



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSERLERDE RİSK FAKTÖRLERİNİN
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sinan Can Tipi

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2024



T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSERLERDE RİSK FAKTÖRLERİNİN
MORTALİTE İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Sinan Can Tipi

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Murat Bıyık

KONYA, 2024

TEŐEKKÖR

Necmettin Erbakan Öniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları uzmanlık tezimi hazırlama sürecimde verdiği destekler için Prof. Dr. Murat BIYIK'a ve Doç. Dr. Ramazan DERTLİ'ye iç hastalıkları anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nedim Yılmaz SELÇUK'a,

Asistanlık sürecimin her anında yanımda olan ve desteğini hiç esirgemeyen sevgili eőim eőim Menekőe UÇAR TİPİ'ye,

Bu süreçte her zaman yanımda olan sevgili kardeőim Dr. Muhammed Emin GÖZEL'e, değerli katkılarından dolayı Uzm. Dr. Nurullah ALTINKAYA'ya, değerli katkılarından dolayı Dr. Satı ESEN BAŐGÖN'e, değerli katkılarından dolayı kardeőim Müh. Mikail TİPİ'ye,

Bugünlere gelmemde baş mimarlar olan annem őerife TİPİ'ye, babam Süleyman TİPİ'ye, ablam Fatma őEKERCİ'ye teőekkürü bir borç bilirim.

Dr. Sinan Can TİPİ

Ekim 2024

ÖZET

Hepatoselüler Kanserlerde Risk Faktörlerinin Mortalite ile İlişkisi

Dr. Sinan Can Tipi, Uzmanlık Tezi, Konya, 2024

Amaç: Hepatoselüler karsinom (HSK), kronik hepatit B (HBV), kronik hepatit C, non-alkolik steatohepatit (NASH) gibi kronik karaciğer hastalığı ile ilişkili durumlardan kaynaklanan önemli bir sağlık problemidir. HSK, meydana gelme sıklığı bakımından dünyada 5.sırada yer bulmaktadır. Çalışmamızda sirotik HSK nedeniyle Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesinde takip olan hastaların, demografik özellikleri, laboratuvar, görüntüleme ve patoloji sonuçları, ek hastalıkların varlığı ve eşlik eden risk faktörlerinin varlığı değerlendirilerek hastaların bu risk faktörlerine bağlı olarak 6, 12, 24, 36 ve 60 aylık mortalite oranlarının nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir.

Yöntem: Bu çalışmada 01.01.2018-31.12.2023 yılları arasında takip edilen 'C22.0 Hepatoselüler karsinom' İCD tanı kodu verilen tüm hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelendi. Veriler kaydedilirken yaşayıp yaşamadığı, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT) ve koroner arter hastalığı (KAH), hepatik ensefalopati (HES), hepatorenal sendrom (HRS), siroz, asit, spontan bakteriyel peritonit (SBP), portal venöz tromboz (PVT), makrovasküler invazyon (MVI) varlığı, CHILD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi alma durumu incelendi ve kaydedildi. Elde edilen bulgular SPSS 22.0 paket programı kullanılarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Yaptığımız analiz sonucunda hastaların hayatta kalma süreleri ve takip süreleri kayıt altına alınmış ve mortalite hızı açısından incelenmiş ve bu faktörlerden ileri evre BCLC, PVT ve tedavisiz izlem mortaliteye etki eden bağımsız değişkenler olarak bulunmuş ayrıca HRS, HES, PVT, MVI, yüksek CHILD grubu ve asit ise yine mortalite açısından etkili risk faktörleri olarak saptanmıştır. DM, HT, SBP ve KAH ise mortaliteye etki açısından anlamsız olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç: Çalışmamızda sirotik HSK'lı hastaların HES, PVT, HRS ve MVI gibi risk faktörleriyle mortalite oranlarında ciddi düzeyde artış görüldüğü gözlemlenmiştir. Risk faktörü olarak asit takip süreci uzadıkça sağ kalımı azaltan bir faktör olarak dikkat çekmiştir. Ayrıca tedavi almanın etkisi incelenmiş ve CHILD, BCLC, MELD gibi kriterlerin sağ kalımı tahmin etme becerisi sınanmış sonuç olarak mortalitede kayda değer bir artış yaptıkları izlenmiştir. Çalışmamızın sonucu olarak mortaliteye doğrudan etki eden bu risk faktörlerine yönelik koruyucu çalışmalar ve tedavi amacı ile yapılan çalışmalardaki gelişmeler hastaların yaşam süresine olumlu katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, Mortalite.

ABSTRACT

The Relationship Between Risk Factors and Mortality in Hepatocellular Cancers

Dr. Sinan Can Tipi, Specialty Thesis, Konya, 2024

Objective: Hepatocellular carcinoma (HCC) is a significant health problem resulting from conditions associated with chronic liver disease such as chronic hepatitis B (HBV), chronic hepatitis C, and non-alcoholic steatohepatitis (NASH). HCC ranks fifth in incidence worldwide. In our study, we aimed to evaluate the demographic characteristics, laboratory, imaging, and pathology results, the presence of comorbidities, and associated risk factors of patients with cirrhotic HCC who were followed up at Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital, and to assess how the 6, 12, 24, 36, and 60-month mortality rates were affected by these risk factors.

Methods: In this study, all patients followed between 01.01.2018 and 31.12.2023 with the ICD diagnosis code 'C22.0 Hepatocellular carcinoma' were retrospectively reviewed from the hospital automation system. During data collection, survival status, the presence of diabetes mellitus (DM), hypertension (HT), coronary artery disease (CAD), hepatic encephalopathy (HE), hepatorenal syndrome (HRS), cirrhosis, ascites, spontaneous bacterial peritonitis (SBP), portal venous thrombosis (PVT), macrovascular invasion (MVI), CHILD group, BCLC staging, and treatment status were recorded. The obtained data were analyzed using the SPSS 22.0 package program.

Results: Our analysis recorded the survival times and follow-up periods of the patients, and examined mortality rates. Advanced-stage BCLC, PVT, and untreated follow-up were found to be independent variables affecting mortality. Additionally, HRS, HE, PVT, MVI, high CHILD group, and ascites were also identified as significant risk factors for mortality. On the other hand, DM, HT, SBP, and CAD were considered insignificant regarding their impact on mortality.

Conclusion: In our study, it was observed that risk factors such as HE, PVT, HRS, and MVI significantly increased mortality rates in patients with cirrhotic HCC. Ascites, as a risk factor, was highlighted as a factor reducing survival as the follow-up period increased. Moreover, the effect of receiving treatment was examined, and the ability of criteria such as CHILD, BCLC and MELD to predict survival was tested, showing a significant increase in mortality. As a result of our study, advancements in preventive and therapeutic measures targeting these risk factors that directly affect mortality would contribute positively to patients' survival.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, Mortality.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
TABLolar	x
ŞEKİLLER	xi
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	1
2.1. Karaciğerin Yapısı ve Fonksiyonu.....	1
2.2. Hepatosellüler Karsinom	3
2.2.1. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri	3
2.2.1.1. Siroz.....	4
2.2.1.2. HBV Enfeksiyonu	6
2.2.1.3. HCV Enfeksiyonu	7
2.2.1.4. Alkol.....	8
2.2.1.5. HIV ile koenfeksiyon.....	10
2.2.1.6. Otoimmün Hepatit.....	10
2.2.1.7. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve NASH.....	10
2.2.1.8. Diğer Risk Faktörleri.....	12
2.2.2. Karaciğer kanseri evrelemesi	14
2.2.2.1. Child-Pugh (CP) skoru	14
2.2.2.2. Son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD).....	14
2.2.2.3 Tümör nod metastazı (TNM) sistemi	15
2.2.2.4. Okuda sistemi.....	17
2.2.2.5. Karaciğer kanseri İtalyan programı (CLIP) sistemi	17
2.2.2.6. Barselona klinik karaciğer kanseri sistemi (BCLC).....	18

2.2.3 Tedavi:	20
2.2.3.1. Rezeksiyon	21
2.2.3.2. Görüntü kılavuzluğunda tümör ablasyonu.....	22
2.2.3.3. Görüntü kılavuzluğunda transkateter tümör tedavisi.....	23
2.2.3.4. Sistemik tedavi.....	25
2.2.3.5. Karaciğer nakli	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Hasta Seçimi	28
3.2. Gereç ve Yöntem.....	28
3.3. İstatiksel Analiz.....	29
4. BULGULAR.....	29
4.1. Tanımlayıcı İstatistik	29
4.2. Hepatoselüler Kansere Bağlı Sağkalım Süreleri ve Risk Faktörleri ile İlişkisi	35
4.2.1. 6 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi.....	35
4.2.2. 12 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi.....	45
4.2.3. 24 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi.....	54
4.2.4. 36 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi.....	63
4.2.4. 60 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi.....	71
5. TARTIŞMA.....	80
6. SONUÇ.....	87
7. KAYNAKÇA.....	88

TABLÖLAR

Tablo 1: Etyolojiye göre sirozu olan hastalarda hepatosellüler karsinomun senelik görölme oranları (17)	5
Tablo 2:Hepatosit karsinomu gelişimine yol açabilen karaciğer sirozunun yaygın nedenleri (56)	13
Tablo 3: Hastaların demografik dağılımı ve komorbidite yüzdeleri.....	30
Tablo 4: Etyoloji ve risk faktörleri dağılımı.....	31
Tablo 5: HSK'lı hastaların aylara göre ölüm süreleri	33

