Genel sağkalım faydaları net değildir. [2, 7, 11]

Küratif lokal tedavi (cerrahi/transplantasyon/ablasyon) sonrası adjuvan sistemik tedavinin faydası yoktur. Cerrahi ve lokal ablatif tedavi sonrası, bir VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve Raf inhibitörü olan Sorafenib adjuvan olarak kullanıldığında genel ve hastalıksız OS (overall survival) faydası sağlanamamıştır. Adjuvan immunoterapi üzerine çalışmalar sürmektedir. [2, 7, 11]

### ***Embolizasyon (TAKE-transarteriyel kemoembolizasyon ve TARE-transarteriyel radyoembolizasyon)***

Karaciğer parankiminin kanlanması yüksek oranda portal venden sağlamakta iken tümör hücrelerinin hepatik arter aracılığı ile sağlamaktadır. Embolizasyon yöntemleri; hepatik arter aracılığı ile tümöre kemoterapi (doksorubisin, sisplatin) veya radyasyon yayan mikropartiküllerin (Yttrium-90) verilmesi yöntemleridir. Lokal tedavi uygun olmayan hastalarda uygulanır. Bilirubin >3 md/dL ise kontrendikedir. [2, 7]

### ***Sistemik Kemoterapi***

Son dönemlerde kullanılmakta olan hedefe yönelik tedavi ve immunoterapiler dışındaki kanser kemoterapisinin temel sınıflarının çoğu ile çok sayıda kontrollü ve kontrolsüz klinik çalışma gerçekleştirilmiştir. Sistemik olarak uygulanan tek ajan ya da ajan kombinasyonu, %25 gibi düşük bir yanıt oranı sağlar ya da sağkalımda herhangi bir etkiye neden olmamıştır. [9]

### ***Multi-Tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) ve İmmunoterapi***

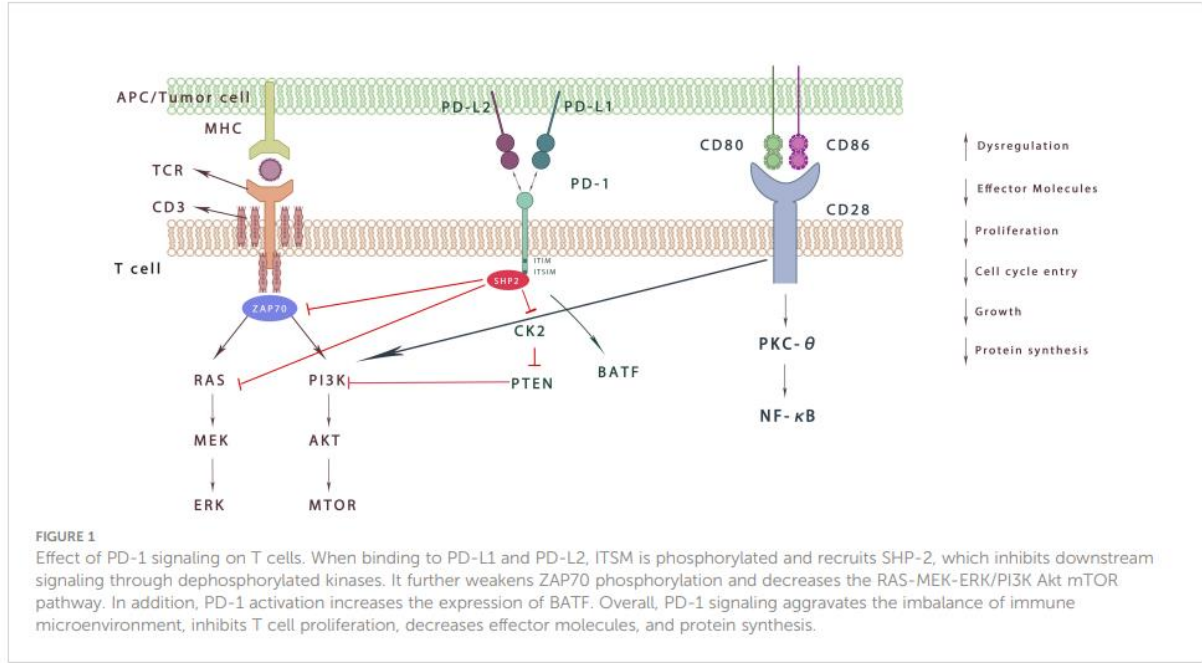
Tirozin kinazlar sinyal iletimi ve hücre bölünmesi dahil hücre içindeki birçok önemli süreçte yer alan bir enzim ailesidir. En az 50 tirozin kinaz, sinyal proteinlerinin fosforilasyonu yoluyla hücre büyümesi ve bölünmesine aracılık etmektedir ve birçok neoplazmin büyümesiyle ilişkilendirilmiştir. [14]

Multikinaz inhibitörleri; VEGFR (vasküler endotelial growth faktör reseptörü), Raf kinaz ve PDGFR- $\beta$  (platelet derived growth faktör reseptörü- $\beta$ )'yı hedefleyerek anti-anjiyogenik ve anti-proliferatif etki gösterirler. TKI'lerin yaygın kullanım alanı vardır ve oral olarak uygulanırlar. Sorafenib, regorafenib, lenvatinib, cabozantinib örnek verilebilir. [11, 14]

İmmunoterapi; immun checkpoint inhibitörleri kullanılarak tümör hücrelerinin immün sistemden kaçışını engellemek veya anjiyenez üzerine kontrolünü azaltmayı amaçlayan son dönemde giderek önemi artan tedavi protokolleridir. İntravenöz olarak uygulanan immun checkpoint inhibitörlerinin hedefi, PD-1 (programlanmış hücre ölüm proteini) ve PD-L1 (programlanmış hücre ölüm protein ligandı) reseptörü gibi immün sistemin denetimini korumaya yardım eden kontrol noktası moleküllerini bloke ederek immün sistemin tümör hücreleri üzerine etkilerini artırmaktır. PD-1, T-cell hücre yüzeyinde bulunan immünyesondan sorumlu bir proteindir. Tümör hücreleri PD-L1 eksprese ettikten sonra PD-1 'a bağlanarak T hücre aktivasyon ve proliferasyonuna engel olarak immün sistemden kaçmakta, tedavi başarısına engel olmaktadır. [14, 15]

Ancak immunoterapinin bazı sınırlamaları vardır. Pahalı olması, HBV/HCV pozitif bireylerde immunoterapiye bağlı virüs reaktivasyon riski, küçük hasta gruplarında etkili olduğunun gösterilmiş olması ve immün sistem ilişkili yan etkiler bunlardan birkaçıdır. İmmün check point inhibitörlerine örnek olarak nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab verilebilir.[14, 15]

PD-1 sinyal yolağı şekil 4'te gösterilmiştir.



Şekil 4. T hücreleri üzerinde PD-1 sinyal yoluğu [15]

### ***Kemoterapi, TKI ve immünoteraplilere yakından bakış:***

İleri evre HCC’ de standart bir kemoterapi rejimi yoktur. En sık tek ajan antrasiklinler ve fluoroprimidinler kullanılmaktadır. Kombinasyon rejimlerinde yanıt oranları yükselmesine rağmen genel OS faydası sağlanamamıştır. [7]

Child-A hastalarda Sorafenib üzerine yapılmış SHARP çalışmasında birinci basamakta tek ajan sorafenib ile plasebo karşılaştırmasında progresyonda azalma ve OS’ de artış olması üzerine ileri evre HCC’ de sorafenib standart tedavi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Sorafenible median OS, plaseboya göre 10.7 ay/7.9 ay ( $p < 0.001$ ) olarak sonuçlanmıştır. Çalışmada semptomatik progresyonda anlamlı fark saptanmamış, radyolojik progresyon 5.5 ay/2.8 ay ( $p < 0.001$ ) şeklindedir. Diyare, el-ayak cilt reaksiyonu, hipofosfatemi ve kilo kaybı gibi yan etkilere sorafenib ile daha sık rastlanmıştır. [2, 16, 17]

Asya-Pasifik bölgesinde ileri evre HCC’ de faz-3, randomize, çift kör, plasebo karşılaştırmalı çalışmada, SHARP çalışmasını destekler nitelikte sonuçlar elde edilmiştir. Sorafenib birinci basamak tedavide ilk seçenek olarak kullanıma girmiştir. [17] [18]

Lancet’ de yayınlanmış bir çalışmada, bir VEGFR, FGFR ve PDGFR inhibitörü olan Lenvatinib, birinci basamakta Sorafenib ile non-inferiorite çalışmasında; 13.6 ay/ 12.3 ay OS ile non-inferior olduğunu göstermiştir.[7, 17, 19]

Rezeke edilemeyen veya metastatik HCC tedavisinde birinci basamakta atezolizumab (anti PDL-1) / bevacizumab (anti-VEGF) kombinasyonu ile sorafenibi karşılaştıran IMbrave150 faz-3 çalışmasında genel sağkalım 19.2 ay/ 13.4 ay olduğu görülmüş ( $p<0.001$ ). PFS (ortanca progresyonsuz sağkalım) ise 6.9 ay/4.3 ay ( $p<0.001$ ) şeklindedir. Ancak ülkemizde geri ödemesi olmaması nedeniyle klinik pratiğe girememektedir. [7, 20, 21]

Birinci basamak tedavide atezolizumab +bevacizumab dışında sorafenibe üstünlük sağladığı gösterilen faz-3 HİMALAYA çalışmasında bir diğer rejim STRİDE (Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab) rejimidir. Çalışmada STRİDE rejimi, tremelimumab farklı doz kolu ve sorafenib koluna göre üstün bulunmuştur. Çalışmaya ana portal ven trombozu olan hastalar alınmamıştır. Anlamli OS sağlamakla birlikte PFS’de artış görülmemiştir. Tremelimumab bir anti-CTLA-4 (anticytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 monoklonal antikoru) ajan iken, Durvalumab anti PD-L1 antikoru-  
dur.[17, 20, 22]

Faz -3 RATIONALE-301 çalışmasında tislelizumab (anti PD-1), sorafenibe non-inferior olarak bulunmuştur. Birinci basamak tedavi seçeneklerine girmeye adaydır. Birinci sıra tedavide halen devam eden çok sayıda çalışma bulunmaktadır.[17, 23]

Birinci basamak tedaviyi tolere edemeyen veya progresyon görülen hastalarda ikinci basamak tedaviye geçilmektedir. İkinci basamak tedavide ise;

Regorafenib ile plaseboyu karşılaştıran randomize, çift kör, faz-3 çalışmada ortanca OS’ de 10.6 ay/ 7.8 ay ( $p<0.0001$ ) olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışma ilk basamakta sorafenibi tolere etmiş, progresyon gelişmiş, Child-A hastaları dahil etmiştir. [7, 24]

CELESTİAL çalışmasında ise sorafenib alırken veya takipte progrese hastalıkta yine bir tirozin kinaz inhibitörü olan Cabozantinib ile plasebo karşılaştırmasında ortanca OS 10.2 ay/8 ay, PFS 5.2 ay/1.9 ay ( $p=0.005$ ) olarak sonuçlanmıştır. [7]

CheckMate 459 isimli çalışmada birinci basamakta bir anti PD-1 antikoru olan Nivolumab ile Sorafenib karşılaştıran çalışmada OS’ de fark saptanamamıştır. Ancak Nivolumab faz 1-2 çalışmalarında hastalık kontrol oranlarının % 58-64 arasında olması nedeniyle ikinci basamakta kullanılmak üzere onay almıştır. Sorafenibe benzer sağkalım ve düşük yan etki profili nedeniyle TKI kullanımı kontrendike veya olası risk taşıyan hastalarda nivolumab tercih edilebileceği belirtilmiştir. [7, 17, 25]

AFP  $\geq$ 400 ng/mL olan hastalarda Ramacicirumab ile yapılan bir çalışma sonrası anlamlı fark görülmüştür. Sorafenib sonrası ikinci basamakta Child-A hastalarda, yine bir anti PD-1 antikoru olan Pembrolizumab ile yapılan faz-2, non-randomize KEYNOTE-224 isimli çalışma sonrası pembrolizumab 2. basamak tedavi için uygun bulunmuştur. [7, 26, 27]

Küratif tedavilere ek olarak ise adjuvan tedavi için çalışmalar devam etmektedir. Nivolumab-CheckMate 9-DX, pembrolizumab- KEYNOTE 937 sayılabilir. İMbrave050 faz-3 çalışması adjuvan atezolizumab+ bevacizumab ile istenen birincil sonlanım noktalarına ulaşmıştır. [28]

Özet olarak; ileri evre HCC'de birinci basamakta sorafenib, atezolizumab/bevacizumab kombinasyonu, lenvatinib kullanılabilirken; ikinci basamakta tirozin kinaz inhibitörleri (regorafenib, cabozantinib, ramacicirumab) ve immunoterapi (pembrolizumab, nivolumab) kullanılacak ajanlardır. Pek çok yeni ajan için çalışmalar devam etmektedir. [7, 17, 26]

### **2.1.2 Child-Pugh Skorlama sistemi (CPS)**

Karaciğer; diyetle alınan aminoasitler, karbonhidratlar, lipitler, vitaminlerin işlendiği, endojen atık ürünler ve ekzojen toksinlerin detoksifiye edildiği, serum proteinlerinin sentez edildiği sindirim kanalı ile diğer organların geçiş noktasında bulunan önemli işlevleri mevcut ana metabolik organdır. Bu nedenle HCC tedavisinde karaciğer fonksiyonlarında bozulmanın derecesinin tayini sağkalım için oldukça önemli olmuştur. [8]

1964 yılında siroz sonrası varis kanamalı hastaların portosistemik şant cerrahisi sonrası operatif risk değerlendirmesi için oluşturulan, Pugh ve arkadaşları tarafınca modifiye edilen CPS, günümüzde karaciğer sirozunun şiddetinin, disfonksiyon derecesinin belirlenmesinde kullanılmaktadır. Skorlamada kullanılan parametreler 3 laboratuvar bulgusu ve 2 klinik-subjektif bulgudan oluşur. Aynı zamanda dekompanzasyon kriteri olan bu kriterler: serum bilirubini, serum albümini, protrombin zamanı, assit ve hepatik ensefalopati varlığıdır.  $\geq$ 7 puan dekompanzasyonu gösterir. CPS ile hastalar Child-A/B/C olarak üç sınıfa ayrılır. 2 yıllık survival Child-A ile %85, Child-B ile 60, Child-C ile % 30 dur. Daha önce bahsedilen BCLC, CLIP, Japon skorlama sistemi gibi HCC tedavisi seçiminde kullanılan skorlama sistemlerinde CPS kullanılmamıştır. Ancak hastaları cutt-offlara göre kategorize ederek bölmesi, assit varlığı ve ensefalopati gibi subjektif parametreler içermesi ve sirotik olmayan hastalarda kullanımının etkinliği açısından şüpheler nedeniyle yeni bir yöntem ihtiyacı duyulmaktadır. [5, 7, 13, 29]