ŞEKİLLER

Şekil 1: Ülkelere göre HSK görülme insidansı.....	4
Şekil 2:İnsülin direnci ve alkolsüz steato hepatitin gelişimi (49)	12
Şekil 3: HSK'lı hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı	32
Şekil 4: HSK'lı hastaların ölüm sebepleri.	34
Şekil 5: Kaplan-Meier hayatta kalma analizinde hastaların genel sağ kalım eğrisi.....	35
Şekil 6: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	36
Şekil 7: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	37
Şekil 8: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	38
Şekil 9: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	39
Şekil 10: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavi alımının sağkalım üzerine etkisi	40
Şekil 11: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi	41
Şekil 12: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi	42
Şekil 13: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun ROC eğrisi	43
Şekil 14: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun sağkalım üzerine etkisi.	44
Şekil 15: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	45
Şekil 16: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	46
Şekil 17: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	47

Şekil 18: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	48
Şekil 19: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi	49
Şekil 20: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHİLD grubunun sağkalım üzerine etkisi	50
Şekil 21: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi	51
Şekil 22: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun ROC eğrisi	52
Şekil 23: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun sağkalım üzerine etkisi	53
Şekil 24: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	54
Şekil 25: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	55
Şekil 26: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	56
Şekil 27: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	57
Şekil 28: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi	58
Şekil 29: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHİLD grubunun sağkalım üzerine etkisi	59
Şekil 30: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC sınıflamasının sağkalım üzerine etkisi	60
Şekil 31: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorlamasının ROC eğrisi	61
Şekil 32: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorlamasının sağkalıma etkisi	62
Şekil 33: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	63
Şekil 34: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	64

Şekil 35: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	65
Şekil 36: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	66
Şekil 37: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında asit komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	67
Şekil 38: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi	68
Şekil 39: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHİLD grubunun sağkalım üzerine etkisi	69
Şekil 40: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC sınıflamasının sağkalım üzerine etkisi	70
Şekil 41: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	72
Şekil 42: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	73
Şekil 43: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	74
Şekil 44: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	75
Şekil 45: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında asit komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi	76
Şekil 46: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi	77
Şekil 47: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHİLD grubunun sağkalım üzerine etkisi	78
Şekil 48: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi	79

KISALTMALAR DİZİNİ

- HSK:** Hepatoselüler Karsinom
HBV: Hepatit B virüsü
HCV: Hepatit C virüsü
Hep B: Hepatit B
Hep C: Hepatit C
Kriptojenik KC-S: Kriptojenik karaciğer sirozu
Alkolik KC-S: Alkolik karaciğer sirozu
HES: Hepatik ensefalopati
HRS: Hepato-renal sendrom
PVT: Portal venöz trombüs
MVI: Makro vasküler invazyon
AH: Alkolik hepatit
OİH: Otoimmün hepatit
ABD: Amerika Birleşik Devletleri
NAYKH: Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı
NASH: Nonalkolik steatohepatit
AFB1: Aflatoksin B1
IKK: İntrahepatik kolanjiokarsinom
DNA: Deoksiriboz nükleik asit
RNA: Ribo nükleik asit
ROT: Reaktif oksijen türleri
AKH: Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı
AYK: Alkolle ilişkili yağlı karaciğer
SREBP-1: Sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1
FAO: Yağ asidi β -oksidasyonu
PPAR- α : Peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör
ADH: Alkol dehidrogenaz
ALDH: Aldehit dehidrogenaz
AFP: Alfa-Fetoprotein
LPS: Lipopolisakkarit

ESM: Ekstraselüler matris
HYH: Hepatik yıldız hücreleri
NK: Doğal öldürücü hücreler
İD: İnsulin direnci
CP: Child-Pugh skoru
CLIP: Karaciğer kanseri İtalyan programı
BCLC: Barselona klinik karaciğer kanseri sistemi
MELD: Son evre karaciğer hastalığı modeli
ALBI: Albümin-Bilirubin skoru
TNM: Tümör nod metastazı
AJCC: American Joint Committee on Cancer
UICC: Union for International Cancer Control
KPH: Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon
VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group
ICD: International Classification of Diseases
TAKE: Trans arteryal kemo embolizasyon
TARE: Trans arteryal radyo embolizasyon
DM: Diabetes mellitus
HT: Hipertansiyon
KAH: Koroner arter hastalığı
SBP: Spontan bakteriyel peritonit
CI: Güven aralığı

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK), kronik karaciğer hastalıklarının bir sonucu olarak gelişen karaciğerin bir primer malign tümördür ve özellikle hepatit B (HBV) ve C (HCV) enfeksiyonları ile artan şekilde aşırı kilo ve metabolik sendromla ilişkilidir (1). HSK, dünya genelinde en sık görülen beşinci kanser türü olup, yılda 500.000 ila 1.000.000 arasında ölüme neden olmaktadır (2). HSK'nın etiyojisi ve insidansı, altında yatan karaciğer hastalığının bölgesel sıklığına göre farklılık göstermektedir (3). HSK gelişiminde en önemli risk faktörü, vakaların %90'ında mevcut olan karaciğer sirozudur (4). Dünya genelinde sirozun en yaygın nedenleri ise kronik HBV ve HCV enfeksiyonları ve alkoldür. HBV, siroz gelişimi olmadan da HSK'ya yol açabilir ve bu süreçte HBV'nin genotipi, viral yükü, bazal çekirdek promotör ve precore bölgelerindeki mutasyonlar etkili mekanizmalar olarak görülmektedir (5). Hepatokarsinogenezde p53 tümör baskılayıcı geninin fonksiyon kaybı da önemli bir rol oynar (6).

HSK'nın etiyojisi, Asya'da genellikle kronik HBV enfeksiyonuna dayanırken, Batı ülkelerinde alkol kullanımı veya kronik HCV enfeksiyonu ile ilişkili siroz daha yaygındır. Ayrıca, HSK gelişiminde alkol tüketimi ve viral hepatitler dışında; cinsiyet, yaş, beslenme, aflatoxin B1 (AFB1) ve demir yükü gibi çevresel faktörler de risk faktörleri arasında yer alır. HSK, erkeklerde kadınlara göre 2 ila 4 kat daha fazla görülmekte olup, tüm erişkin yaş gruplarında ortaya çıkabilmesine rağmen, yaşla birlikte insidansı artmaktadır (4)(6)(7).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesine 2018-2023 yılları arasında başvuran 140 adet HSK tanısı olan sirotik hastanın risk faktörlerinin mortalite ile ilişkisi retrospektif olarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğerin Yapısı ve Fonksiyonu

Karaciğer, yağsız vücut ağırlığının %1,5-%2,5'ine karşılık olacak şekilde, 1-1,5 kg arasındaki ağırlığıyla beden en büyük organıdır. Karaciğerin boyutu ve şekli farklılık göstermektedir ve genelde genel vücut yapısına benzemektedir. Karaciğer, batının sağ üst kadranda, sağ alt kostanın altında diyafragma komşuluğunda yer alır ve değişik

seviyelerde sol üst kadrana kadar uzanım gösterir. Karaciğer peritona, diyaframa, büyük damarlara ve üst batın organlarına ligamentlerle tutunarak yerinde kalır. İki damarlı sistemden kanlanır, kan akışının yaklaşık %20'si hepatik arterden gelen oksijen açısından zengin kandır, %80'i ise bağırsaklar, mide, dalak ve pankreastan köken alan portal ven kökenli besinlerden zengin kandır (8).

Karaciğerdeki hücrelerin çoğunluğu, karaciğer kitlesinin üçte ikilik bölümünü oluşturan hepatositlerdir. Geri kalan hücre türleri Kupffer hücreleri (retiküloendoteliyal sistem elemanları), stellat (yağ depolama veya ito) hücreleri, endotel hücreleri ve kan damarları, safra kanal hücreleri ve destek yapılarıdır. Işık mikroskopu ile incelendiğinde, karaciğer her birinin çevresinde portal alanlar ve ortasında santral venler olacak şekilde lobüller şeklinde organize olmuştur. Bununla birlikte, fonksiyonel açıdan değerlendirildiğinde karaciğer hem hepatik arterden hem de portal venöz sistemden gelen kanın portal alanlardan (zon 1) asinusa gelip daha sonra sinuzoidler ile terminal hepatik venlere doğru aktığı (zon 3) ve bu iki bölge arasında bulunan hepatositlerin zon 2'yi meydana getirdiği asini şeklinde organize olmuştur. Asinüsü karaciğerin fizyolojik yapısı olarak görmenin avantajı, lobüler düzen ile açıklanmayan birçok vasküler ve biliyer hastalıkların morfolojik paternlerinin ve zonal yerleşiminin açıklanmasına yardımcı olmasıdır (8).

Hepatosit hücreleri homeostaz ve sağlığın korunmasında çokça ve hayati roller oynarlar. Bu fonksiyonlar, en mühim serum proteinlerinin (albumin, transporter proteinler, pıhtılaşma faktörleri, birçok hormonal faktörler ve büyüme faktörleri) yapımını, safra ve taşıyıcılarının (kolesterol, safra asitleri, lesitin ve fosfolipitler) sentezini, besinlerin (glikojen, glukoz, lipidler, amino asitler, kolesterol) düzenlenmesini, lipofilik bileşiklerin (anyonlar, bilirubin, katyonlar, ilaçlar) safra ve idrarla atılmaları için metabolize edilmesini ve konjugasyonunu içerir. Karaciğerin fonksiyonlarını değerlendirebilmek için bu aktivitelerin ölçülmesi, bu fonksiyonların fazlalığı ve değişkenliği nedeniyle kompleks hale gelmektedir. En sıklıkla kullanılan karaciğer fonksiyon testleri serum albumin, bilirubin ve protrombin zamanı ölçümleridir. Serum bilirubin düzeyleri, hepatik konjugasyon ve salgılanması, serum albumin seviyesi ve protrombin zamanı ise protein sentezini gösteren ölçütlerdir. Albumin, bilirubin ve protrombin zamanı bozuklukları tipik karaciğer fonksiyon bozukluklarıdır. Aşırı karaciğer yetersizliği yaşamla bağdaşmaz ve karaciğer işlevleri;

mekanik pompa, diyaliz veya proteinlerin hormonların ve büyüme faktörlerinin birlikte replasmanı ile düzeltilemeyecek kadar karmaşıktır (8).

2.2. Hepatosellüler Karsinom

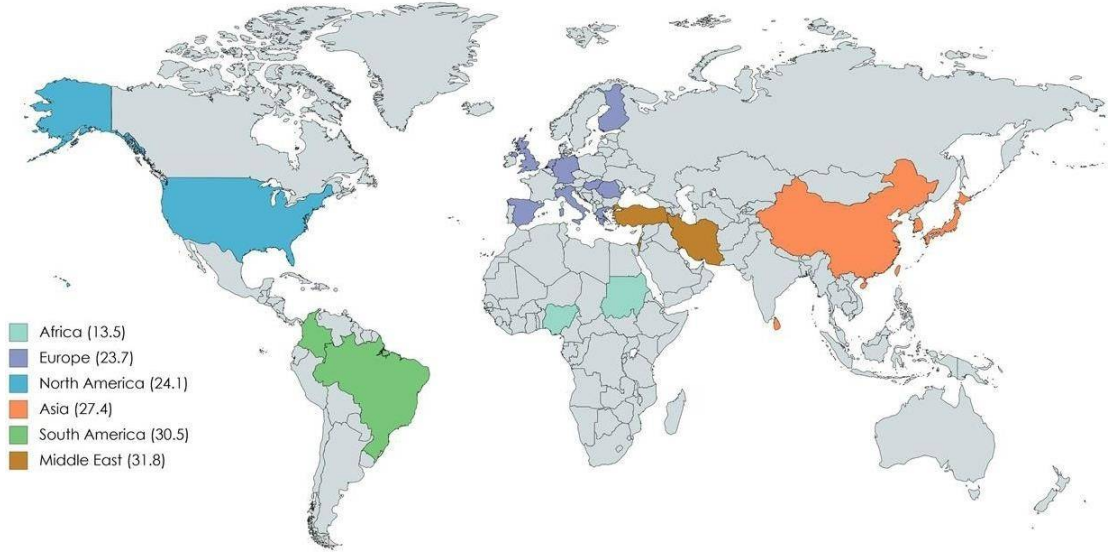
2.2.1. Hepatosellüler Karsinom Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri

Karaciğer kanseri, dünya genelinde en yaygın görülen beşinci kanser türüdür ve kansere bağlı ölümlerde dördüncü sırada yer alır. Erkekler arasında ise bu kanser türü, dördüncü en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümler açısından ikinci sıradadır. Erkeklerin karaciğer kanseri riski, kadınlara kıyasla daha yüksektir. Erkeklerde hepatosellüler karsinom (HSK) görülme oranı, kadınlara göre 2,8 kat daha fazladır (9). Kadınlarda bu kanser türü, en sık görülen dokuzuncu kanser olmasına rağmen, kansere bağlı ölümlerde dördüncü sıradadır, bu da kadınlarda yüksek ölüm oranını vurgulamaktadır (10). Primer karaciğer kanserleri iki ana türe ayrılır: hepatosellüler karsinom (HSK) ve intrahepatik kolanjiokarsinom (IKK). Ayrıca, daha nadir olarak anjiyosarkom, hemanjiyosarkom ve hepatoblastoma gibi kanser türleri de görülebilir. IKK, safra kanallarından kaynaklanırken, HSK karaciğerin ana parankimal hücreleri olan hepatositlerden kaynaklanır. HSK, dünya genelindeki primer karaciğer kanseri vakalarının %80'inden fazlasını oluşturur (11). Sekonder karaciğer kanseri ise, vücudun başka bir bölgesindeki tümörlerin karaciğere metastaz yapması durumunda gelişir. Meme, yemek borusu, mide, pankreas, akciğer, böbrek ve diğer bazı kanserler karaciğere metastaz yapabilir de sekonder karaciğer kanserlerinin büyük çoğunluğu kolorektal kanserlerden kaynaklanır. Kolorektal kanser hastalarının yaklaşık %70'inde sekonder karaciğer kanseri gelişir (12).

Doğu Asya'da (Çin'de vakaların %50'sinden fazlası) ve Sahra altı Afrika'da en yüksek insidans oranlarıyla birlikte tüm vakaların yaklaşık %85'ini meydana getiren önemli bir coğrafi farklılık göstermektedir. Avrupa'da, Güney Avrupa dışında kalan bölgelerde, erkeklerdeki insidans oranı (100.000'de 10,5) daha düşük seviyelerde görülmektedir. Ancak, Güney Avrupa'da bu oran önemli derecede daha yüksektir (Şekil 1).

Hepatosellüler karsinom (HSK) insidansı dünya genelinde artış göstermektedir. 1990 ile 2015 yılları arasında, yeni teşhis edilen HSK vakaları, artan yaş ve nüfusun etkisiyle %75 oranında artış kaydetmiştir. Özellikle ABD, Kanada, Yeni Zelanda,

Avustralya ve Avrupa ülkeleri gibi sosyo-demografik indeksi yüksek olan ülkelerde, yaşa göre düzenlenmiş insidans oranlarında belirgin bir yükseliş gözlemlenmiştir. Aksine, Çin ve Sahra altı Afrika gibi bazı yüksek insidans oranlarına sahip ülkelerde %20'den fazla düşme yaşanmıştır (13)(14).



Şekil 1: Ülkelere göre HSK görülme insidansı

2.2.1.1. Siroz

HSK gelişimi için birincil risk faktörü sirozdur ve başlıca nedenleri HBV ve HCV enfeksiyonudur. Esasen, dünya çapındaki tüm hepatosellüler karsinom (HSK) vakalarının %50'sinin Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu ile ilişkili olduğu, %25'inin ise Hepatit C virüsü (HCV) ile bağlantılı olduğu yönünde kanıtlar bulunmaktadır (15). Sirozlu hastalarda, altta yatan hastalığa göre yıllık HSK görülme oranları Tablo 1'de sunulmuştur. Bu insidans oranları, siroza yol açan nedenlerin HSK'ya ilerlemesine katkı

sağladığını gösterse de, sirozun gelişimi ve HSK'ya ilerlemesi karmaşık bir süreçtir ve örneğin hem HCV hem de HBV ile birlikte enfekte olan hastalarda olduğu gibi, farklı etiyolojilerin bir kombinasyonunu içerebilir (16).

Altta yatan hastalık	Yıllık insidans (%)
Kronik hepatit C	1-8
Kronik hepatit B	1-15
Alkolik karaciğer hastalığı	1
Non-alkolik yağlı karaciğer	2.6
Hemakromatozis	2-6
Primer biliyer siroz	2
Otoimmün hepatit	<0.2

Tablo 1: Etiyolojiye göre sirozu olan hastalarda hepatosellüler karsinomun senelik görülme oranları (17).

Siroz, kronik karaciğer hastalığının ileri bir aşaması olup, hepatosit proliferasyonunun azalması ve karaciğerin rejeneratif kapasitesinin tükenmesiyle karakterizedir (18). Bu durum, karaciğerde fibröz dokunun artışı ve kanserli nodüllerin gelişimi için uygun bir ortam oluşturan hepatosit tahribatıyla ilişkilidir (19). Karaciğer sirozunun karaciğer rezervi üzerinde önemli bir etkisi olabileceğinden, sirozun varlığı ve şiddeti, HSK ile ilişkili morbidite ve mortalitenin ayrılmaz bir parçası olarak değerlendirilmelidir.

Pek çok çalışma, sirozlu hastalarda HSK gelişiminde rol oynayan mekanizmaları araştırmış ve telomer disfonksiyonu ile hücresel proliferasyonu uyarıcı çevresel değişiklikler gibi çeşitli faktörleri tanımlamıştır (11).