<b>Kriterler</b>	<b>1 puan</b>	<b>2 puan</b>	<b>3 puan</b>
<b>Albumin</b>	>3.5	2.8-3.5	<2.8
<b>Bilirubin</b>	<2.0	2.0-3.0	>3.0
<b>Ptz/INR</b>	1-4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)
<b>Ascit</b>	yok	Hafif veya diüretikle kontrol altında	Orta ve ağır
<b>Ensefalopati</b>	yok	Hafif veya orta	Ağır
Sınıf A=5-7 puan,	Sınıf B= 8-10 puan,	Sınıf C=11-15 puan	

**Tablo 3. Child-Pugh skorlaması [7]**

### **-MELD (model of the end-stage liver disease )**

MELD skoru ise daha önceleri TIPS yapılan hastalarda yaşam beklentisini belirlemek için oluşturulmuş bir skorlama olup, 3 objektif parametre olan INR, bilirubin ve kreatinini içermektedir. Günümüzde karaciğer nakil sırasındaki hastaların önceliğini belirlemede kullanılmaktadır. [29-31]

### **2.1.3 AL-Bİ Skoru**

2014 yılında Johnson ve arkadaşları tarafınca HCC' li hastalarda karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmek için CPS'ye alternatif olarak önerilmiş kanıta dayalı bir skorlama sistemidir. Serum albumin ve serum bilirubini olmak üzere sadece iki laboratuvar parametresi kullanan objektif bir yöntemdir. [4, 32]

Bilirubin; karaciğer kuppfer hücreleri, kemik iliği, dalakta sentezlenen; insanlar ve memeli canlılarda hemoglobin ve diğer hemoproteinlerdeki 'heme' parçasının toksik son yıkım ürünüdür. %70-90'ı hemoglobinden gelir. Normal bir erişkinde günde ortalama 4 mg/kg kadar üretilir. Unkonjuge bilirubin kanda albümin ile taşınır. Kandan hepatositlere alınıp konjuge (soluble) hale getirilir. Biliyer kanaliküllere sekrete edilir. Karaciğerin ekskresyon fonksiyonunu göstermektedir. [7, 33]

Albumin; sadece karaciğerde sentezlenen yarı ömrü yaklaşık 20 gün olan bir proteindir. Kanda çeşitli metabolitlerin taşınmasında görev alır. Bir akut faz reaktanı olduğu bilinmektedir. Uzun yarı ömründen dolayı ani karaciğer hasarı göstergesi olarak kullanılmamakta-

dır. Hipoalbuminemi; kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer sirozu, malabsorbsiyon, nefrotik sendrom, protein kaybettiren enteropatilerde beklenebilen bir bulgudur.[7]

**AL-Bİ skoru;  $[\log_{10} \text{bilirubin } (\mu\text{mol/L}) \times 0.66] + [\text{albumin } (\text{g/L}) \times -0.085]$  olarak hesaplanarak hastaları 3 dereceye ayırmaktadır. Grade 1 ( $\leq -2.60$ ), Grade 2 ( $> -2.60, \leq -1.39$ ) ve Grade 3 ( $> -1.39$ ) şeklindedir.**

Grade 1 en az mortalite riski, grade 3 en yüksek mortalite riski, grade 2 ise ikisinin arasındaki mortalite riskini göstermektedir. Sağkalımda birer bağımsız değişken olan serum bilirubin ve serum albumin düzeyini kullanarak geliştirilmiş basit bir yöntem olup sürekli değişen değerlerin fonksiyonu ile hastayı gruplamaktadır. [4, 29, 31]

Child-Pugh skorunda ise hastalar keskin cut-off değerleri ile kategorize edilmektedir ve ensefalopati ve ascit gibi subjektif iki parametre içermektedir. Albumin ve ascit gibi birbiriyle ilişkili olabilecek faktörleri içermektedir ve istatistiksel olarak belirlenmiş bir skor değildir. Ascitin karaciğer disfonksiyonu dışında tümör basısı ve portal HT ile gelişmiş olabilmesi de söz konusudur. HCC hastaları ilk başvuruda yüksek oranda Child-A olarak karşımıza gelmektedir. Bu hastalara doğru yaklaşım için daha ayırıcı bir yöntem gereklidir. AL-Bİ skoru subjektif parametre içermemekte olup objektif bir yöntemdir. Siroz varlığı olmasa da karaciğer rezervini göstermeye yardımcıdır. Seçilecek tedavi yöntemi sonrası prognoz ve tolerasyonu belirlemede etkili olduğu düşünülmektedir. Doğru hasta seçiminde ve uygun tedaviyi belirlemede önemli bir biyomarker olduğu düşünülmektedir. Child-A hastalar AL-Bİ grade 1 ve 2 hastalarını içermektedir. Grade 2 hastaların prognozu Child-B hastalara benzemektedir. Child-A+ ALBİ-2 hastalar, Child-A+ ALBİ-1 hastalara göre daha kötü prognozludur. AL-Bİ skorunun HCC hastalarının prognozu dışında; kalp yetmezliği, kapak patolojileri, karaciğer metastatik pankreas-mide-kolon kanseri gibi başka hastalıklarda da sağkalımda prognostik bir faktör olduğuna dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Bu konulara tartışma bölümünde değinilecektir. [4, 34, 35]

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

Çalışmamız retrospektif bir çalışma olup Necmettin Erbakan üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 2015-31 Aralık 2023 tarihleri arasında HCC ile izlenmekte olan, 1. Basamak Sorafenib ve/veya 2. Basamak Regorafenib tedavilerini almış 81 hasta dahil edildi. Veriler hastane sistemi ve hasta dosyaları taranarak elde edildi. Pratikte tedavide birçok yöntemin kombine uygulanması nedeniyle transplantasyon/rezeksiyon/RF/embolizasyon tedavileri almış veya daha önce tedavi almamış hastalar dahil edildi. Sorafe-

nib tedavisini almamış, verilerine ulaşılamayan dış merkez takipli hastalar dışlandı. Sorafenib tedavisi almış ancak dosyalarına ulaşılamamış hastaların dahil edilememiş olması kısıtlılıklarındandır.

Veri girişi ve istatistiksel analiz SPSS for Windows version 18.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Sayısal verilerin değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, ortanca (1. çeyreklik-3. çeyreklik) değerleri; kategorik verilerin özetlenmesinde frekans dağılımları ve yüzdeler kullanıldı. Normal dağılmayan sayısal verilerle kategorik verilerin karşılaştırılması Man-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. Normal dağılmayan üç ve daha fazla grubun sayısal verilerle değerlendirilmesinde Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi sonucu anlamlı olan gruplar arasında ikili karşılaştırmalar için posthoc Man-Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Fisher Exact test kullanıldı. CPS ve AL-Bİ skorlarının sağkalım süresi üzerine olan etkisini belirlemek için Kaplan-Meier analizi yapıldı. İstatistiksel olarak  $p < 0.05$  olan durumlar anlamlı kabul edildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması  $63.32 \pm 12.54$  yıl olan 81 HCC hastası dahil edildi. Hastaların %81.5'i erkekti. Hastaların %56.8'inin etiyolojisinde HBV, %7.4'ünde HCV, %2.5'inde steatoz olduğu, %33.3'ünün etiyolojisinin bilinmediği saptandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların %70.4'ünde en az bir ek hastalık vardı. En sık görülen ek hastalık %43.9'unda diyabetes mellitustu (Tablo 4).

**Tablo 4. Hastaların demografik, etiyolojik ve ek hastalık özellikleri**

Özellik (n=81)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Tanı yaşı	63.32 $\pm$ 12.54	64.0 (57.0-72.0)
		<b>n (%)</b>
Cinsiyet	Kadın	15 (18.5)
	Erkek	66 (81.5)
Etiyoloji	HBV	46 (56.8)
	HCV	6 (7.4)
	Bilinmiyor	29 (35.8)
Ek hastalık	Yok	24 (29.6)
	Var	57 (70.4)
Ek hastalık türü (n=57)*	Diyabetes mellitus	25 (43.9)
	Hipertansiyon	15 (26.3)
	Koroner arter hastalığı	14 (24.6)
	Diğer	42 (73.7)

\*Bazı hastalarda birden fazla ek hastalık vardır.

Hastaların %81.5'inde multipl lezyon vardı. %70.4'ünde kitle çapı >5 cm idi. Hastaların %69.1'inde lenfovasküler invazyon, %96.3'ünde metastaz vardı. Hastaların %82.7'sinde karaciğer, %24.7'sinde akciğer, %9.9'unda kemik, %42.0'ında lenf nodu metastazı vardı (Tablo 5).

**Tablo 5. Hastaların hastalık özellikleri**

Özellik (n=81)		n (%)
Lezyon sayısı	Tek	15 (18.5)
	Multipl	66 (81.5)
Kitle çapı	<3 cm	7 (8.6)
	3-5 cm	17 (21.0)
	>5 cm	57 (70.4)
Lenfovasküler invazyon	Yok	25 (30.9)
	Var	56 (69.1)
Metastaz	Yok	3 (3.7)
	Var	78 (96.3)
Karaciğer metastazı	Yok	14 (17.3)
	Var	67 (82.7)
Akciğer metastazı	Yok	61 (75.3)
	Var	20 (24.7)
Kemik metastazı	Yok	73 (90.1)
	Var	8 (9.9)
Lenf nodu metastazı	Yok	47 (58,0)
	Var	34 (42,0)

**Tablo 6. Hastaların önceki tedavilerine ait özellikler**

Özellik		n (%)
Önceden tedavi alma durumu (n=81)	Evet	48 (59.3)
	Hayır	33 (40.7)
Önceki tedavide rezeksiyon (n=48)	Evet	14 (29.2)
	Hayır	34 (70.8)
Önceki tedavide TX (n=48)	Evet	1 (2.1)
	Hayır	48 (97.9)
Önceki tedavide RF (n=48)	Evet	16 (33.3)
	Hayır	33 (66.7)
Önceki tedavide TACE (n=48)	Evet	15 (31.3)
	Hayır	34 (68.8)
Önceki tedavide KT (n=48)	Evet	22 (45.8)
	Hayır	27 (54.2)

Hastaların %59.3'ünün (n=48) daha önce tedavi aldığı saptandı. Daha önce tedavi alan 48 hastanın %29.2'si rezeksiyon, %2.1'i TX, %33.3'ü RF, %31.3'ü TACE, %45.8'i KT almıştı (Tablo 6). Hastaların bazı laboratuvar parametrelerine ait değerler Tablo 7'de gösterildi.

**Tablo 7. Hastaların bazı laboratuvar parametrelerine ait değerler**

<b>Parametreler (n=81)</b>	<b>Ortalama±SS</b>	<b>Ortanca (1-3. Çeyreklik)</b>
Albumin (g/L)	36.82±5.61	37.00 (33.50-41.00)
Bilirubin (mg/dL)	1.36±1.23	0.90 (0.60-1.65)
INR	1.18±0.20	1.10 (1.09-1.30)
Üre (mg/dL)	35.81±17.35	31.00 (23.00-44.00)
Kreatinin (mg/dL)	0.85±0.30	0.80 (0.65-1.01)
Sodyum (mmol/L)	136.97±3.65	137.00 (134.00-139.50)
Potasyum (mmol/L)	4.57±0.51	4.60 (4.15-4.90)
AST (U/L)	70.60±72.18	48.00 (32.00-72.00)
ALT (U/L)	35.88±25.30	28.00 (18.50-46.00)
WBC (10 <sup>3</sup> / uL)	7.46±4.87	6.60 (5.25-8.05)
Hgb (g/dl)	12.93±1.69	13.00 (12.00-14.00)
PLT (10 <sup>3</sup> / uL)	229.59±118.80	193.00 (142.50-294.00)
AFP (U/L)	3.30±1.59	2857.00 (25.00-30000.00)

ECOG performansı hastaların %13.6'sında 0, %67.9'unda 1, %25.9'unda 2, %7.4'ünde 3, %1.2'sinde 4 idi (Tablo 8).

**Tablo 8. Hastaların ECOG performans durumu**

<b>ECOG durumu (n=81)</b>	<b>n (%)</b>
ECOG 0	11 (13.6)
ECOG 1	55 (67.9)
ECOG 2	21 (25.9)
ECOG 3	6 (7.4)
ECOG 4	1 (1.2)

Sorafenib öncesi hastaların AL-Bİ skoru ortalaması  $-2.30 \pm 0.56$ , ortancası  $-2.33$  ( $-2.74$  -  $-1.86$ ) idi. Regorafenib alan 20 hastanın regorafenib öncesi AL-Bİ skoru ortalaması  $-2.27 \pm 0.78$ , ortancası  $-2.27$  ( $-2.95$  -  $-1.80$ ) idi. Sorafenib öncesi AL-Bİ skoru hastaların %65.4'ünde 2, %85.2'sinin CPS skoru A idi. Sorafenib ile hastaların %4.9'unda parsiyel yanıt, %30.9'u stabil, %29.6'sında progresyon saptanmıştı. Regorafenib öncesi AL-Bİ skoru %50 hastada 2 arasında, %75 hastada CPS skoru A olarak saptandı. Regorafenib ile hastaların %35'i stabildi, %25'inde progresyon saptanmıştı. Hastaların %93.8'inin ex olduğu belirlendi (Tablo 9).

**Tablo 9. Sorafenib ve Regorafenib öncesi CPS, AL-Bİ skoru, tedavi yanıtları ve hasta son durumunun dağılımı**

Özellik (n=81)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
Sorafenib öncesi AL-Bİ skoru	$-2.30 \pm 0.56$	$-2.33$ ( $-2.74$ - $-1.86$ )
Regorafenib öncesi AL-Bİ skoru (n=20)	$-2.27 \pm 0.78$	$-2.27$ ( $-2.95$ - $-1.80$ )
		<b>n (%)</b>
	1	25 (30.9)
Sorafenib öncesi AL-Bİ skoru derecesi	2	53 (65.4)
	3	3 (3.7)
	A	69 (85.2)
Sorafenib öncesi CPS	B	10 (12.3)
	C	2 (2.5)
	Parsiyel yanıt	4 (4.9)
Sorafenib ile elde edilen yanıt	Stabil	25 (30.9)
	Progresyon	24 (29.6)
	Değerlendirilmemiş	28 (34.6)
2. Basamak Regorafenib alma durumu	Hayır	61 (75.3)
	Evet	20 (24.7)
	1	7 (35.0)
Regorafenib öncesi AL-Bİ skoru derecesi (n=20)	2	10 (50.0)
	3	3 (15.0)
	A	15 (75.0)
Regorafenib öncesi CPS (n=20)	B	4 (20.0)
	C	1 (5.0)
	Stabil	7 (35.0)
Regorafenib ile elde edilen yanıt (n=21)	Progresyon	5 (25.0)
	Değerlendirilmemiş	8 (40.0)
Hasta son durumu	Ex	76 (93.8)
	Yaşıyor	5 (6.2)

Sorafenib başlamadan önce CPS-A skoru olan 69 hastanın 25'i (%36.2) ALBİ-1, 43'ü (%62.3) ALBİ-2, 1'i (%1.4) ALBİ-3 idi. CPS-B olan 10 hastanın %90' ı ALBİ-2, %10'u ALBİ-3 idi. CPS-C olan 2 hastanın ise biri ALBİ-2, biri ALBİ-3 olarak saptandı. Regorafenib başlamadan önce CPS-A skoru olan 15 hastanın %46.7'si ALBİ-1, %53.3'ü ALBİ-2 idi. CPS-B olan 4 hastanın %50'si ALBİ-2, %50'si ALBİ-3 idi. CPS-C olan 1 hasta ise ALBİ-3 olarak saptandı. Diğer açıdan bakacak olursak ALBİ-1 olan 25 hastanın tümü CPS-A idi. ALBİ-2 olan 53 hastanın 43'ü CPS-A, 9 'u CPS-B, 1'i CPS-C idi. (Tablo 10).