Telomeraz, çoğalan hücrelerde telomer uzunluğunun ve kromozomal stabilitenin korunmasında önemli bir rol oynar (20). Telomerin kısalması, bu hücrelerde çoğalmayı sınırlar ve bu nedenle yaşlanma ve kronik hastalık sırasında organların rejeneratif kapasitesini azalttığı düşünülmektedir (21). Sirotik karaciğerdeki hepatositlerde

telomerler, sirotik olmayan dokudakilere göre önemli ölçüde daha kısadır ve bu kısalmanın fibrozun ilerlemesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

Son olarak, sirotik karaciğerde tümör oluşumunu teşvik edebilecek DNA hasar kontrol noktalarını etkileyen bir dizi moleküler değişiklik tanımlanmıştır. Sirozlu karaciğerlerde HSK gelişimine katkıda bulunan mekanizmalar arasında p53 tümör baskılayıcı geninin işlev kaybı (22), p27 hücre döngüsü düzenleyicisinin işlevini yitirmesi (23), insülin benzeri büyüme faktörü 2 reseptör lokusunun heterozigotluğunun kaybı (24) ve p16 hücre döngüsü inhibitörünün protein ekspresyonunun kaybı gibi genetik değişiklikler yer alır (23).

2.2.1.2. HBV Enfeksiyonu

HBV enfeksiyonu, hem akut hem de kronik karaciğer hastalıklarına yol açabilir ve kronik taşıyıcılarda karaciğer kanseri geliştirme riskini 100 kat artırdığı gösterilmiştir (25). Küresel karaciğer kanseri vakalarının yaklaşık %54,4'ü, yani yaklaşık 340.000 vaka, HBV'ye atfedilmektedir ve bu vakaların büyük çoğunluğu Afrika, Asya ve Batı Pasifik bölgelerinde görülmektedir (26).

HBV, Hepadnaviridae ailesine ait kısmen çift sarmallı DNA içeren bir virüstür ve bu virüsle enfeksiyonun hem doğrudan hem de dolaylı yollarla HSK'ya neden olduğu düşünülmektedir. HBV enfeksiyonu, öncelikle hepatosit hasarına ve kronik nekroinflamasyona yol açarak, ardından hepatosit proliferasyonu, fibroz ve siroz gelişimine neden olur. Sirozdaki sürekli rejenerasyon, karaciğer hücresi devir hızının artmasına ve konak genomunda genetik değişikliklere, kromozomal yeniden düzenlemelere, onkogenlerin aktivasyonuna ve tümör baskılayıcı genlerin inaktivasyonuna neden olabilecek mutasyonların birikmesine yol açar (26). HBV, siroz olmadan da HSK gelişimine neden olabilir (11). HBV, DNA'sını konak hücrelerine entegre ederek mutajenik bir ajan gibi davranır, bu da ikincil kromozomal yeniden düzenlemelere ve genomik instabiliteye yol açabilir (25). Ayrıca, HBV'nin düzenleyici proteini olan HBx'in, hücre çoğalmasını kontrol eden genleri transaktive ettiği düşünülmektedir. Bu süreç, protein kinaz C ve nükleer faktör kappa B yollarının uyarılmasına, hücre döngüsü kontrolünün bozulmasına, hücresel DNA onarımının engellenmesine ve apoptozun baskılanmasına yol açar (27).

2.2.1.3. HCV Enfeksiyonu

HCV enfeksiyonu, kronik inflamasyona, hücre ölümüne, hücre çoğalmasına ve karaciğer sirozuna neden olur (28). Bu nedenle, HCV ile ilişkili hepatoselüler karsinom (HSK) neredeyse yalnızca sirozlu hastalarda görülür (28). HSK geliştirme riski, HCV enfeksiyonlu hastalarda yaklaşık 17 kat daha yüksektir (29), ancak bu risk HCV enfeksiyonu sırasında karaciğer fibrozunun derecesine bağlı olarak değişir. Yaklaşık 195.000 karaciğer kanseri vakası (dünya genelindeki vakaların %31,1'i) HCV'ye atfedilebilir ve en yüksek yaygınlığın görüldüğü bölgeler Kuzey ve Orta Afrika'dır (26).

HCV, Flaviviridae ailesinin Hepacivirus cinsine aittir (25). HBV'nin aksine, HCV RNA içeren bir virüstür ve bu nedenle konak genomuna entegre olamaz. Bu nedenle, HCV çeşitli dolaylı mekanizmalarla HSK'ya neden olabilir. Örneğin, HCV çekirdek proteininin konak hücreye girdiği, burada dış mitokondriyal membranda ve endoplazmik retikulumda yerleştiği ve oksidatif stresi teşvik ettiği düşünülmektedir. Bu, p38 mitogenle aktive olan protein kinaz ve nükleer faktör kappa B yolları gibi önemli sinyal yollarının aktivasyonu ile sonuçlanır, sitokin üretiminde ve sonraki inflamasyonda yer alan genlerin yukarı regülasyonuna, apoptotik yollarda değişikliklere ve tümör oluşumuna yol açar (30). HCV'nin yapısal olmayan proteinleri NS3 ve NS5A'nın da oksidatif stresi ve inflamasyonu indüklemek için önemli araçlar olarak hareket ettiği düşünülmektedir (30).

Son olarak, alkol, HCV enfeksiyonu olan hastalarda önemli bir tetikleyici faktördür ve alkol kullanımının %4,6-%55,5 oranında HCV ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (31). Hem HCV enfeksiyonu hem de alkol kötüye kullanımı olan hastalar, alkol kullanmayanlara göre daha şiddetli fibroz ve daha yüksek siroz ile HSK oranlarına sahip olurlar (31). Ayrıca, alkol tüketiminin artmasıyla birlikte HSK geliştirme riski de artmaktadır (29). Alkolün HCV ile ilişkili karaciğer hastalığını kötüleştirdiği mekanizmalar net değildir, ancak birkaç olasılık önerilmiştir: alkol varlığında daha fazla HCV replikasyonu; viral genomun hiper değişken bölgesinde alkolle ilişkili değişiklikler, daha agresif HCV ile ilişkili karaciğer hastalığına ve interferon tedavisine dirence yol açar; alkol tarafından *Bcl-2*'nin hepatik ekspresyonunun inhibe edilmesi, apoptoz artışına ve daha şiddetli karaciğer hasarına yol açar (31). Bununla birlikte, alkol ve HCV enfeksiyonu arasındaki sinerjinin baskın mekanizması, artan oksidatif stres gibi görünmektedir. HCV çekirdek proteini, mitokondriyal membranda lokalize olarak

oksidatif stresi teşvik eder. Etanol ise, reaktif oksijen türlerinin (ROT) üretimini artırarak ve hepatik glutatyon oksidasyonunu teşvik ederek bu mitokondriyal hasarı daha da kötüleştirir. Ayrıca, alkol ve HCV çekirdek proteini, lipid peroksidasyonuna neden olma ve hepatik TGF- β ve TNF- α ekspresyonunu artırma konusunda sinerjik olarak etki gösterir (31).

2.2.1.4. Alkol

Alkol tüketimi yalnızca karaciğer kanseri riskini artırmakla kalmaz, aynı zamanda orofaringeal, kolorektal, meme ve mide kanseri risklerini de yükseltir. Alkol alım miktarı arttıkça kanser geliştirme riski de buna paralel olarak artar. Örneğin, günlük 50 gram etanol tüketenlerde karaciğer kanseri riski %46 oranında artarken, bu miktar 100 grama çıktığında risk %66'ya kadar yükselir (32). Alkolle ilişkili karaciğer hastalığı (AKH), obezite, diyabet ve hepatit enfeksiyonları gibi diğer risk faktörlerinin AKH ile birlikte bulunduğu durumlar da dahil olmak üzere, hepatosellüler karsinom (HSK) vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur (33).

Alkol kötüye kullanımına bağlı karaciğer hasarının ilk belirtisi genellikle asemptomatik olan steatoz veya alkolle ilişkili yağlı karaciğer (AYK) olarak ortaya çıkar. Ağır alkol tüketenlerin %90'ından fazlasında AYK gelişir, ancak bu durum geri dönüşümlüdür ve yalnızca yaklaşık %30'u şiddetli alkolle ilişkili karaciğer hastalığına (AKH) ilerler. Hepatositlerde yağ birikimi, öncelikle sterol düzenleyici element bağlayıcı protein 1'in (SREBP-1) aktivasyonu yoluyla gerçekleşir, bu da lipogenezin artmasına veya peroksisom proliferatörle aktive edilen reseptör (PPAR)- α 'nın aşağı düzenlenmesine neden olarak yağ asidi β -oksidasyonunun (FAO) azalmasına yol açar (34). Hepatositlerde alkol, alkol dehidrogenaz (ADH) enzimi tarafından toksik asetaldehite dönüştürülür. Asetaldehit daha sonra mitokondride aldehit dehidrogenaz (ALDH) tarafından toksik olmayan asetata dönüştürülür ve bu asetat da sonrasında H₂O ve CO₂'ye ayrışır. Bu süreçteki ilk iki adımda NAD⁺ NADH'ye indirgenir. Daha fazla etanol molekülü metabolize edildikçe, hücre içi NADH/NAD⁺ oranı artar ve mitokondriyal FAO'yu bozar. Artan NADH/NAD⁺ oranı ayrıca elektron taşıma zinciri (ETZ) aracılığıyla reaktif oksijen türlerinin (ROS) üretimini de artırabilir (35). ADH ve ALDH enzimlerindeki polimorfizmler gibi belirli faktörler, proteinler ve/veya DNA ile adüktler oluşturan asetaldehit moleküllerinin birikmesine neden olabilir. Bu birikim,

endojen işlevlerini inhibe eder ve/veya güçlü bir bağışıklık tepkisi ortaya çıkarır (36)(37).