**Tablo 10. Hastaların Sorafenib, Regorafenib öncesi CPS ve AL-Bİ skorlarının dağılımı**

		CPS		
		CPS-A	CPS-B	CPS-C
	AL-Bİ Skoru	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Sorafenib öncesi</b>	AL-Bİ-1	25 (36.2)	-	-
	AL-Bİ-2	43 (62.3)	9 (90.0)	1 (50.0)
	AL-Bİ-3	1 (1.4)	1 (10.0)	1 (50.0)
<b>Regorafenib öncesi</b>	AL-Bİ-1	7 (46.7)	-	-
	AL-Bİ-2	8 (53.3)	2 (50.0)	-
	AL-Bİ-3	-	2 (50.0)	1 (100.0)

Hastaların ilk tanı anından sorafenib alana kadar geçen süre ortancası 2.0, regorafenib alana kadar geçen süre ortancası 7.2 aydı. Hastaların sağkalım süresi ortancası ise 10.2 ay olarak hesaplandı (Tablo 11).

**Tablo 11. Hastaların Sorafenib, Regorafenib başlanan kadar geçen süre ve hastaların sağkalım süresine ait değerler**

Süre (/ay) (n=81)	Ortalama±SS	Ortanca (1-3. Çeyreklik)
İlk tanı anından Sorafenib başlanana kadar geçen süre	9.22±16.25	2.0 (0.5-10.2)
İlk tanı anından Regorafenib başlanan kadar geçen süre (n=20)	17.10±21.41	7.2 (3.6-19.9)
Sağ kalım süresi	19.81±23.21	10.2 (4.6-25.2)

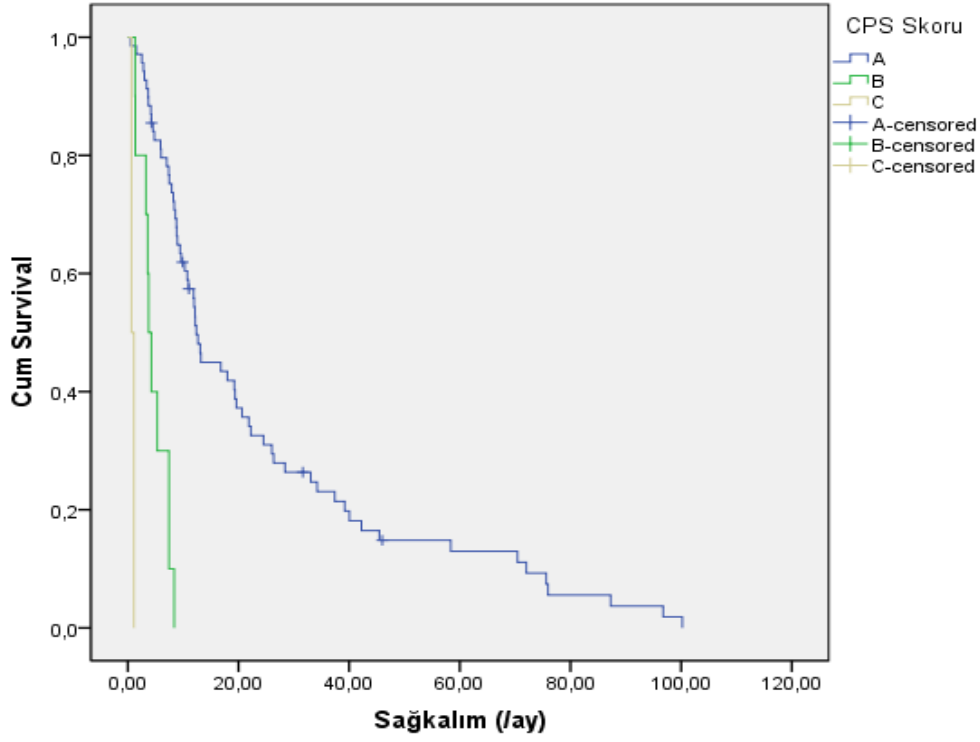
Sorafenib öncesi CPS skoru A olanların Albumin ortancası B ve C olanlara göre anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ). CPS skoru C olanların bilirübin düzeyi A ve B olanlardan anlamlı yüksek, sodyum düzeyi C olanlarda A ve B olanlara göre anlamlı düşüktü (sırasıyla  $p=0.003$ ;  $p=0.045$ ). Sorafenib öncesi CPS skoru C olanların AST düzeyi A ve B olanlardan anlamlı yüksekti ( $p=0.003$ ). İlk tanı anından sorafenib başlanma tarihine kadar geçen süre ve sağ kalım süresi CPS skoru A olanlarda daha uzun, C olanlarda daha kısaydı (sırasıyla  $p=0.013$ ;  $p<0.001$ ). Sorafenib öncesi Albümin düzeyi AL-Bİ skoru 1 olanlarda daha yüksekti ( $p<0.001$ ). AL-Bİ skoru 2 olanlarda bilirübin düzeyi diğer gruplardan anlamlı yüksek, AL-Bİ skoru 1 olanlarda INR düzeyi diğer gruplardan anlamlı düşüktü (sırasıyla  $p=0.002$ ;  $p=0.016$ ). AL-Bİ skoru 1 olanlarda AST düzeyi daha düşük, 3 olanlarda daha yüksekti ( $p=0.002$ ). AL-Bİ skoru 1 olanlarda Hgb düzeyi diğer gruplardan anlamlı yüksekti ( $p=0.016$ ). AL-Bİ skoru ile hastaların sağkalım süresi arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.137$ ) (Tablo 12).

HCC hastalarında Sorafenib öncesi CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi incelendi. CPS skoru A olanların sağkalım süresi ortancası 12.38 (CI: 10.93-13.83) ay bulundu. CPS skoru B olanların ortanca sağkalım süresi 3.74 (CI:2.72-4.76) ay, CPS skoru C olanların ortanca sağkalım süresi 0.88 (CL: 0.43-1.33) olarak tespit edildi. Sorafenib öncesinde CPS skoru C olmanın A ve B'ye göre sağkalımı önemli düzeyde azalttığı, A olmanın B ve C'ye göre sağkalımı önemli düzeyde arttırdığı görüldü ( $p<0.001$ ) (Şekil 5). HCC hastalarında AL-Bİ skorunun sağkalım üzerine etkisi incelendi. AL-Bİ skoru 1 olanların sağkalım süresi ortancası 19.38 (CI: 4.95-33.8) ay bulundu. AL-Bİ skoru 2 olanların ortanca sağkalım süresi 8.93 (CI: 7.48-10.38) ay, AL-Bİ skoru 3 olanların ortanca sağkalım süresi 7.45 (CI: 0-18.34) olarak tespit edildi. Sorafenib öncesinde AL-Bİ skorunun derecesinin sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı ( $p=0.318$ ) (Şekil 6)

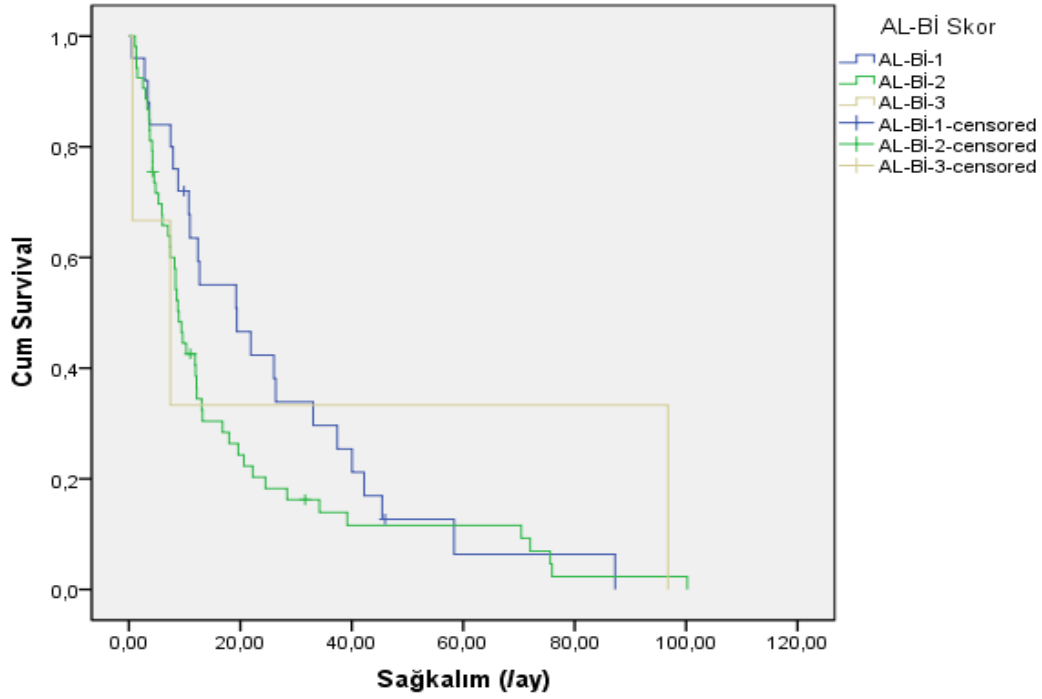
Tablo 12. Sorafenib öncesi CPS ve AL-Bİ skorlarına göre hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım sürelerinin karşılaştırılması

Değişkenler*	Sorafenib öncesi CPS				Sorafenib öncesi AL-Bİ skoru derecesi					
	A <sup>a</sup> (n=69)	B <sup>b</sup> (n=10)	C <sup>c</sup> (n=2)	p**	post hoc***	AL-Bİ-1 <sup>a</sup> (n=25)	AL-Bİ-2 <sup>b</sup> (n=53)	AL-Bİ-3 <sup>c</sup> (n=3)	p**	post hoc***
Albumin (g/L)	38.0 (36.0-42.0)	30.5 (29.7-32.0)	30.5 (25.0)	<0.001	a<b,c	43.0 (41.0-45.0)	36.0 (32.0-37.0)	240 (21.0)	<0.001	a>b,c
Bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.6-1.4)	1.9 (1.0-2.7)	3.5 (22)	0.003	c>a,b	0.7 (0.4-0.9)	1.3 (0.7-1.9)	0.8 (0.7)	0.002	b>a,c
INR	1.1 (1.0-1.2)	1.2 (1.0-1.3)	1.6 (1.3)	0.076		1.1 (1.0-1.1)	1.2 (1.1-1.3)	1.2 (1.1)	0.016	a<b,c
Üre (mg/dL)	31.0 (22.0-44.0)	32.5 (28.7-41.2)	51.0 (26.0)	0.501		29.0 (22.5-44.0)	32.0 (23.0-42.5)	53.0 (25.0)	0.393	
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.7-1.0)	0.7 (0.6-0.7)	0.7 (0.6)	0.369		0.8 (0.7-1.0)	0.7 (0.6-0.9)	0.8 (0.6)	0.466	
Sodyum (mmol/L)	138.0 (135.0-140.0)	136.0 (132.7-137.7)	131.0 (130.0)	0.045	c<a,b	139.0 (136.0-140.0)	137.0 (134.0-139.5)	137.0 (133.0)	0.271	
Potasyum (mmol/L)	4.6 (4.2-4.9)	4.4 (3.8-4.8)	4.8 (4.5)	0.390		4.6 (4.2-4.9)	4.6 (4.1-4.9)	4.5 (3.9)	0.394	
AST (U/L)	40.0 (30.5-63.5)	69.5 (51.7-157.0)	239.0 (125.0)	0.003	c>a,b	34.0 (24.5-49.5)	55.0 (33.0-835)	61.0 (55.0)	0.002	a<b,c c>a,b
ALT (U/L)	27.0 (17.5-45.0)	32.0 (29.7-65.2)	42.5 (27.0)	0.121		27.0 (14.0-46.0)	28.0 (19.0-47.5)	30.0 (27.0)	0.454	
WBC (10 <sup>3</sup> / uL)	6.6 (5.2-8.0)	6.6 (5.0-8.6)	6.5 (5.2)	0.963		6.6 (5.3-8.0)	6.4 (5.0-81)	7.9 (5.3)	0.711	
Hgb (g/dl)	13.0 (12.0-14.0)	12.4 (11.3-13.9)	12.4 (12.0)	0.373		13.7 (12.9-15.0)	12.9 (116-13.9)	12.0 (12.0)	0.016	a>b,c
PLT (10 <sup>3</sup> / uL)	197.0 (145.5-314.0)	175.5 (139.7-224.2)	152.0 (97.0)	0.445		237.0 (171.0-295.0)	187.0 (137.0-309.5)	141.0 (97.0)	0.188	
AFP (U/L)	2022.0 (18.0-20407.0)	11662.0 (19.0-144495.5)	128865.5 (27836.5)	0.070		6050.0 (63.0-5000.0)	2405.0 (11.0-30000.0)	6724.0 (6.0)	0.473	
İlk tanı anından Sorafenib başlanana kadar geçen süre	2.4 (0.6-13.1)	0.7 (0.3-2.4)	0.2 (0.1)	0.013	a>b,c	4.6 (0.6-13.8)	1.9 (0.4-6.0)	0.6 (0.1)	0.417	
Sağkalım süresi	12.1 (7.4-30.0)	3.9 (2.8-7.4)	0.8 (0.6-0.8)	<0.001	a>b,c	19.2 (8.3-38.7)	8.7 (4.2-18.8)	7.45 (0.6)	0.137	

\*Değişkenler için Ortanca (1-3. Çeyreklik) değerleri verilmiştir; \*\*Kruskal-Wallis H testi;\*\*\*Mann-Whitney U testi

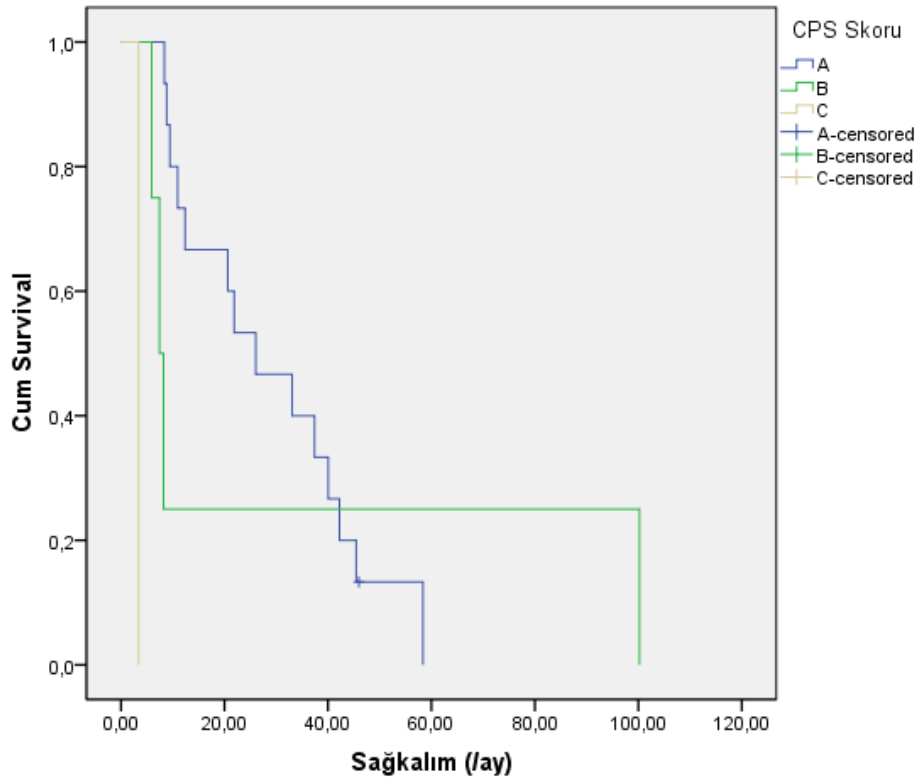


Şekil 5. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi

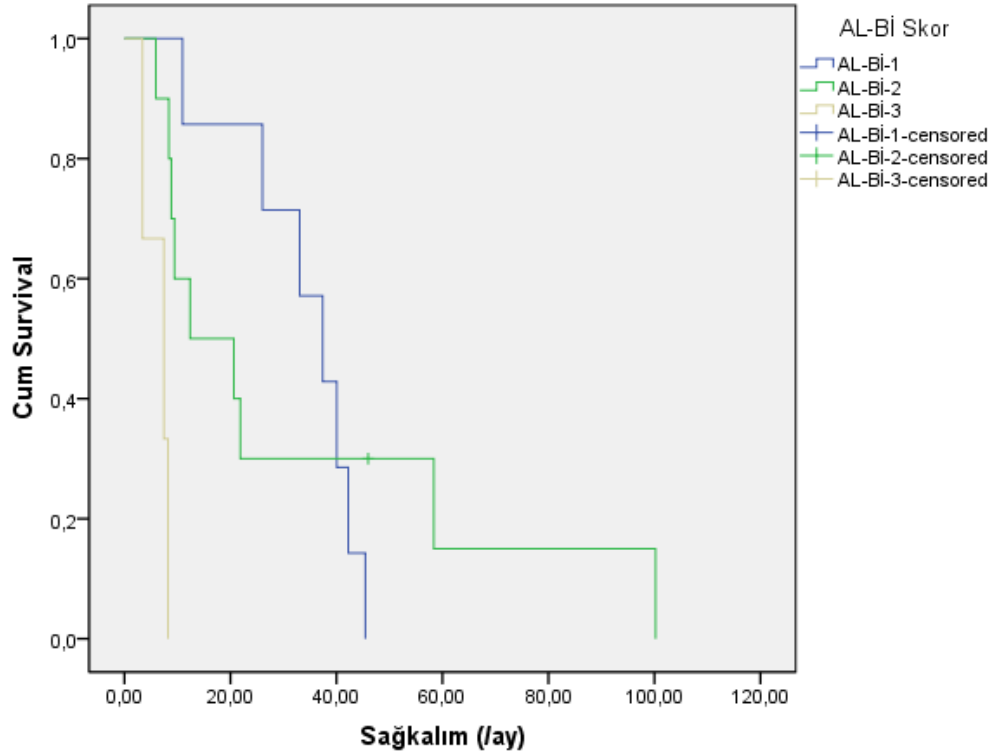


Şekil 6. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki AL-Bİ skorunun sağkalım üzerine etkisi

Regorafenib öncesi CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi incelendi. CPS-A olanların sağkalım süresi ortancası 26.02 (CI: 10.30-41.73) ay bulundu. CPS- B olanların ortalama sağkalım süresi 7.45 (CI: 5.23-9.68) ay, CPS-C olanların ortalama sağkalım süresi 3.38 (CL: 3.38-3.38) olarak tespit edildi. Regorafenib öncesinde CPS-C olmanın A ve B'ye göre sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ( $p<0.001$ ) (Şekil 7). HCC hastalarında Regorafenib öncesi ALBİ skorunun sağkalım üzerine etkisi incelendi. ALBİ-1 olanların sağkalım süresi ortancası 37.42 (CI: 26.29-48.55) ay bulundu. ALBİ-2 olanların ortalama sağkalım süresi 12.38 (CI:0-29.69) ay, ALBİ-3 olanların ortalama sağkalım süresi 7.45 (CL: 0.93-13.97) olarak tespit edildi. Regorafenib öncesi ALBİ skorunun derecesinin sağkalım üzerine etkisi olduğu saptandı. Her üç gruptaki ALBİ skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri birbirinden farklıydı ( $p<0.05$ ) (Şekil 8).



Şekil 7. Hastaların Regorafenib başlamadan önceki CPS skorunun sağkalım üzerine etkisi



Şekil 8. Hastaların Regorafenib başlamadan önceki AL-Bİ skorunun sağkalım üzerine etkisi

### ***CPS-A/ ALBİ-1***

CPS-A skoru olanların albümin düzeyi ALBİ-1 olanlardan anlamlı düşüktü ( $p < 0.001$ ). CPS-A skoruna sahip olan hastaların ortalama sağkalım süresi 12.1, ALBİ-1 olanların ortalama sağkalım süresi 19.2 aydır. CPS-1 ile ALBİ-1 skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri benzerdir (Tablo 13).

CPS-A skoruna sahip hastaların %8.0'ında parsiyel yanıt alındığı, %46.0'ının stabil, %46.0'ının progrese olduğu saptandı. ALBİ-1 skoruna sahip hastaların ise %4.8'inde parsiyel yanıt alındığı, %47.6'sının stabil, %47.6'sının progrese olduğu saptandı. CPS-A skoruna sahip olanların %92.8'inin, ALBİ-1 skoruna sahip olanların %92.0'ının ex olduğu, hastaların son durumlarının dağılımının her iki grupta benzer olduğu saptandı (Tablo 14).

**Tablo 13. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması , \*Mann-Whitney U testi**

	CPS-A (n=69)	ALBİ-1 (n=25)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Albumin (g/L)	38.0 (36.0-42.0)	43.0 (41.0-45.0)	<0.001
Bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.6-1.4)	0.7 (0.4-0.9)	0.050
INR	1.1 (1.0-1.2)	1.1 (1.0-1.1)	0.076
Üre (mg/dL)	31.0 (22.0-44.0)	29.0 (22.5-44.0)	0.939
Kreatinin (mg/dL)	0.8 (0.7-1.0)	0.8 (0.7-1.0)	0.577
Sodyum (mmol/L)	138.0 (136.0-140.0)	139.0 (136.0-140.0)	0.463
Potasyum (mmol/L)	4.6 (4.2-4.9)	4.6 (4.2-4.9)	0.655
AST (U/L)	40.0 (30.5-63.5)	34.0 (24.5-49.5)	0.078
ALT (U/L)	27.0 (17.5-45.0)	27.0 (14.0-46.0)	0.735
WBC (10 <sup>3</sup> / uL)	6.6 (5.2-8.0)	6.6 (5.3-8.0)	0.908
Hgb (g/Dl)	13.0 (12.0-14.0)	13.7 (12.9-15.0)	0.076
PLT (10 <sup>3</sup> / uL)	197.0 (145.5-314.0)	237.0 (171.0-295.0)	0.488
AFP (U/L)	2022.0 (18.0-20407.0)	6050.0 (63.0-50000.0)	0.279
Sağ kalım süresi	12.1 (7.4-30.0)	19.2 (8.3-38.7)	0.494

**Tablo 14. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması**

	CPS-A (n=69)	ALBİ-1 (n=25)	p*
	n (%)	n (%)	
<b>Sorafenib ile elde edilen yanıt</b>			
Parsiyel yanıt	4 (8.0)	1 (4.8)	-
Stabil	23 (46.0)	10 (47.6)	
Progresyon	23 (46.0)	10 (47.6)	

### **CPS-B/ ALBİ-2**

CPS-B skoru olanların albümin düzeyi ALBİ-2 olanlardan anlamlı düşüktü (p=0.001). CPS-B skoruna sahip olan hastaların ortanca sağkalım süresi 3.9, ALBİ-2 olanların ortanca sağkalım süresi 8.7 aydı. CPS-B skoruna sahip hastaların sağkalım süresi ALBİ-2 skoruna sahip hastalardan anlamlı düşüktü (p=0.007) (Tablo 15).

CPS-B skoruna sahip hastaların %66.7'sinin stabil, %33.3'ünün progrese olduğu saptandı. ALBİ-2 skoruna sahip hastaların ise %10.0'ında parsiyel yanıt alındığı, %43.3'ünün stabil, %46.7'sinin progrese olduğu saptandı. CPS-B skoruna sahip olanların tamamının, ALBİ-2 skoruna sahip olanların %94.3'ünün ex olduğu, hastaların son durumlarının dağılımının her iki grupta benzer olduğu saptandı (p=0.590) (Tablo 16).

**Tablo 15. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalm süresinin karşılaştırılması , \*Mann-Whitney U testi**

	CPS-B (n=10)	ALBİ-2 (n=53)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Albumin (g/L)	30.5 (29.7-32.0)	36.0 (32.0-37.0)	<b>0.001</b>
Bilirubin (mg/dL)	1.9 (1.0-2.7)	1.3 (0.7-1.9)	0.134
INR	1.2 (1.0-1.3)	1.2 (1.1-1.3)	0.704
Üre (mg/dL)	32.5 (28.7-41.2)	32.0 (23.0-42.5)	0.469
Kreatinin (mg/dL)	0.7 (0.6-0.7)	0.7 (0.6-0.9)	0.489
Sodyum (mmol/L)	136.0 (132.7-137.7)	137.0 (134.0-139.5)	0.439
Potasyum (mmol/L)	4.4 (3.8-4.8)	4.6 (4.1-4.9)	0.365
AST (U/L)	69.5 (51.7-157.0)	55.0 (33.0-83.5)	0.130
ALT (U/L)	32.0 (29.7-652)	28.0 (19.0-47.5)	0.135
WBC (10 <sup>3</sup> /uL)	6.6 (5.0-8.6)	6.4 (5.0-8.1)	0.970
Hgb (g/Dl)	12.4 (11.3-13.9)	12.9 (11.6-13.9)	0.637
PLT (10 <sup>3</sup> /uL)	175.5 (139.7-224.2)	187.0 (137.0-309.0)	0.778
AFP (U/L)	11662.0 (190-144495.0)	2405.0 (11.0-30000.0)	0.457
Sağ kalım süresi	3.9 (28-7.4)	8.7 (4.2-18.8)	<b>0.007</b>

**Tablo 16. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve AL-Bİ-2 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması , \*Fisher exact test**

	CPS-B (n=10)	AL-Bİ-2 (n=53)	p*
	n (%)	n (%)	
<b>Sorafenib ile elde edilen yanıt</b>			
Parsiyel yanıt	-	3 (10.0)	-
Stabil	2 (66.7)	13 (43.3)	
Progresyon	1 (33.3)	14 (46.7)	

## CPS-A/ ALBİ-2

CPS-A skoru olanların albümin, bilirübin ve AST düzeyleri ALBİ-2 olanlardan anlamlı düşüktü ( $p<0.05$ ). CPS-A skoruna sahip olan hastaların ortanca sağkalım süresi 12.1, ALBİ-2 olanların ortanca sağkalım süresi 8.7 aydı. CPS-A ile AL-Bİ-2 skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri benzerdi ( $p=0.052$ ) (Tablo 17).

CPS-A skoruna sahip hastaların %8.0'ında parsiyel yanıt alındığı, %46.0'ının stabil, %46.0'ının progrese olduğu saptandı. ALBİ-2 skoruna sahip hastaların ise %10.0'ında parsiyel yanıt alındığı, %43.3'ünün stabil, %46.7'sinin progrese olduğu saptandı. CPS-A skoruna sahip olanların %92.8'inin, ALBİ-2 skoruna sahip olanların %94.3'ünün ex olduğu, hastaların son durumlarının dağılımının her iki grupta benzer olduğu saptandı ( $p=0.513$ ) (Tablo 18).

**Tablo 17. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması, \* Mann-Whitney U testi**

	CPS-A (n=69)	ALBİ-2 (n=53)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Albumin (g/L)	38.0 (36.0-42.0)	36.0 (32.0-37.0)	<0.001
Bilirubin (mg/dL)	0.9 (0.6-1.4)	1.3 (0.7-1.9)	0.018
AST (U/L)	40.0 (30.5-63.5)	55.0 (33.0-83.5)	0.042
ALT (U/L)	27.0 (17.5-45.0)	28.0 (19.0-47.5)	0.416
WBC ( $10^3/uL$ )	6.6 (5.2-8.0)	6.4 (5.0-8.1)	0.814
Hgb (g/Dl)	13.0 (12.0-14.0)	12.9 (11.6-13.9)	0.155
PLT ( $10^3/uL$ )	197.0 (145.5-314.0)	187.0 (137.0-309.5)	0.546
AFP (U/L)	2022.0 (18.0-20407.0)	2405.0 (11.0-30000.0)	0.884
Sağ kalım süresi	12.1 (7.4-30.0)	8.7 (4.2-18.8)	0.052

**Tablo 18. Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ve ALBİ-2 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması, \*Fisher exact test**

	CPS-A (n=69)	ALBİ-2 (n=53)	p*
	n (%)	n (%)	
<b>Sorafenib ile elde edilen yanıt</b>			
Parsiyel yanıt	4 (8.0)	3 (10.0)	-
Stabil	23 (46.0)	13 (43.3)	
Progresyon	23 (46.0)	14 (46.7)	
<b>Hasta son durumu</b>			
Ex	64 (92.8)	50 (94.3)	0.513
Yaşıyor	5 (7.2)	3 (5.7)	

### **CPS-B/ ALBİ-1**

CPS-B skoru olanların albümin düzeyi ALBİ-1 olanlardan anlamlı düşüktü, bilirubin ve AST düzeyleri anlamlı yüksekti ( $p<0.05$ ). CPS-B skoruna sahip olan hastaların ortalama sağkalım süresi 3.9 ay, ALBİ-1 olanların ortalama sağkalım süresi 19.2 aydı. CPS-B skoruna sahip hastaların sağkalım süresi ALBİ-1 skoruna sahip hastalardan anlamlı düşüktü ( $p<0.001$ ) (Tablo 19).