Steatotik bir karaciğer, alkolik hepatit (AH) veya karaciğer iltihabına yol açabilen ikincil saldırılara karşı savunmasız hale gelir. Karaciğer yerleşik makrofajlarının aktivasyonu monositlerin, makrofajların ve nötrofil lökositlerin karaciğere sitokin üreterek katılmasıyla karakterizedir. Bağırsak lümeni, bağırsak ve karaciğer arasında bariyer işlevi gören bir mukozal membranla çevrilidir. Normal koşullarda, gram negatif bakterilerden kaynaklanan az miktarda lipopolisakkarit (LPS) portal ven yoluyla karaciğere ulaşabilir, ancak karaciğer tarafından hızla temizlenir. Ancak, alkolden türeyen metabolitler, sıkı bağlantı proteinlerini, yapışık bağlantı proteinlerini, mikrotübül iskeletini ve epitel hücreler arasındaki yapışmayı bozarak bağırsak-karaciğer bariyerini daha geçirgen hale getirebilir. Bunun sonucunda, yüksek seviyelerde LPS karaciğere girer ve tamamlayıcı reseptör 3 (makrofajlarda), CD14/TLR4 (monositlerde, makrofajlarda, B hücrelerinde, karaciğer parankimal hücrelerinde ve bazı fibroblast hücrelerinde) ve miyeloid farklılaşma faktörü (MD)-2/TLR4 (miyeloid ve endotelial soy hücrelerinde) gibi reseptörler tarafından tanınır. Bu reseptörler, karaciğerde yerleşik makrofajlar da dahil olmak üzere çeşitli hücre tiplerinde bulunur ve inflamasyona neden olan TNF α , IL-6, IL-1 β ve IL-8 gibi sitokinlerin üretilmesini tetikleyerek aktive olurlar. Alkolik hepatit (AH) ayrıca alkolle ilişkili hepatosellüler karsinomda (HSK) geri dönüşümlü bir aşamadır ve bu durumu çözmenin en etkili yolu alkol alımını tamamen durdurmaktır (38).

Kronik alkolik hepatit, ekstraselüler matris (ESM) bileşenlerinin sentezi ve yıkımı arasındaki dengenin bozulması sonucu normal karaciğer parankimal dokularının bağ dokusuyla yer değiştirmesiyle fibrozise yol açabilir. Bu süreçte, Kupffer hücrelerinin aktivasyonu, ölmekte olan hepatositlerden salınan zarar ile ilişkili moleküler paternler (DAMP'ler) ve sızdıran bağırsaktan gelen patojenle ilişkili moleküler paternler (PAMP'ler), hepatik yıldız hücrelerinin (HYH) aktif hale gelmesine neden olabilir. Aktif HYH'ler, ESM bileşenleri olan kolajen tipleri I, III ve IV, fibronektin, hiyaluronan ve proteoglikanlar üreten miyofibroblastlara dönüşür.

Doğal öldürücü (NK) hücreler, farklı mekanizmalar aracılığıyla apoptozu ve hücre döngüsü durmasını teşvik ederek aktif HYH'leri yok edebilir. Ancak, alkolle ilişkili fibroz, NK hücrelerinin sayısında ve etkinliğinde bir azalmayla ilişkilidir, bu da HYH

aktivitesini artırır. Alkolle ilişkili fibrozisin histolojik yapısı, alkolsüz steatohepatit (NASH) veya hepatitle ilişkili fibrozisten farklıdır (39)(40). Erken fibrozisin gerilemesi, alkol alımının kesilmesiyle mümkündür ve anti-fibrotik ilaçlarla ilgili araştırmalar umut vericidir. Ancak, uzun süreli fibrozis siroza ve HSK'ya yol açar.

2.2.1.5. HIV ile koenfeksiyon

HIV ile koenfeksiyon, HIV enfeksiyonu olan hastalarda HCV ile ilişkili sirozun sağkalımını kısaltır (41). Ayrıca, HIV/HCV koenfekte hastalarda hepatokarsinogenez daha hızlı ve agresif bir süreç olabilir (42).

2.2.1.6. Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatit (OİH), genellikle fibrozis ve karaciğer sirozuna yol açan ilerleyici karaciğer parankimi yıkımı ile karakterize, etiyojisi bilinmeyen bir hastalıktır. Çalışmalar, HSK'nın OİH'li hastalarda nadiren meydana geldiğini ve neredeyse yalnızca OİH ve uzun süreli karaciğer sirozu olan hastalarla sınırlı olduğunu göstermiştir (<%1) (43)(17).

OİH'li hastalarda HSK'nın bu düşük insidansı, bazı patolojik mekanizmaların kanser ilerlemesini önleyebileceğini düşündürmektedir. Bir hipotez, immünoşüpresanların yaygın kullanımının bu hastalarda tümör büyümesinde ve çoğalmasında önemli rol oynayan interlökin 1 β ve TNF- α gibi sitokinleri baskıladığını vurgulamaktadır. Bu sitokinlerin baskılanmasının, HSK gelişimine karşı koruyucu bir mekanizma sağlayabileceği öne sürülmüştür (17). Bu hipotez doğrulanırsa, gelecekteki tedavi seçenekleri üzerinde etkili olabilir, ancak kesin sonuçlara varılmadan önce daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

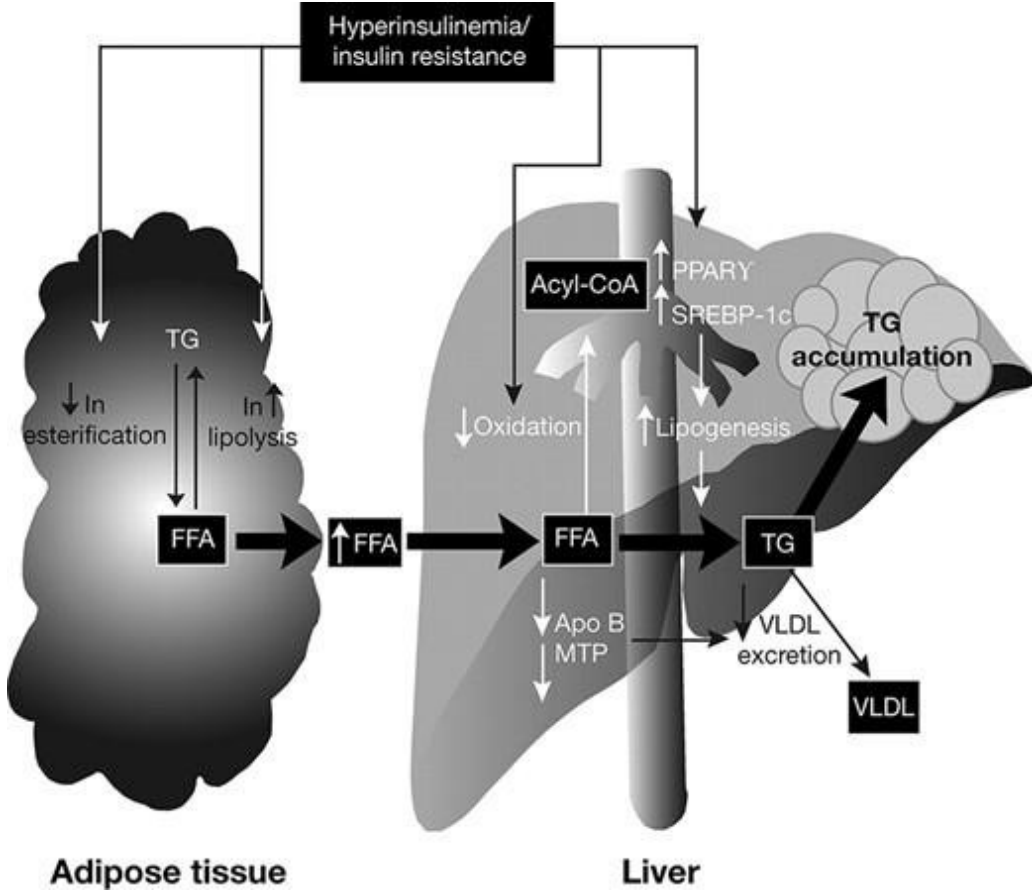
2.2.1.7. Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı ve NASH

Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), batı ülkelerinde en yaygın karaciğer hastalığıdır ve bireylerin yaklaşık %20'sini etkiler (44). Alkol kullanımı olmadığında da görülebilir, ancak karaciğer histolojisi alkolik hepatit ile benzerlik gösterebilir (45). NAYKH'nin histolojik değişiklikleri arasında hepatik steatoz, inflamasyon, sitolojik balonlaşma ve Mallory hiyalini ile karakterize hepatosit hasarı ve fibrozis bulunmaktadır (46). NAYKH, yağ birikiminden yağ artışı inflamasyon, yağ artışı

balon dejenerasyonu ve en ciddi formu olan NASH'e kadar uzanan bir dizi durumu içerir (45)(47).

Epidemiyolojik çalışmalar, Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı'nın (NAYKH) metabolik sendrom ile, özellikle tip 2 diyabet ve obezite ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir. Bu bağlantılar, NAYKH'nın genellikle insülin direnci ve diğer metabolik anormalliklerle ilişkilendirilmesine yol açmıştır. Bu hastalıklar, karaciğerde yağ birikimini teşvik ederek, NAYKH'nın gelişimini ve ilerlemesini hızlandırabilir (48). NAYKH morbid obez diyabetli hastalarda neredeyse evrensel olarak görülmektedir (49). Dahası, metabolik sendromun birden fazla bileşeniyle birlikte NASH'nin (Non-Alkolik Steatohepatit) kronik karaciğer hastalığı, siroz ve karaciğer kanseri (HSK) geliştirme riskini artırdığı düşünülmektedir. Metabolik sendromun bu bileşenleri, özellikle insülin direnci, obezite ve dislipidemi, karaciğerde inflamasyon ve fibrosis süreçlerini tetikleyerek, hastalığın ilerlemesini hızlandırabilir ve sonucunda ciddi karaciğer komplikasyonlarına yol açabilir (48). Ek olarak, yapılan bir çalışma, NAYKH'nın yaştan bağımsız olarak HSK gelişiminde başlıca bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (50).

NAYKH'yı ve ilişkili ilerleyici hepatoselüler hasarı yönlendiren patofizyolojik mekanizmalar tam olarak anlaşılmamış olsa da bir dizi süreç tanımlanmıştır. NAYKH'nın iyi bilinen bir sürücüsü insülin direnci (İD)'dir (Şekil 2). İD, muhtemelen hem insülin salgılanmasını hem de etkisini içeren karmaşık bir süreçtir ve obezite ile yakından ilişkilidir (49). İD, periferik lipolizi artırır ve karaciğer tarafından alınan dolaşımdaki yağ asitlerini artırır. Aynı zamanda, hepatositlerde de novo liponeogenezde bir artış ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerin hepatik salgılanmasında bir azalma olur ve bu da hepatik trigliserit birikimine veya yağlı karaciğere neden olur.



Şekil 2: İnsülin direnci ve alkolsüz steato hepatitin gelişimi (49).

Artan intrahepatik yağ asidi düzeylerinin, steatozdan steatohepatite geçişte ve siroza ilerlemede önemli bir rol oynayan oksidatif stres kaynağı sağladığı düşünülmektedir (51). Mitokondriler tarafından üretilen reaktif oksijen türleri (ROT), yağ depolarını okside ederek lipid peroksidasyon ürünlerini serbest bırakır; bu da ROT ile birlikte mitokondriyal genoma oksidatif hasar yoluyla solunum zincirini bozar (52). ROT ve lipid peroksidasyon ürünleri ayrıca, TNF- α , TGF- β ve Fas ligandı gibi çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırır. Bu proinflamatuvar sitokinler, hepatik yıldız hücrelerini aktive eder ve kolajen matrisi üreterek fibroz gelişimini yönlendirir (53).

2.2.1.8. Diğer Risk Faktörleri

Sirozlu olmayan karaciğerlerde HSK nadirdir ve daha önce açıklandığı gibi çoğunlukla HBV enfeksiyonunun bir sonucu olarak ortaya çıkar (11). Bununla birlikte, sirozlu olmayan karaciğerlerde HSK, gıda maddelerinin aflatoksin B1 ile kontaminasyonu sonucu da ortaya çıkabilir (54). Aflatoksin B1, sıcak ve nemli koşullarda saklandığında gıda üzerinde kolayca büyüyen *Aspergillus* mantarı tarafından üretilen bir mikotoksindir (11). Yutulduğunda, *p53* tümör baskılayıcı geninin

mutasyonlarının üretimi de dahil olmak üzere hasara neden olmak için DNA'ya bağlanan aktif AFB₁-ekzo- 8,9-epoksite metabolize edilir. Gerçekten de, bu mutasyon aflatoksin B1'in HSK gelişimi için bilinen bir risk faktörü olduğu Güney Afrika'daki HSK tümörlerinin %50'sinde bildirilmiştir (55).

Son olarak, primer biliyer siroz, sessiz kronik karaciğer hastalığı ve kalıtsal hemokromatozis dahil olmak üzere HSK gelişimi için bir dizi başka risk faktörü mevcuttur (56). HSK gelişimine katkıda bulunabilecek diğer, daha az yaygın karaciğer sirozu nedenleri Tablo 2'de özetlenmiştir ve bunlar genetik metabolik hastalıklar, bazı enfeksiyonlar ile vasküler ve venöz anormallikleri içerir. Metabolizmanın etkilediği genetik bozukluklar arasında α -1 antitripsin eksikliği, çeşitli amino asit, safra asidi, karbonhidrat ve lipid bozuklukları, üre döngüsü defektleri, porfiri ve Wilson hastalığı yer alır. Bruselloz, sifiliz, ekinokokkoz ve şistosomiyaz gibi enfeksiyöz ajanların siroza neden olduğu bilinmektedir; aynı şekilde sağ taraflı kalp yetmezliği, perikardit, kalıtsal hemorajik teleanjyektazi ve veno-oklüzif hastalıklar, örneğin Budd-Chiari sendromu örnekler olarak sayılabilir(56) (57).

SİROZUN EN SIK SEBEPLERİ	SİROZUN SEYREK SEBEPLERİ
Kronik Hep B veya C virüsü (%48)	Otoimmün kronik hepatit
Kriptojenik (%33,4)	İlaçlar ve toksinler
Alkol (%10)	Genetik metabolik hastalıklar
Primer/sekonder biliyer siroz	Enfeksiyon
Hemakromatozis	Vasküler anomaliler
Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı	Veno-oklüziv hastalıklar

Tablo 2:Hepatosit karsinomu gelişimine yol açabilen karaciğer sirozunun yaygın nedenleri(58).

2.2.2. Karaciğer kanseri evrelemesi

Karaciğer kanserinin evrelemesi, hastalığın ciddiyetini, olası prognozunu ve tanı sonrası en uygun tedavi planını belirlemek amacıyla kanseri çeşitli faktörlere göre sınıflandırma sürecidir. Bu süreç, hastalığın ilerleme düzeyini değerlendirerek tedavi stratejilerine rehberlik eder. Farklı amaçlara hizmet eden, kendine özgü avantaj ve dezavantajları olan 18'den fazla evreleme sistemi mevcuttur. Örneğin, Okuda ve CLIP sistemleri, sağkalım oranlarını tahmin etmek için puan tabanlı evreleme yöntemleridir, BCLC ise tedavi kararlarına rehberlik eder. Karaciğer kanseri evreleme sistemlerinin yanı sıra, karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek amacıyla Child-Pugh ve MELD gibi puanlama sistemleri de kullanılır (12).

2.2.2.1. Child-Pugh (CP) skoru

Child-Pugh (CP) skoru, ya da tam adıyla Child-Pugh-Turcotte skorlama sistemi, 1964 yılında portal hipertansiyon nedeniyle karaciğer dekompresyon cerrahisi geçiren hastaların sağkalımını tahmin etmek amacıyla hepatik fonksiyona göre sınıflandırmak için tanıtıldı (58)(59). 1973 yılında, orijinal sistemde yer alan klinik beslenme durumu değişkeni, protrombin zamanı ile değiştirilerek sistem yeniden düzenlendi. Güncellenen versiyonda hastaları sınıflandırmak için kan albümin düzeyi (>35 g/L, $28-35$ g/L, <28 g/L), kan bilirubin düzeyi (<2 , $2-3$, >3), asit varlığı veya yokluğu (yok, hafif, orta), ensefalopati derecesi (yok, derece 1-2, derece 3-4) ve protrombin zamanı (<4 sn, $4-6$ sn, >6 sn) kullanılır. Her bir değişken 1, 2 veya 3 olarak puanlanabilir; bu puanlama sisteminde 1, normal hepatik fonksiyonu, 3 ise ciddi şekilde bozulmuş karaciğer fonksiyonunu gösterir. Sirozun şiddeti, bu kümülatif puanlara göre belirlenir; puan ne kadar yüksekse sirozun ciddiyeti de o kadar fazla olur. 5-6 arası bir puan Child-Pugh A olarak adlandırılır ve daha iyi bir karaciğer fonksiyonunu gösterir. 7-9 arası bir puan Child-Pugh B olarak sınıflandırılırken, 10-15 arası bir puan ise en ciddi bozulmayı temsil eden Child-Pugh C olarak adlandırılır (12).

2.2.2.2. Son evre karaciğer hastalığı modeli (MELD)

MELD (Model for End-Stage Liver Disease), portal hipertansiyon nedeniyle transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) prosedürü uygulanan hastaların sağkalımını tahmin etmek amacıyla 2000 yılında tanıtılmıştır (60). Bu yöntemle

hesaplanan risk skoru, dört prognostik değerden elde edilir: bilirubin seviyesi, kreatinin seviyesi, protrombin zamanından türetilen Uluslararası Normalleştirilmiş Oran (INR) ve sirozun nedeni. Formül şu şekildedir: $[0,957 \times \text{Log e (kreatinin mg/dl)} + 0,378 \times \text{Log e (bilirubin mg/dl)} + 1,120 \times \text{Log e (INR)} + 0,643 \times 10]$, en yakın tam sayıya yuvarlanır.