**Tablo 19. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların laboratuvar parametrelerinin ve sağkalım süresinin karşılaştırılması, \*Mann-Whitney U testi**

	CPS-B (n=10)	AL-Bİ-1 (n=25)	p*
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
Albumin (g/L)	30.5 (29.7-32.0)	43.0 (41.0-45.0)	<b>&lt;0.001</b>
Bilirubin (mg/dL)	1.9 (1.0-2.7)	0.7 (0.4-0.9)	<b>&lt;0.001</b>
INR	1.2 (1.0-1.3)	1.1 (1.0-1,1)	0.059
AST (U/L)	69.5 (51.7-157.0)	34.0 (24.5-49.5)	<b>&lt;0.001</b>
ALT (U/L)	32.0 (29.7-65.2)	27.0 (14.0-46.0)	0.059
PLT ( $10^3/ uL$ )	175.5 (139.7-224.2)	237.0 (171.0-295.0)	0.131
AFP (U/L)	11662.0 (19.0-144495.0)	6050.0 (63.0-50000.0)	0.923
Sağ kalım süresi	3.9 (2.8-7.4)	19.2 (8.3-38.7)	<b>&lt;0.001</b>

CPS-B skoruna sahip hastaların %66.7'sinin stabil, %33.3'ünün progrese olduğu saptandı. ALBİ-1 skoruna sahip hastaların ise %4.8'inde parsiyel yanıt alındığı, %47.6'sının stabil, %47.6'sının progrese olduğu saptandı. CPS-B skoruna sahip olanların tamamının, ALBİ-1 skoruna sahip olanların %92.0'inin ex olduğu, hastaların son durumlarının dağılımının her iki grupta benzer olduğu saptandı ( $p=0.504$ ) (Tablo 20).

**Tablo 20. Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ve ALBİ-1 skoruna sahip hastaların yanıtlarının ve son durumlarının karşılaştırılması , \*Fisher exact test**

	CPS-B (n=10)	AL-Bİ-1 (n=25)	p*
	n (%)	n (%)	
<b>Sorafenib ile elde edilen yanıt</b>			
Parsiyel yanıt	-	1 (4.8)	
Stabil	2 (66.7)	10 (47.6)	
Progresyon	1 (33.3)	10 (47.6)	
<b>Hasta son durumu</b>			
Ex	10 (100.0)	23 (92.0)	0.504
Yaşıyor	-	2 (8.0)	

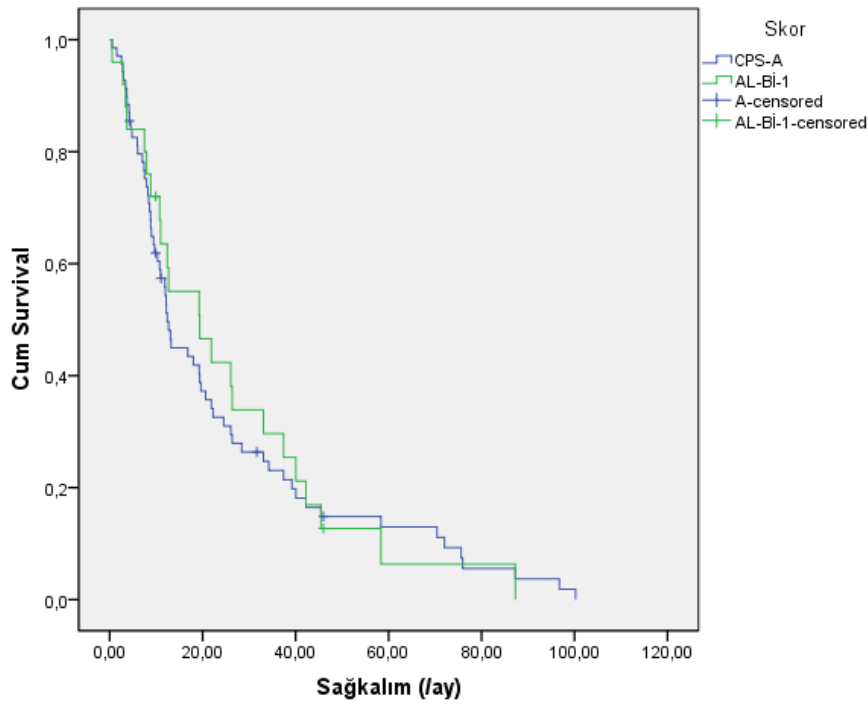
Hastaların sağkalım süresinin CPS ve AL-Bİ skorlarıyla karşılaştırılması Tablo 21’de gösterildi. Hastalardan sağ kalım süresi CPS skoru A olanlarda daha uzun, C olanlarda daha kısaydı ( $p<0.001$ ). AL-Bİ skoru ile hastaların sağkalım süresi arasında anlamlı fark saptanmadı ( $p=0.137$ ). CPS-1 ile AL-Bİ-1 skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri benzerdi ( $p=0.494$ ). CPS-B skoruna sahip hastaların sağkalım süresi ALBİ-2 skoruna sahip hastalardan anlamlı düşüktü ( $p=0.007$ ). CPS-A ile ALBİ-2 skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri benzerdi ( $p=0.052$ ). CPS-B skoruna sahip hastaların sağkalım süresi ALBİ-1 skoruna sahip hastalardan anlamlı düşüktü ( $p<0.001$ ).

**Tablo 21. CPS ve AL-Bİ skorlarının sağkalım sürelerinin karşılaştırılması , \*Kruskall-Wallis H testi; \*\*Mann-Whitney U testi**

	Sağkalım süresi	p
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
<b>CPS</b>		
A	12.1 (7.4-30.0)	<b>&lt;0.001*</b>
B	3.9 (2.8-7.4)	
C	0.8 (0.6-0.8)	
<b>ALBİ Skoru</b>		
ALBİ-1	19.2 (8.3-38.7)	0.137*
ALBİ-2	8.7 (4.2-18.8)	
ALBİ-3	7.45 (0.6)	
CPS-A	12.1 (7.4-30.0)	0.494**
ALBİ-1	19.2 (8.3-38.7)	
CPS-B	3.9 (2.8-7.4)	<b>0.007**</b>
ALBİ-2	8.7 (4.2-18.8)	
CPS-A	12.1 (7.4-30.0)	0.052**
ALBİ-2	8.7 (4.2-18.8)	
CPS-B	3.9 (2.8-7.4)	<b>&lt;0.001**</b>
ALBİ-1	19.2 (8.3-38.7)	

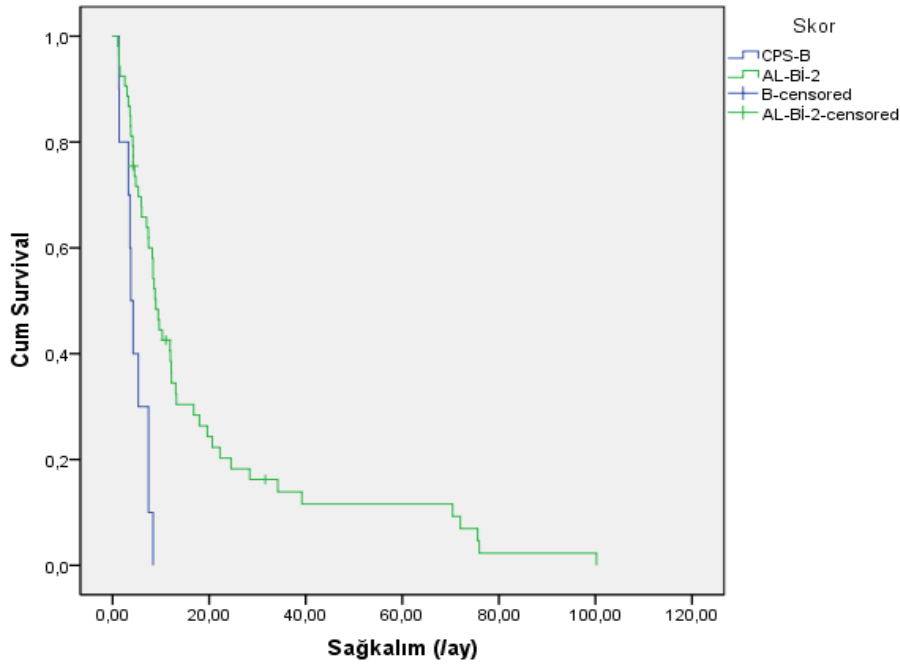
### CPS-A skoru / ALBİ-1

HCC hastalarında Sorafenib öncesi CPS-A skoru ile ALBİ-1 skorunun sağkalım üzerine etkisi incelendi. CPS skoru A olanların sağkalım süresi ortancası 12.38 (CI: 10.93-13.83) ay bulundu. ALBİ-1 skoruna sahip bireylerin ise sağkalım süresi ortancası 19.38 (CL:4.95-33.81) olarak hesaplandı. Sorafenib öncesinde CPS skoru A olanlarla ALBİ skoru 1 oranlarının sağkalıma etkileri benzerdi ( $p=0.748$ ) (Şekil 9).



### CPS-B skoru / ALBİ-2

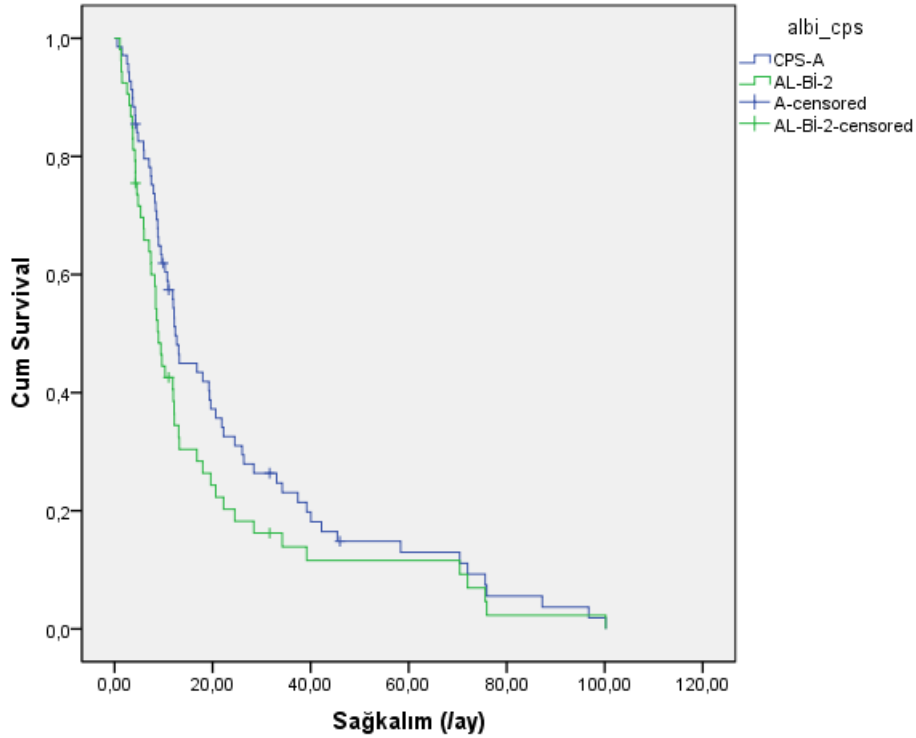
CPS skoru B olanların ortalama sağkalım süresi 3.74 (CI:2.72-4.76) ay, AL-Bİ skoru 2 olanların ortalama sağkalım süresi 8.93 (CI: 7.48-10.38) aydır. Sorafenib öncesinde AL-Bİ skoru 2 olanların sağkalım süresi CPS-B olanlardan daha yüksekti. ( $p<0.001$ ) (Şekil 10).



**Şekil 10. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-2 skorumun sağkalım üzerine etkisi**

CPS-A skoru / ALBİ-2

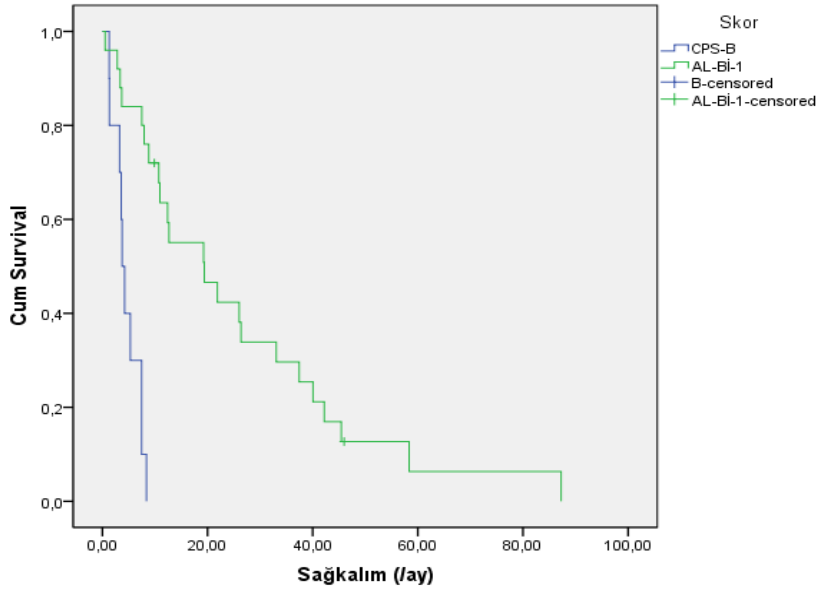
CPS skoru A olanların sağkalım süresi ortancası 12.38 (CI: 10.93-13.83) ay, AL-Bİ skoru 2 olanların ortanca sağkalım süresi 8.93 (CI: 7.48-10.38) aydı. Sorafenib öncesinde CPS-A ile AL-Bİ skoru 2 olanların sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı ( $p=0.127$ ) (Şekil 11).



**Şekil 11. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile AL-Bİ-2 skorunun sağkalım üzerine etkisi**

## CPS-B skoru / ALBİ-1

CPS skoru B olanların ortanca sağkalım süresi 3.74 (CI: 2.72-4.76) ay, AL-Bİ skoru 1 olanların sağkalım süresi ortancası 19.38 (CI: 4.95-33.81) ay bulundu. AL-Bİ-1 skoru olanların sağkalım süresi CPS-B olanlardan daha yüksekti ( $p<0.001$ ) (Şekil 12).



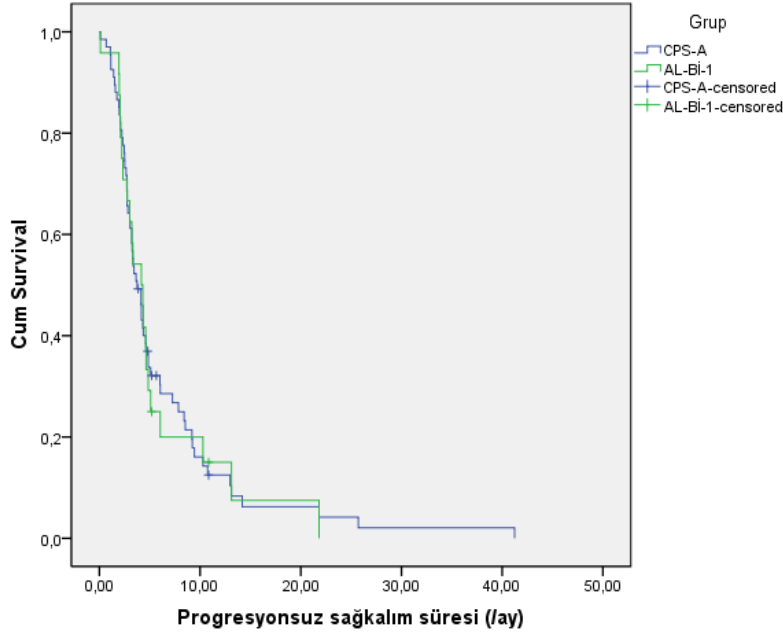
**Şekil 12. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile AL-Bİ-1 skorunun sağkalım üzerine etkisi**

Sorafenib başlanma tarihi ile sorafenib sonrası progresse olan hastaların ortalama progresyonsuz sağkalım süresi  $5.22\pm 6.00$ , ortancası ise 3.44 (2.10-5.65) aydı. Regorafenib başlanma tarihi ile regorafenib sonrası progresse olan hastaların progresyonsuz sağkalım süresi ortalama  $5.45\pm 3.53$ , ortancası 5.05 (2.41-7.96) aydı. Sorafenib öncesi CPS-A olanların progresyonsuz sağkalım süresi ortancası 3.74, CPS-B olanların 2.52, CPS C olanların 0.67 idi. CPS-A, B ve C olanların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında fark vardı ( $p=0.016$ ). Fark CPS C olanların sağkalım süresinin A ve B olanlardan daha düşük olmasından kaynaklıydı. Sorafenib öncesi ALBİ-1,2 ve 3 olanların progresyonsuz sağkalım süreleri arasında anlamlı fark yoktu ( $p=0.628$ ). Sorafenib başlanan hastalarda CPS-A ile ALBİ-1, CPS-B ile ALBİ-2, CPS-A ile ALBİ-2, CPS-B ile ALBİ-1 arasında progresyonsuz sağkalım süresi açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 22).

**Tablo 22. CPS ve AL-Bİ skorlarının Sorafenib ve Regrofenib'e göre progresyonsuz sağkalım sürelerinin karşılaştırılması , \* Mann-Whitney U testi; \*\*Kruskall-Wallis H testi**

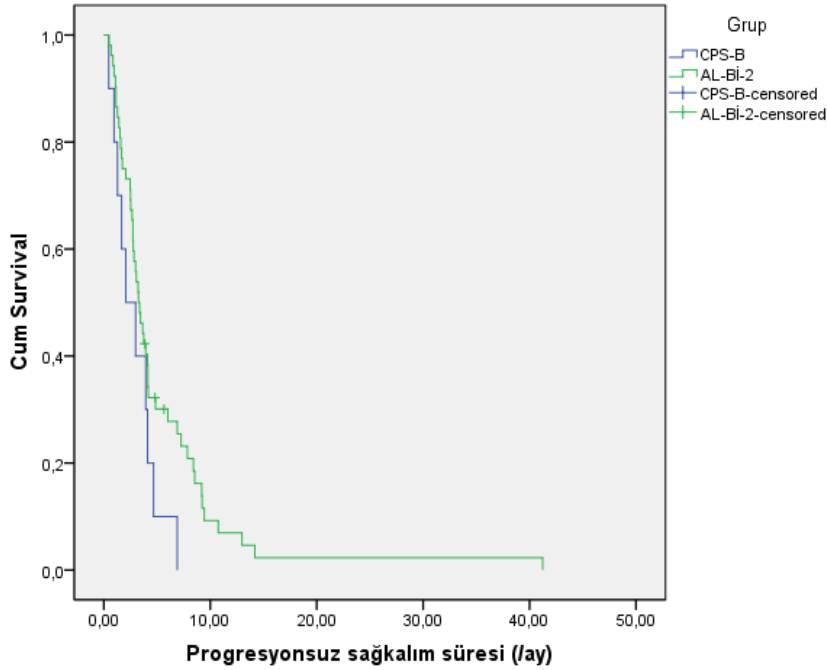
	Progresyonsuz sağkalım süresi			
	Sorafenib	p	Regorafenib	p
	Ortanca (1-3. Çeyreklik)		Ortanca (1-3. Çeyreklik)	
<b>CPS</b>				
A	3.74 (2.49-6.04)		5.05 (2.41-7.96)	
B	2.52 (1.19-4.24)	0.016**	-	-
C	0.67 (0.49)		-	
<b>AL-Bİ Skoru</b>				
AL-Bİ-1	4.23 (2.25-5.16)		5.28 (3.18-8.73)	
AL-Bİ-2	3.30 (1.82-5.92)	0.628**	2.03 (1.87)	0.302*
AL-Bİ-3	4.66 (0.49)		-	
CPS-A	3.74 (2.49-6.04)	0.935*	5.05 (2.41-7.96)	0.689*
AL-Bİ-1	4.23 (2.25-5.16)		5.28 (3.18-8.73)	
CPS-B	2.52 (1.19-4.24)	0.247*	-	-
AL-Bİ-2	3.30 (1.82-5.92)		2.03 (1.87)	
CPS-A	3.74 (2.49-6.04)	0.280*	5.05 (2.41-7.96)	0.482*
AL-Bİ-2	3.30 (1.82-5.92)		2.03 (1.87)	
CPS-B	2.52 (1.19-4.24)	0.079	-	
AL-Bİ-1	4.23 (2.25-5.16)		5.28 (3.18-8.73)	
<b>CPS A Olanlar</b>				
AL-Bİ-1	4.23 (2.25-5.16)	0.780*	5.28 (3.18-8.73)	0.381*
AL-Bİ-2	3.54 (2.52-7.40)		2.03 (1.87)	

HCC hastalarında Sorafenib öncesi CPS-A skoru ile AL-Bİ-1 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi incelendi. CPS skoru A olanların sağkalım süresi ortancası 3.74 (CI: 2.90-4.58) ay bulundu. AL-Bİ-1 skoruna sahip bireylerin ise progresyonsuz sağkalım süresi ortancası 4.17 (CL:2.79-5.55) olarak hesaplandı. Sorafenib öncesinde CPS skoru A olanlarla AL-Bİ skoru 1 oranların progresyonsuz sağkalıma etkileri benzerdi (p=0.954) (Şekil 13).



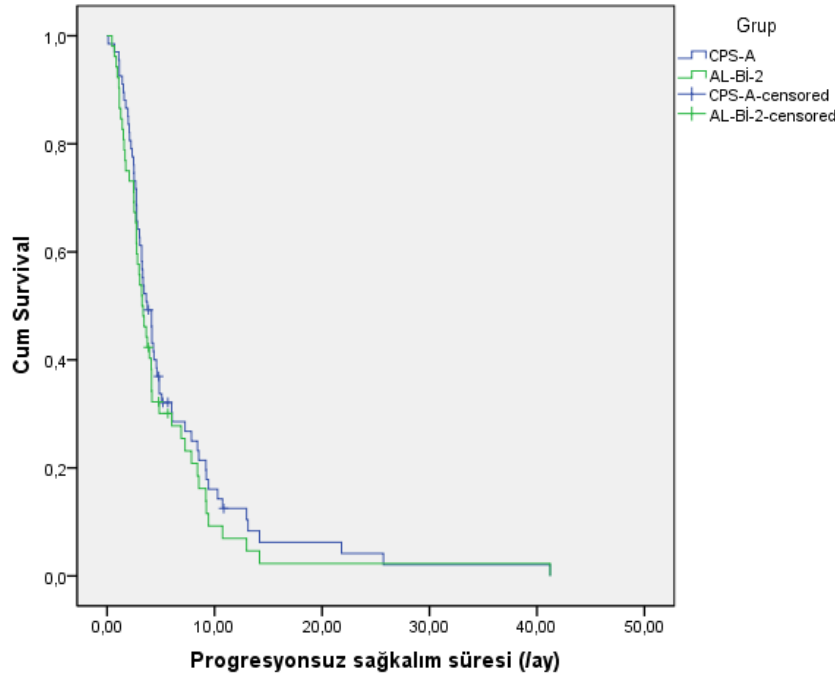
**Şekil 13. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile AL-Bİ-1 skorunun progressyonsuz sağkalım üzerine etkisi**

CPS skoru B olanların ortanca progressyonsuz sağkalım süresi 2.07 (CI: 0.03-4.10) ay, ALBİ skoru 2 olanların ortanca progressyonsuz sağkalım süresi 3.25 (CI: 2.47-4.02) aydı. Sorafenib öncesinde CPS-B ile ALBİ-2 olanların progressyonsuz sağkalım süreleri benzerdi ( $p=0.109$ ) (Şekil 14).



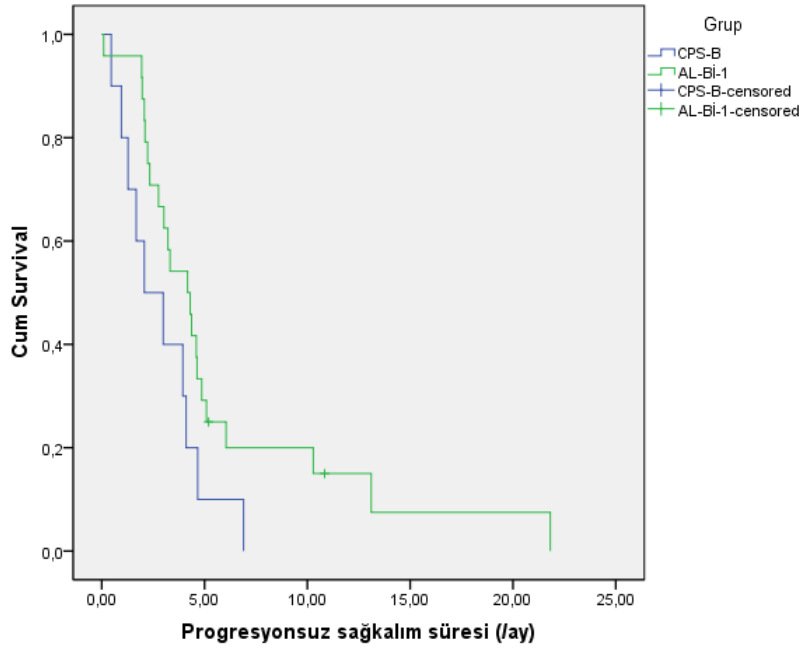
**Şekil 14. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-2 skorunun progressyonsuz sağkalım üzerine etkisi**

CPS skoru A olanların progresyonsuz sağkalım süresi ortancası 3.74 (CI: 2.90-4.58) ay, ALBİ skoru 2 olanların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 3.45 (CI: 2.72-4.17) aydı. Sorafenib öncesinde CPS-A ile AL-Bİ skoru 2 olanların progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı ( $p=0.332$ ) (Şekil 15).



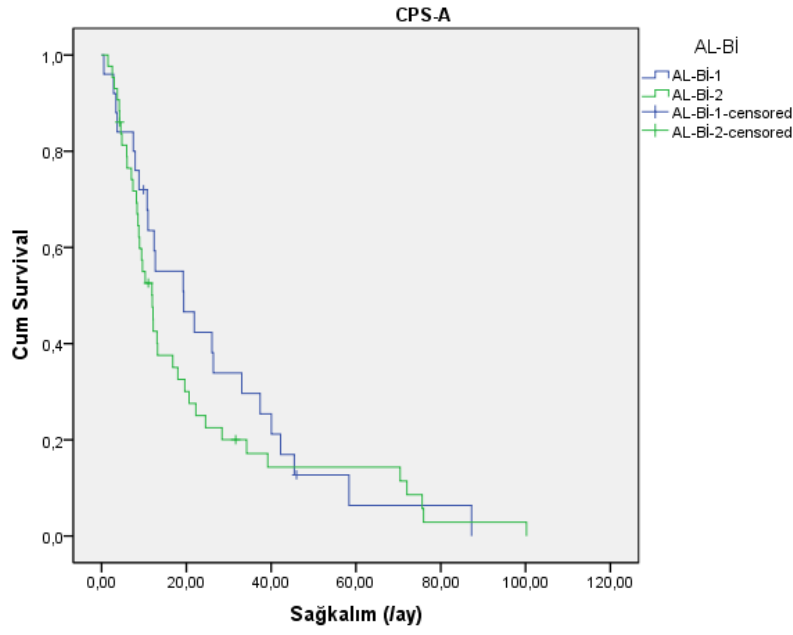
**Şekil 15. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-A ile AL-Bİ-2 skorunun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi**

CPS skoru B olanların ortanca progresyonsuz sağkalım süresi 2.07 (CI: 0.03-4.10) ay, ALBİ skoru 1 olanların progresyonsuz sağkalım süresi ortancası 4.17 (CI: 2.79-5.55) ay bulundu. ALBİ-1 skoru olanların progresyonsuz sağkalım süresi CPS-B olanlardan daha yüksekti ( $p=0.062$ ) (Şekil 16).

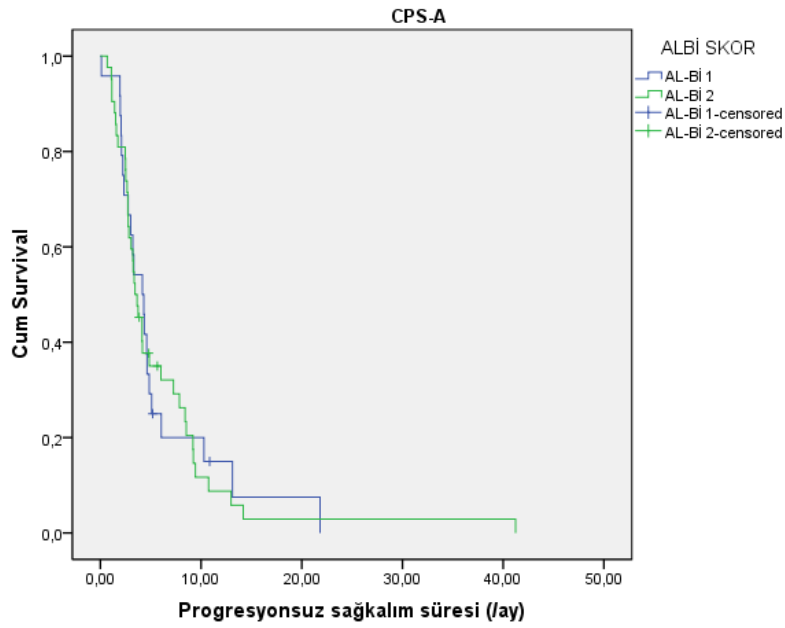


**Şekil 16. Hastaların Sorafenib başlamadan önceki CPS-B ile ALBİ-1 skorumun progresyonsuz sağkalım üzerine etkisi**

CPS skoru A grubundaki ALBİ-1 ve ALBİ-2 kendi arasında kıyaslandı. CPS skoru A olanlardan ALBİ-1 olanların sağkalım süresi ortancası 19.38 (CI: 4.95-33.81) ay, ALBİ skoru 2 olanların ortanca sağkalım süresi 11.99 (CI: 9.19-17.78) aydı. Sorafenib öncesinde CPS-A olanlardan ALBİ-1 ile ALBİ-2 olanların sağkalım üzerine etkisi olmadığı saptandı ( $p=0.442$ ) (Şekil 17). İstatistiki olarak anlamlı görülmemekle birlikte klinik açıdan sağkalımlarda fark görüldü. ALBİ-1 olanların ortanca progresyonsuz sağkalım ortancası 4.17 (CI:2.79-5.55) ay, ALBİ-2 olanların progresyonsuz sağkalım süresi ortancası 3.45 (CI: 2.62-4.27) ay bulundu. CPS-A skoru içindeki ALBİ-1 ve ALBİ-2'nin progresyonsuz sağkalım süreleri benzerdi ( $p=0.849$ ) (Şekil 18).