2002 öncesinde, Ulusal Organ Temini ve Nakli Ağı'nı yöneten Organ Paylaşımı için Birleşik Ağ (UNOS), hangi hastanın mevcut donör karaciğerini almaya hak kazandığını belirlemek için Child-Pugh skorunu kullanıyordu. Child-Pugh skoru, hastaların karaciğer fonksiyonlarına göre kategorik olarak sınıflandırıldığı bir sistemdi ve hastaları 1, 2A, 2B ve 3 statüsüne ayırıyordu. En ağır hastaların bulunduğu 3. kategoride ise öncelik, listede en uzun süredir bekleyen hastalara verilmekteydi.

. Bu nedenle, karaciğer nakline en çok ihtiyacı olan bir kişinin daha sonra listeye eklendiği için nakli alamama olasılığı yüksekti. Bu sorunun üstesinden gelmek için CP skoru 2002'de MELD skoru ile değiştirildi (59). 2006'da MELD skoru serum sodyum seviyelerini de içerecek şekilde güncellendi ve MELD-Na olarak adlandırıldı (60). Şubat 2015'te, Albümin-Bilirubin (ALBI) skoru adı verilen bir model tanıtıldı. Bu model, karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için serum albümin ve bilirubin düzeylerine dayanır (61). ALBI skoru, karaciğer hastalıklarının evrelemede kullanılan diğer skorlama sistemlerine alternatif olarak geliştirilmiş olup, daha basit ve objektif bir değerlendirme sağlar.

2.2.2.3 Tümör nod metastazı (TNM) sistemi

American Joint Committee on Cancer (AJCC) ve Union for International Cancer Control (UICC), birçok kanser türü için TNM evreleme sistemini geliştirdi. AJCC'nin ilk kanser evreleme kılavuzu 1977'de yayınlanmıştır. Ancak karaciğer kanserinin evrelemesine yönelik kriterler yalnızca 1983'teki ikinci baskıda yer aldı. En güncel sürüm, 2016'da yayınlanan AJCC kanser evreleme kılavuzunun 8. baskısıdır. Bu sistem, Amerika Birleşik Devletleri'nde karaciğer kanseri evrelemede en yaygın olarak kullanılan yöntemdir ve tümör boyutunu (T), nodal tutulumu (N) ve metastatik durumu (M) içerir (12).

"T" harfi, tümörün boyutunu ifade eder ve dört ana kategoriye ayrılır: T1, T2, T3 ve T4. T1, kan damarlarına yayılmamış tek bir tümörü tanımlar ve tümör boyutuna göre T1a (≤ 2 cm) veya T1b (>2 cm) olarak alt kategorilere ayrılır. T2, kan damarlarına

yayılmış >2 cm tek bir tümörü veya en büyük tümör boyutu <5 cm olan birden fazla tümörü tanımlar. Çapı en az 5 cm olan birden fazla tümör T3 olarak değerlendirilir, T4 ise hepatic veya portal vene yayılmış herhangi bir tümörü tanımlar.

"N," yakındaki lenf nodu tutulumu anlamına gelir ve iki ana tipe ayrılır: N0, tümörün lenf düğümlerine yayılmadığını belirtirken, N1, tümörün yakındaki lenf düğümlerine yayıldığını gösterir. "M," metastaz durumunu ifade eder; M0, tümörün uzak organlara yayılmadığını, M1 ise yayılma olduğunu belirtir.

TNM sistemindeki bu T, N ve M kombinasyonları, aşağıdaki evrelerle sınıflandırılır:

- Evre IA (T1a, N0, M0)
- Evre IB (T1b, N0, M0)
- Evre II (T2, N0, M0)
- Evre IIIA (T3, N0, M0)
- Evre IIIB (T4, N0, M0)
- Evre IVA (Herhangi bir T, Herhangi bir N, M0)
- Evre IVB (Herhangi bir T, Herhangi bir N, M1).

TNM evreleme sisteminin her revizyonu, mevcut bilimsel veriler ve klinik değerlendirmeler temel alınarak yapılır (12).

Mevcut versiyon, önceki baskıda alt sınıflandırılmamış olan T1'in T1a ve T1b olarak alt sınıflandırılması gerektiğini belirten iki çalışmaya (62) ve T3a ve T3b tümörlü hastalar arasında veya T3b ve T4 tümörlü hastalar arasında sağ kalımda bir fark olmadığını belirten çalışmaya dayanmaktadır (63). Mevcut sistemin değerlendirilmesi, hastanın prognozunu tahmin etmede önceki versiyondan daha iyi olduğunu göstermektedir, ancak aynı zamanda T2 grubunun bir alt tabakalandırmasının sistemin daha iyi performans göstermesine yardımcı olacağını da belirtmektedir(64). TNM sınıflandırmasının bir dezavantajı, yalnızca tümör özelliklerini içermesi ve karaciğer fonksiyon parametrelerini içermemesidir (12).

2.2.2.4. Okuda sistemi

Okuda sınıflandırması, hastalığın evresi ve tedavisiyle ilişkili prognozu tahmin etmek için 1984 yılında Japonya'da tanıtıldı (65).

Sınıflandırma için kullanılan dört kriter şunlardır:

Asit Varlığı: Karaciğer kanseri olan hastalarda karın içinde sıvı birikiminin olup olmadığı değerlendirilir. Asit varlığı, hastalığın ilerlemesine işaret eder.

Tümör Boyutu: Tümörün karaciğerin iki boyutlu görüntüsünde, karaciğerin toplam alanının %50'si veya daha fazlasını kaplaması, tümörün büyüklüğü ve yayılımının önemli bir göstergesidir.

Serum Albümin Seviyesi: Serum albümin düzeyinin ≤ 30 g/L olması, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğunu ve hastalığın ilerlediğini gösterir.

Serum Bilirubin Seviyesi: Serum bilirubin düzeyinin ≥ 3 mg/dL olması, karaciğer fonksiyonlarının ciddi şekilde etkilendiğini ve hastalığın ciddiyetini gösterir.

Bu kriterlerden hiçbirini karşılamayan bir kişi evre 1, 1 veya 2 kriteri karşılayan evre 2 ve 3'den fazla kriteri karşılayan evre 3 olarak sınıflandırılır.

2.2.2.5. Karaciğer kanseri İtalyan programı (CLIP) sistemi

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) sistemi, hepatoselüler karsinom (HSK) hastaları için daha duyarlı bir prognostik indeks sağlamak amacıyla 1998 yılında geliştirildi (66). Bu skor, dört temel klinik faktöre dayanmaktadır:

Child-Pugh Evresi: Karaciğer fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan bu sistemde, evre A (0 puan), evre B (1 puan) ve evre C (2 puan) olarak sınıflandırılır.

AFP (Alfa-Fetoprotein) Seviyesi: Kanser markerı olarak kullanılan AFP'nin < 400 ng/dL olması 0 puan, ≥ 400 ng/dL olması ise 1 puan olarak değerlendirilir.

Portal Ven Trombozu Varlığı: Portal ven trombozu bulunmayan hastalar 0 puan, trombozu olan hastalar ise 1 puan alır.

Tümör Morfolojisi: Tümör morfolojisi, uninodüler ve karaciğerin %50'sinden azını kaplayan bir tümör için 0 puan, multinodüler ve %50'den azını kaplayan bir tümör için 1 puan, masif ya da %50'den fazlasını kaplayan bir tümör için 2 puan olarak derecelendirilir.

Bu faktörlere verilen puanlar toplanarak, toplamda 0-6 arasında bir CLIP skoru elde edilir. Bu skor, hastaların tahmini sağkalım süreleriyle ilişkilendirilir:

- **0 puan:** 42,5 ay
- **1 puan:** 32,0 ay
- **2 puan:** 16,5 ay
- **3 puan:** 4,5 ay
- **4 puan:** 2,5 ay
- **5-6 puan:** 1 ay (12).

2.2.2.6. Barselona klinik karaciğer kanseri sistemi (BCLC)

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sistemi, hepatoselüler karsinom (HSK) hastalarını evrelendirmek ve her evre için uygun tedavi seçeneklerini belirlemek amacıyla 1999 yılında Barselona Üniversitesi'ndeki BCLC grubu tarafından geliştirildi (67).

Bu sistem, HSK'yi beş evreye ayırır ve hastaların karaciğer fonksiyonu, tümör özellikleri ve performans durumu (PD) gibi faktörleri dikkate alır. BCLC sistemi aşağıdaki şekilde yapılandırılmıştır:

Evre 0 (Çok Erken Evre):

- **Tümör:** <2 cm boyutunda
- **Performans Durumu (PD):** 0 (tamamen aktif)
- **Child-Pugh (CP) Skoru:** A
- **Tedavi:** Cerrahi ablasyon önerilir.

Evre A (Erken Evre):

- **Tümör:** Tek bir tümör veya en fazla 3 tümör, her biri <3 cm boyutunda
- **Performans Durumu (PD):** 0
- **Child-Pugh (CP) Skoru:** A veya B
- **Tedavi:** Cerrahi ablasyon önerilir, bu evrede en iyi sonuçlar alınır.