Şekil 17. CPS-A olan hastaların Sorafenib başlamadan önceki ALBİ-1 ve ALBİ-2 skorunun sağkalm üzerine etkisi



Şekil 18. CPS-A olan hastaların Sorafenib başlamadan önceki ALBİ-1 ve ALBİ-2 skorunun progressyonsuz sağkalm üzerine etkisi

## 5.TARTIŞMA

ALBİ skoru 2015 yılında Johnson ve arkadaşları tarafınca Japonya’da, HCC tüm evrelerini içeren 1313 hasta üzerinde geliştirilmiş bir modeldir. Çalışma dünyadaki diğer coğrafi bölgelerden toplanan kohortlar (Amerika, İngiltere, İspanya, Çin, n=5097) üzerinde uygulanmıştır. Cerrahi rezeksiyon (n= 505), sorafenib almış unrezektable hasta (n=1132), HCC mevcut olmayan siroz hastası (n= 501) gibi farklı klinik durumlarda test edilmiş, karaciğer rezervi tamamen değişmiş olduğu için transplant hastaları dahil edilmemişti. ALBİ skorunun tüm bölgelerde en az CPS kadar iyi olduğu görülmüştü. Veri setleri çoğunlukla CPS-A hastaları içermekte olup Japonya ve diğer bölgelerdeki kohortlarda CPS-A hastalarda ALBİ skorunun birbiriyle çakışmayan iki ayrı prognostik grup oluşturduğu görülmüştür (ALBİ-1, ALBİ-2). Sorafenib alan ve sadece sirozu olan hastalarda da aynı sonuç elde edilmiştir. Rezeksiyon yapılan hastalarda CPS grubu diskriminitif olmayıp overlap yaptığı görülmüşken, ALBİ skoru ile prognozu farklı iki grup görülmüştür.[32]

Journal of Clinical Oncology’de yayınlanan 2001-2017 yılları arasında küratif rezeksiyon yapılmış 525 HCC’ li hastada yapılan bir çalışmada preoperatif-postoperatif dönem ALBİ skorlarının hasta sonuçlarıyla ilişkisi incelenmiş. CPS’ ye göre hastaların preoperatif dönemde 503’ ü (%96) Child-A, 224’ ü (%43) ALBI-1, 301’ i (%57) ALBI-2 olduğu, ALBI-3 hasta olmadığı görülmüş. AL-Bİ grade 2 hastaların grade 1’e göre ölüm oranının yüksek olduğu saptanmış (p=0.014), OS’ de ALBİ-1 yönünde müspet anlamlı fark gözlenmiştir. PFS ‘de ise anlamlı fark gözlenmemekle birlikte ALBİ grade 1 grubunda daha iyi olduğu görülmüştür. Hastalarda postoperatif dönemde bakılan AL-Bİ skorunda grade 2 ve 3 grubundaki hastaların, grade 1’e göre survival ve PFS’ de anlamlı düşük olduğu gözlenmiştir. Postop birinci yıl AL-Bİ skoru (II/III vs. I), yaş (>60 vs. ≤ 60), DM varlığı, AFP (>15 vs. ≤ 15 ng/mL), trombositopeni ve siroz varlığı PFS’de bağımsız prognostik faktörler olarak bulunmuştur. [36]

Kore’ de yapılan RF uygulanmış erken evre 368 HCC hastasını içeren retrospektif bir çalışmada hastaların hepsi CPS-A olup 244’ ü ALBİ-1, 144’ ünün ALBİ-2 olduğu görülmüş. 301 hasta CPS-5 (226’sı ALBİ-1, 49’u ALBİ-2), 67 hasta CPS-6 (18’i ALBİ-1, 49’u ALBİ-2) grubunda olduğu görülmüş. Sağkalımda; Child-5 vs Child-6 (P = 0.014), ALBİ-1 vs ALBİ-2 (p<0.001) anlamlı fark olduğu gözlenmiş. Ancak ALBİ ile p değeri daha düşük olduğu yani ayırıcı olduğu düşünülmüş. CPS-5 grubundaki ALBİ-1 ve ALBİ-2 hastaları karşılaştırıldığında yine anlamlı fark görülmüş. CPS-6 grubunda da aynı sonuç elde edilmiş. Ancak AL-Bİ 1 ve ALBİ-2 grupları ayrı ayrı CPS-5 ve CPS-6 için değerlendirildiğinde; gruplardaki CPS-5 ve

CPS-6' nın arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu çalışmanın en önemli sınırlılığı tek merkezli ve retrospektif bir çalışma olması idi. [37]

Kuo ve arkadaşlarının 2017 de yayınlanan çalışmasında tümü CPS-A olan 260 hasta, ALBİ-1 ve 2 olarak karşılaştırılmış. ALBİ-1 OS'de 8.5 ay/4.4 ay ile üstün gelmiş ( $p<0.003$ ). Sorafenib sonrası ALBİ grade tekrar bakılmış. Düşük ALBİ grade daha yüksek sağkalım ile istatistiki olarak anlamlı şekilde ilişkili bulunmuştur. [38]

2019 Lancet'te yayınlanan, HCC ile cerrahi rezeksiyon yapılmış 134 Child-A hastayı içeren retrospektif gözlemsel çalışmada, OS' de BCLC, CLİP, AL-Bİ ve pAL-Bİ (platelet ile revize skorlama) gradelerinin anlamlı ilişkili bulunduğu görülmüştür. PFS 'de ise CLİP, AL-Bİ ve pAL-Bİ skorlarının anlamlı olduğu görülmüştür. [39]

2018 yılında HCC nedeniyle SBRT (stereotactic body radioembolization) uygulanmış 102 Child-A hastanın olduğu prospektif çalışmada, bazal AL-Bİ skorlarının survival ve hepatik toksisitede prediktör olduğu ve CPS 'ye göre daha diskriminitif olduğu görülmüştür. [40]

Yine SIRT (Selective internal radiation therapy=radyoembolizasyon) uygulanmış hastalarda 2021 yılında yapılmış retrospektif bir çalışmada 222 hasta çalışılmış olup ALBİ grade-1 hastalarda grade 2 ve 3 'e göre anlamlı derecede daha az yan etki, hospitalizasyon, radyoembolizasyon ilişkili karaciğer hasarı, ascit olduğu bildirilmiştir. Bazal ALBİ skoru, OS ile anlamlı şekilde bağlantılı görülmüştür. ( $p = 0.001$ ). CPS-A5 ve ALBİ-1 hastaların ALBİ-2' ye göre OS'de anlamlı şekilde daha iyi olduğu ancak bunun CPS-A6 hastalarda ALBİ-1 ve 2 arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. İlk SIRT sonrası ALBİ skorlarında kötüleşme olduğu, ALBİ-1 hastaların %46' sının aynı grupta kaldığı görülmüştür. İlk doz SIRT sonrası ALBİ skorunun yine OS 'de anlamlı olduğu görülmüştür. (sırasıyla ALBİ 1/2/3 ; 26.4 ay/ 17.3 ay/ 8.1 ay  $p<0.001$ ) [41]

Unrezektable HCC hastalarında atezolizumab+ bevacizumab ile sorafenibi karşılaştıran IMbrave150 faz 3 çalışmasının AL-Bİ skoru üzerine post hoc analizinde, AL-Bİ skorunun iki tedavi kolunda da prognostik olduğu görülmüştür. [42]

2022 yılında Toyoda ve Johnson'ın yaptığı review çalışmasında ALBİ skorunun HCC, karaciğerin diğer hastalıkları, karaciğer dışı pek çok malignite ve kalp yetmezliği gibi malignite dışı hastalıkta sağkalım prediksyonunda yararlı olduğuna dair sonuçlara yer verilmiştir. [43]

Non-neoplastik hepatik hastalıklarda da AL-Bİ skoru üzerine çalışmalar mevcuttur. Bo Chen ve arkadaşlarının, HBV ilişkili kronik-üzerine-akut karaciğer yetmezliği gelişen has-

talarda yaptığı gözlemsel çalışma AL-Bİ ve MELD skorunun 3 aylık mortalitede bağımsız prediktör olabileceğini göstermiştir. [44]

HBV ilişkili siroz hastalarının prognozunu AL-Bİ, CPS ve MELD skoruna göre değerlendiren 2016 yılına ait başka bir çalışmada 806 HBV sekonder siroz hastaları 3 aylık kontrollerle takip edilmiş. AL-Bİ skorunun diğer iki skorlamaya göre 1 ,2 ve 3 yıllık mortaliteyi daha iyi tahmin ettiği ( $P<.001$ ), daha düşük AL-Bİ skoru olan hastaların aynı Child sınıfında olsa bile yaşam beklentilerinin daha iyi olduğu görülmüştür. Takipte ilk üç ay üstün olduğu görülmüş ancak uzun dönem takipte daha üstün olduğu gözlenmiştir. [45]

2022' de Journal of Gastroenterology and Hepatology'de yayınlanan makalede direk etkili antiviral tedavi alan devamlı viral yanıt sağlanan 497 HCV' li hastada 24 aylık takip sonrası AL-Bİ skorunun hepatik fonksiyonu belirlemede indikatör olduğu görülmüştür. Hastaların 2 yıllık takibinde transaminazlar, bilirubin gibi hepatik değerlerde anlamlı iyileşme, platelette yükselme görülmüştür. Hastaların ALBİ skorlarında anlamlı düşme olduğu görülmüştür. [46]

2016'da yayınlanan bir makalede ise siroz ile kronik üzerine akut karaciğer yetmezliği olan hastalarda ALBİ, Child-Pugh veya MELD skorunun hastane içi mortaliteyi belirlemede ineaktif olduğuna dair bir çalışma mevcuttur. [47]

AL-Bİ skoru temelde hepatik fonksiyonu belirleme amacıyla ortaya konmuş olduğu için HCC dışında karaciğer metastazı olan çeşitli kanserlerde etkinlik açısından değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrası karaciğer metastazı olan meme kanserli olgularda AL-Bİ skorunun prognostik değerini görmek için 178 hasta ile retrospektif bir çalışma yapılmış. ALBİ skoru düşük ve yüksek olan gruplar arasında, sağkalım açısından yüksek prognostik özellik göstermiştir. HCC' den farklı olarak AL-Bİ skoru  $<-3.36$  ise düşük,  $\geq-3.36$  ise yüksek olarak gruplanmıştır. Multiple organ metastazı olan hastalar dahil edilmemiştir. Düşük ALBİ grubu/ yüksek ALBİ grubuna göre median PFS 45.8 ay/ 29.17 ay ( $p = 0.0029$ ); median OS 103.8 ay/ 55.77 ay bulunmuş ( $p<0.0001$ ). Yüksek ALBİ skoruna eşlik eden yüksek histolojik grade veya postmenapozal olma durumu kötü prognoz ve düşük sağkalımla ilişkili bulunmuş. ALBİ skorunun meme kanseri hastalarına uygulanabilirliği konusunda daha geniş çalışma yapılması gerektiğine dikkat çekilmiştir. [48]

Türkiye' de yapılan bir çalışmada karaciğer metastazı mevcut olan pankreas adenokarsinom olgularında değerlendirme yapılmış. Marmara Üniversitesi, Medeniyet Üniversitesi,

Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi'nde 2010-2020 yılları arasındaki unrezektable karaciğer metastazı olan pankreas adenokarsinom olgularından first-line kemoterapi (folfirinoks/gemsitabin+nab-paklitaksel) alan 114 hasta dahil edilmiş. İkinci primeri olan, non-adenokarsinom, non-metastatik, rezektable, obstrüktif sarılığı olan, <18 yaş, otoimmün/viral hepatiti olan hastalar dışlanmıştır. AL-Bİ skoru derecesi ve seçilen tedavi rejiminin (folfirinoks>GNP) sağkalımda prognostik olduğuna ve multivariate analizlerinde bağımsız risk faktörü olduğuna dair sonuçlar elde edilmiştir. PFS' de ise sadece AL-Bİ skoru anlamlı bulunmuştur. [49]

2023 yılında yayınlanmış gastrik kanser için küratif cerrahi uygulanmış 361 hastada yapılan retrospektif çalışmada; yüksek AL-Bİ grubunda, düşük AL-Bİ grubuna göre (-2.82 cut-off alınarak) anlamlı düzeyde; düşük hastaliksız sağkalım, düşük OS, düşük Hgb seviyesi, daha yaşlı oldukları, D1 lenf nodu pozitifliği ve hastaların preop ASA 3-4 olduğu görülmüştür (p<0.001). TNM 1ve 2 gruplarında yüksek ALBİ grubunda olan hastalarda daha kötü PFS ve OS görülmüştür. Multivariate analizlerinde total gastrektomi, ileri T stage, lenf nodu metastazı, yüksek AL-Bİ skoru kötü survival ile ilişkili bulunmuştur. [50]

2023' te yayınlanan bir çalışmada, Whipple planlanan pankreas kanseri olgularında yüksek AL-Bİ skoru (>-2.24), kadın cinsiyet ve nötrofil/lenfosit oranını içeren multivariate analizlerinde cerrahi öncesi mortalite riskini belirlemede AL-Bİ skorunun etkili olabileceği görülmüştür. [51]

AL-Bİ skorunun kardiyovasküler hastalıklarda da faydalı olabileceğine dair çeşitli çalışmalar mevcuttur. Dilate kardiyomyopati hastalarında karaciğer disfonksiyonunun kötü prognostik özellik olması nedeniyle 1025 hasta üzerinde retrospektif çalışmada AL-Bİ grade arttıkça anlamlı düzeyde uzun dönem survivalda azalma ve yüksek mortalite oranları görülmüştür. [52]

Türkiye' de yapılmış bir çalışmada valvüler cerrahi yapılan hastalarda preop yüksek AL-Bİ skorunun hastane içi ölüm ve akut böbrek yetmezliği açısından bağımsız prognostik faktör olduğu ve pulmoner hipertansiyon ile korele olduğu görülmüştür. [53]

Türk Kardiyoloji Derneği' nde yayınlanmış bir diğer çalışmada düşük EF' li kalp yetmezlikli hastalarda AL-Bİ skorunun uzun dönem mortalitede ve karaciğer fonksiyon bozukluğunu değerlendirmek için kullanılabileceği görülmüştür. Bir başka çalışmada akut kalp yetmezlikli hastalarda prognoz ve karaciğer disfonksiyonunu değerlendirmede AL-Bİ skorunun gösterge olabileceği düşünülmüştür. [54, 55]

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda 1. basamak sorafenib ve/veya 2. basamak regorafenib almış ileri evre HCC tanıli hastalarda ALBİ skorunun etkinliği Child-Pugh skoru ile OS ve PFS açısından karşılaştırıldı. Hastaların sorafenib ve regorafenib öncesi verileri ile skorlar hesaplandı.

➤ Sorafenib almış hasta evreni 81 hastadan oluşmakta olup sonuçlar şu şekildedir:

-Child-A: 69 hasta (ALBİ-1: 25, ALBİ-2: 43, ALBİ-3: 1)

-Child-B: 10 hasta (ALBİ-2: 9, ALBİ-3: 1)

-Child-C: 2 hasta (ALBİ-2: 1, ALBİ-3: 1)

- ALBİ-1: 25 hasta (hepsi Child-A), ALBİ-2: 53 hasta (Child-A: 43, Child-B: 9, Child-C:1)

-OS'ler; Child-A: 12.1 ay, Child-B: 3.9 ay, Child-C: 0.8 ay, ALBİ-1: 19.2 ay, ALBİ-2: 8.7 ay, ALBİ-3: 7.4 ay şeklindedir. OS'de Child-A vs. B-C grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görüldü ( $p<0.001$ ). ALBİ grupları arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ( $p=0.137$ ).

Hastaların geliş basvurusunda yüksek oranda Child-A olmaları nedeniyle literatürde bu gruptaki ALBİ-1 ve ALBİ-2 hastalar kendi içinde kıyaslanmış olup çalışmamızda bu kıyaslama yapıldı. ALBİ-1 sağkalım süresi ortancası 19.38 (CI: 4.95-33.81) ay, ALBİ-2 ortanca sağkalım süresi 11.99 (CI: 9.19-17.78) aydı ( $p=0.442$ ). İstatistiksel anlamlı sonuç alınmamakla birlikte genel sağkalımlar arasında fark görüldü. Bu durumun klinik açıdan önemi vardır. Çünkü hastalar ilk başvuru yüksek oranda CPS-A ile başvurmuştur. Ancak bu grup içinde progresyonu birbirinden ayrılan iki heterojen grup mevcuttur. Daha geniş hasta gruplarında tekrar değerlendirme yapılması yerinde olacaktır.

-Child-A vs. ALBİ-1, CPS-A vs. ALBİ-2 grupları arasında OS'de istatistiksel anlamlı fark görülmedi. CPS-B vs. ALBİ-1, CPS-B vs. ALBİ-2 grupları arasında sağkalım anlamlı düşük saptandı. Sorafenib ile elde edilen yanıtlar (stabil yanıt, parsiyel yanıt, progresyon) kıyaslandığında gruplar arası anlamlı fark görülmedi. Progresyonsuz sağkalım (PFS) açısından; Child-A, B, C arasında C grubunda PFS' nin daha düşük olmasından kaynaklı anlamlı fark saptandı. ALBİ grupları arasında anlamlı fark görülmedi. ALBİ-1 skoru olanların progresyonsuz sağkalım süresi CPS-B olanlardan daha yüksekti ( $p=0.062$ )

➤ Regorafenib almış hasta evreni 20 hastadan oluşmakta olup sonuçlar şu şekildedir:

- Child-A: 15 hasta (ALBİ-1: 7, ALBİ-2: 8)

-Child-B: 4 hasta (ALBİ-2: 2, ALBİ-3: 2)

-Child-C: 1 hasta (ALBİ-3)

- ALBİ-1: 7 hasta (hepsi Child-A), ALBİ-2: 10 hasta (Child-A: 8, Child-B: 2), ALBİ-3: 3 (Child-B: 2, Child-C:1)

- OS'ler; Child-A: 26.02 ay, Child-B: 7.45 ay, Child-C: 3.38 ay, ALBİ-1: 37.42 ay, ALBİ-2: 12.38, ALBİ-3: 7.45 ay şeklindedir. Regorafenib öncesi Child-C olmanın progresyonu anlamlı azalttığı görüldü. Regorafenib öncesi her üç gruptaki ALBİ skoruna sahip hastaların sağkalım süreleri birbirinden farklıydı ( $p<0.05$ ).

-ALBİ skoru regorafenib alan hastalarda sağkalım açısından anlamlı sonuçlar vermiştir. Sorafenib grubunda ise survivalda sonuçlar istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte ALBİ-1 hastaların sağkalımında Child-A hastalara göre gözle görülür artış (19.2/ 12.1), Child-A grubundaki hastaların ALBİ-2 grubuna üstün olmaması, literatüre benzer şekilde Child-A grubunun ALBİ-1 ve 2 ile iki gruba prognostik gruba ayrıldığını düşündürmektedir. Bu iki grup arasında sağkalım açısından istatistiki anlamlı çıkmayan ancak önemli derecede farklı sağkalım sonuçları alınmıştır. Hasta sayısının yetersiz olması, uçlarda sonuçların olması ve eşit dağılım göstermemesi nedeniyle sonuçların istatistiksel olarak anlamlı olmayabileceğini düşündürmektedir. Daha büyük örneklem grubu ile daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir. Exitus sonrası dosyaları arşivde bulunamamış olan hasta popülasyonunun analizlere dahil edilememiş olmasının sağkalımda sonuçları etkilemiş olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

## 7. KAYNAKÇA

1. Llovet, J.M., et al., *Hepatocellular carcinoma*. Nat Rev Dis Primers, 2021. **7**(1): p. 6.
2. Grandhi, M.S., et al., *Hepatocellular carcinoma: From diagnosis to treatment*. Surg Oncol, 2016. **25**(2): p. 74-85.
3. Marrero, J.A., et al., *Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases*. Hepatology, 2018. **68**(2): p. 723-750.
4. Demirtas, C.O., et al., *ALBI grade: Evidence for an improved model for liver functional estimation in patients with hepatocellular carcinoma*. JHEP Rep, 2021. **3**(5): p. 100347.
5. Antkowiak, M., et al., *Prognostic Role of Albumin, Bilirubin, and ALBI Scores: Analysis of 1000 Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Radioembolization*. Cancers (Basel), 2019. **11**(6).
6. *CURRENT Medical Diagnosis and Treatment* fifty-ninth edition ed. 2020.
7. *İç Hastalıkları*. 4 ed. 2024: Güneş Tıp Kitabevleri.
8. *ROBBİNS Basic Pathology*. 9 ed. 2014: Elsevier.
9. *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE TÜRKÇE*. 7 ed. 2013.
10. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA Cancer J Clin, 2024. **74**(3): p. 229-263.
11. Wang, C.H., et al., *Current trends and recent advances in diagnosis, therapy, and prevention of hepatocellular carcinoma*. Asian Pac J Cancer Prev, 2015. **16**(9): p. 3595-604.
12. Reig, M., et al., *BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update*. J Hepatol, 2022. **76**(3): p. 681-693.
13. Ho, S.Y., et al., *A New Tumor Burden Score and Albumin-Bilirubin Grade-Based Prognostic Model for Hepatocellular Carcinoma*. Cancers (Basel), 2022. **14**(3).
14. *Lippincott's Illustrated Reviews Pharmacology*. 7 ed. 2019.
15. Li, Q., et al., *PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in advanced hepatocellular carcinoma immunotherapy*. Front Immunol, 2022. **13**: p. 1070961.
16. Llovet, J.M., et al., *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N Engl J Med, 2008. **359**(4): p. 378-90.
17. Ntellas, P. and I. Chau, *Updates on Systemic Therapy for Hepatocellular Carcinoma*. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2024. **44**: p. e430028.
18. Cheng, A.L., et al., *Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma according to baseline status: subset analyses of the phase III Sorafenib Asia-Pacific trial*. Eur J Cancer, 2012. **48**(10): p. 1452-65.
19. Kudo, M., et al., *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial*. Lancet, 2018. **391**(10126): p. 1163-1173.
20. Kudo, M., *Durvalumab plus tremelimumab in unresectable hepatocellular carcinoma*. Hepatobiliary Surg Nutr, 2022. **11**(4): p. 592-596.
21. Kudo, M., et al., *IMbrave150: Efficacy and Safety of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Barcelona Clinic Liver Cancer Stage B Unresectable Hepatocellular Carcinoma: An Exploratory Analysis of the Phase III Study*. Liver Cancer, 2023. **12**(3): p. 238-250.
22. Kelley, R.K., et al., *Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of Tremelimumab Plus Durvalumab for Patients With Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Randomized Expansion of a Phase I/II Study*. J Clin Oncol, 2021. **39**(27): p. 2991-3001.
23. Qin, S., et al., *RATIONALE 301 study: tislelizumab versus sorafenib as first-line treatment for unresectable hepatocellular carcinoma*. Future Oncol, 2019. **15**(16): p. 1811-1822.

24. Bruix, J., et al., *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **389**(10064): p. 56-66.
25. Yau, T., et al., *Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(1): p. 77-90.
26. Vogel, A., et al., *ALBI score and outcomes in patients with hepatocellular carcinoma: post hoc analysis of the randomized controlled trial KEYNOTE-240*. *Ther Adv Med Oncol*, 2021. **13**: p. 17588359211039928.
27. Zhu, A.X., et al., *Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial*. *Lancet Oncol*, 2018. **19**(7): p. 940-952.
28. Qin, S., et al., *Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial*. *Lancet*, 2023. **402**(10415): p. 1835-1847.
29. Wang, J., et al., *Albumin-Bilirubin (ALBI) as an accurate and simple prognostic score for chronic hepatitis B-related liver cirrhosis*. *Dig Liver Dis*, 2019. **51**(8): p. 1172-1178.
30. Peng, Y., X. Qi, and X. Guo, *Child-Pugh Versus MELD Score for the Assessment of Prognosis in Liver Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies*. *Medicine (Baltimore)*, 2016. **95**(8): p. e2877.
31. Xavier, S.A., et al., *Assessment of prognostic performance of Albumin-Bilirubin, Child-Pugh, and Model for End-stage Liver Disease scores in patients with liver cirrhosis complicated with acute upper gastrointestinal bleeding*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2018. **30**(6): p. 652-658.
32. Johnson, P.J., et al., *Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade*. *J Clin Oncol*, 2015. **33**(6): p. 550-8.
33. *Zakim and Boyer's HEPATOLOGY A TEXBOOK OF LIVER DISEASE* fifth ed. Vol. 1. 2006.
34. Deng, M., et al., *Clinical application of Albumin-Bilirubin (ALBI) score: The current status*. *Surgeon*, 2020. **18**(3): p. 178-186.
35. Hiraoka, A., et al., *Newly Proposed ALBI Grade and ALBI-T Score as Tools for Assessment of Hepatic Function and Prognosis in Hepatocellular Carcinoma Patients*. *Liver Cancer*, 2019. **8**(5): p. 312-325.
36. Cho, W.R., et al., *Ability of the post-operative ALBI grade to predict the outcomes of hepatocellular carcinoma after curative surgery*. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 7290.
37. Oh, I.S., et al., *Liver Function Assessment Using Albumin-Bilirubin Grade for Patients with Very Early-Stage Hepatocellular Carcinoma Treated with Radiofrequency Ablation*. *Dig Dis Sci*, 2017. **62**(11): p. 3235-3242.
38. Kuo, Y.H., et al., *Albumin-Bilirubin grade predicts prognosis of HCC patients with sorafenib use*. *J Gastroenterol Hepatol*, 2017. **32**(12): p. 1975-1981.
39. Wu, B., et al., *Albumin-bilirubin and platelet-albumin-bilirubin grades for hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma in Child-Pugh A patients treated with radical surgery: A retrospective observational study*. *Medicine (Baltimore)*, 2019. **98**(43): p. e17394.
40. Murray, L.J., et al., *Baseline Albumin-Bilirubin (ALBI) Score in Western Patients With Hepatocellular Carcinoma Treated With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT)*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2018. **101**(4): p. 900-909.
41. Lescure, C., et al., *ALBI Score Is a Strong Predictor of Toxicity Following SIRT for Hepatocellular Carcinoma*. *Cancers (Basel)*, 2021. **13**(15).
42. Kudo, M., et al., *Albumin-Bilirubin Grade Analyses of Atezolizumab plus Bevacizumab versus Sorafenib in Patients with Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Post Hoc Analysis of the Phase III IMbrave150 Study*. *Liver Cancer*, 2023. **12**(5): p. 479-493.
43. Toyoda, H. and P.J. Johnson, *The ALBI score: From liver function in patients with HCC to a general measure of liver function*. *JHEP Rep*, 2022. **4**(10): p. 100557.

44. Chen, B. and S. Lin, *Albumin-bilirubin (ALBI) score at admission predicts possible outcomes in patients with acute-on-chronic liver failure*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(24): p. e7142.
45. Chen, R.C., et al., *Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of long-term prognosis for hepatitis B-related cirrhosis*. *J Viral Hepat*, 2017. **24**(3): p. 238-245.
46. Martinez Herreros, A., et al., *Analysis of the albumin-bilirubin score as an indicator of improved liver function among hepatitis C virus patients with sustained viral response after direct-acting antiviral therapy*. *JGH Open*, 2022. **6**(7): p. 496-502.
47. Peng, Y., et al., *Child-Pugh, MELD, and ALBI scores for predicting the in-hospital mortality in cirrhotic patients with acute-on-chronic liver failure*. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2016. **10**(8): p. 971-80.
48. Chen, L., et al., *Assessment of the albumin-bilirubin score in breast cancer patients with liver metastasis after surgery*. *Heliyon*, 2023. **9**(11): p. e21772.
49. AY, S., et al., *Initial Albumin-Bilirubin Grade as a Prognostic Indicator of Pancreatic Cancer with Liver Metastasis*. *Journal of Oncological Sciences*, 2023.
50. Szor, D.J., et al., *Preoperative albumin-bilirubin score is a prognostic factor for gastric cancer patients after curative gastrectomy*. *World J Gastrointest Surg*, 2023. **15**(6): p. 1125-1137.
51. Mejia, A., et al., *Albumin-Bilirubin (ALBI) Score and Systemic Immune-Inflammation Indexes Used As Pretreatment Outcome Predictors in Patients With Pancreatic Ductal Adenocarcinoma Undergoing Robotic or Open Whipple Procedures: A Logistic Regression Analysis*. *Cureus*, 2023. **15**(12): p. e50949.
52. Jiang, M., et al., *Albumin-Bilirubin Score to Predict Outcomes in Patients with Idiopathic Dilated Cardiomyopathy*. *Arq Bras Cardiol*, 2022. **118**(6): p. 1108-1115.
53. Duman, Z.M. and B. Timur, *Albumin-Bilirubin Score: A Novel Mortality Predictor in Valvular Surgery*. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2023. **38**(2): p. 271-277.
54. Sungur, A., M.A. Sungur, and O. Yildirimturk, *Effect of Albumin-Bilirubin Score on Prognosis in Ambulatory Heart Failure Patients with Reduced Ejection Fraction*. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 2023.
55. Matsue, Y., et al., *Clinical and Prognostic Values of ALBI Score in Patients With Acute Heart Failure*. *Heart Lung Circ*, 2020. **29**(9): p. 1328-1337.