Evre B (Orta Evre):

- **Tümör:** >3 tümör mevcut
- **Performans Durumu (PD):** 0
- **Child-Pugh (CP) Skoru:** A veya B
- **Tedavi:** Trans-Arteriyel Kemoembolizasyon (TAKE) önerilir.

Evre C (İleri Evre):

- **Tümör:** Kanser kan damarlarına, lenf düğümlerine veya diğer organlara yayılmıştır.
- **Performans Durumu (PD):** 1 veya 2
- **Child-Pugh (CP) Skoru:** A veya B
- **Tedavi:** Sistemik tedavi önerilir.

Evre D (Terminal Evre):

- **Child-Pugh (CP) Skoru:** C (ciddi karaciğer hasarı)
- **Performans Durumu (PD):** 3 veya 4
- **Tedavi:** Bu evrede en iyi destekleyici bakım dışında herhangi bir tedavi uygulanmaz.

Bu sistem, HSK hastalarının prognozunu değerlendirmek ve her evreye en uygun tedavi seçeneğini belirlemek için yaygın olarak kullanılmaktadır. BCLC, CP skoru ve tümör boyutuna ek olarak, hastanın genel sağlık durumunu ve tedaviye yanıt verebilirliğini de değerlendirmeye dahil eden kapsamlı bir yaklaşımdır (12).

2.2.3 Tedavi:

Tedavinin amacı, sağkalımı artırırken yaşam kalitesini mümkün olduğunca yüksek tutmaktır. Genellikle tedavi kararları, uygulanabilir seçenekler üzerine yoğunlaşır ve neyin yapılmaya değer olduğu konusunda daha fazla önem taşır bu nedenle, her tümör aşamasında her hasta için en uygun tedavi seçeneğini belirlemek amacıyla tedavi yaklaşımlarının bilimsel kanıtlarının gücünü değerlendirmek kritik önem taşır. En iyi terapötik etkinliğin sağlanması, her tedavi seçeneği için adayların titizlikle seçilmesini ve bu tedavilerin uzmanlıkla uygulanmasını gerektirir. Hastalığın karmaşıklığı ve potansiyel olarak faydalı tedavi seçeneklerinin çeşitliliği göz önüne alındığında, hepatoselüler karsinom tanısı almış hastaların hepatologlar, cerrahlar, radyologlar (girişimsel radyologlar dahil), patoloğlar ve onkoloğlardan oluşan multidisipliner ekipler tarafından değerlendirilmesi önerilmektedir (68).

Cerrahi rezeksiyon, transplantasyon, ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (68)(69), ve sağkalım yararı kanıtlanmış tirozin kinaz inhibitörleri olan sorafenib (70)(71), lenvatinib (72) ve regorafenib (73) gibi tedavi seçenekleri bulunmaktadır. Kemoterapi olmadan arteriyel embolizasyon (69), harici radyoterapi (70) ve radyoembolizasyon antitümör aktivite göstermiştir (71)(72) ancak sağkalım yararına ilişkin kesin bir kanıt bulunamamıştır (73)(74). Sistemik kemoterapinin, yüksek toksisite riskleriyle birlikte sınırlı bir etkinliği vardır ve genellikle sağkalım üzerinde anlamlı bir yarar sağlamaz (75). Tamoksifen, oktreotid ve antiandrojenler gibi bu tür ilaçlar genellikle etkisiz bulunmuştur (76). Tedavi endikasyonu bireysel olarak değerlendirilmeli ve eğer hastalar evre açısından birinci basamak tedaviye aday değilse, aynı evrede bir sonraki en uygun seçenek veya daha ileri evre bir tümörün tedavisi (tedavi evresine migrasyon) düşünülmelidir.

2.2.3.1. Rezeksiyon

Hepatik rezeksiyon, sirozu olmayan hastalarda, hayatı tehdit eden komplikasyonlar olmaksızın geniş rezeksiyonların yapılabildiği bir tedavi seçeneğidir ve hepatoselüler karsinom (HSK) için tercih edilen yöntemdir. Ancak, dekompanse sirozu olan hastalarda hepatik rezeksiyon genellikle kontrendikedir ve bu durumda karaciğer transplantasyonu değerlendirilmelidir. Kompanse sirozu olan hastalar ise, tedaviye bağlı komplikasyonlardan kaçınmak ve uzun vadeli sağkalımı sağlamak için dikkatle değerlendirilmelidir. Japon gruplar uygun adayları belirlemek için indosiyenin yeşili retansiyon oranını kullanırken (77) Avrupa ve ABD'de kullanılan değişkenler portal basınç ve bilirubindir (78). Klinik olarak anlamlı portal hipertansiyon (KPH), hepatik ven basınç gradyanının 10 mm Hg'den fazla olması olarak tanımlanır (79). Özofagus varisleri veya asit varlığı KPH varlığını teyit eder. Ancak, L başına 100×10^9 hücreden düşük trombosit sayısının varlığı, splenomegaliyi KPH'nın tanımlanması için yeterli bir gösterge değildir (80). Geçici elastografi, karaciğer sertliğini ölçerek KPH'nın tanımlanmasında ve sonucunun tahmin edilmesinde kullanılabilir (81)(82). KPH yokluğu ile karşılaştırıldığında, KPH varlığı 3 yıllık ve 5 yıllık mortalite riskini (5 yıllık mortalite olasılık oranı (HR: 2,07, %95 CI:1,51-2,84) ve ayrıca postoperatif klinik dekompanse riskini (HR: 3,04, %95 CI:2,02-4,59) artırır (83). KPH ve normal bilirubin seviyesine sahip hastalar 5 yıl boyunca %70 sağkalım oranına ulaşabilirken, her iki olumsuz faktörün de mevcut olduğu durumlarda sağkalım oranı %50 veya daha düşük seviyelere inebilir (84). Çok odaklılık daha yüksek nüks oranı ve bozulmuş sağkalım ile ilişkilendirildiğinden, çoğu grup rezeksiyon endikasyonunu tek tümörü olan hastalarla sınırlandırmaktadır (84). Multifokalite bir kontrendikasyon olarak kabul edilmese de, transplantasyon, ablasyon (85)(86) veya kemoembolizasyon gibi diğer seçeneklerin sunabileceği sağkalım beklentisini (ve ilişkili riskleri) tahmin etmek için dikkatli bir değerlendirme yapılması zorunludur (87)(88). Tümör boyutu tek başına net bir sınırlayıcı faktör olmasa da, vasküler invazyon ve yayılma riski tümör çapıyla birlikte artar (89). Alternatif bir tedavi seçeneği olarak, laparoskopik cerrahi öne çıkmaktadır; bu yöntem, açık rezeksiyona kıyasla benzer uzun vadeli sağkalım sağlarken daha az invazivdir ve perioperatif morbidite oranını düşürür (90). Malign vasküler invazyon, cerrahi rezeksiyon için bir kontrendikasyon olarak değerlendirilmelidir. Bu kriterlere göre cerrahi adaylarının oranı %5-10'dur. Ne yazık ki, tümör nüksü hem yayılmaya bağlı gerçek nüksler hem de onkojenik karaciğerde

oluşan de novo tümörler dahil 5 yıl içinde vakaların %70'inde komplikasyonlara yol açmaktadır (91). Geç nüksler (kesme zamanının kesin tanımı olmamakla birlikte) genellikle de novo hepatoselüler karsinom olarak kabul edilmektedir; ancak bu kavramın geçerliliği konusunda kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Aslında, bazı geç ekstrahepatik nüksler zaman tanımının geçerli olmadığını göstermektedir. Nüks riskini azaltmak için kabul görmüş bir neoadjuvan veya adjuvan tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Sistemik kemoterapi ve kemoembolizasyonun etkinliği kanıtlanmamıştır; retinoidler, K2 vitamini, transarteriyel ¹²⁵I-lipiodol ve interferon ise umut verici sonuçlar göstermiştir, ancak bu tedavilerin etkinliği tam olarak kanıtlanmamıştır (92). Adjuvan immünoterapi ile otolog sitokin kaynaklı öldürücü hücrelerin, çok merkezli, randomize, açık etiketli, faz 3 bir çalışmada küratif tedaviden sonra nüksüz ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiştir; bu çalışma doğrulama beklemektedir ancak hepatoselüler karsinomda immünoterapinin potansiyeline işaret etmektedir (93). Son dönemde yapılan çalışmalar, sorafenib'in erken evre hepatoselüler karsinomda başarılı hepatik rezeksiyon ve ablasyon sonrası tümör nüksünü engellemede etkisiz olduğunu göstermiştir (94). İntrahepatik nüks riskini azaltmak için en etkili tedavi karaciğer transplantasyonudur. Mikrovasküler invazyon veya uyduların varlığı, yüksek nüks riskini işaret eder ve bu durum, nüks tespit edilmeden önce karaciğer nakli gerekliliğini gündeme getirebilir. Bu strateji (ab initio endikasyon), bazı hastaların transplantasyondan kaçınarak rezeksiyonla etkili bir şekilde tedavi edilmesini sağlar ve aynı zamanda, yalnızca tedaviden fayda görmesi muhtemel olan ve uzun vadeli sonuçları mükemmel olan hastalar transplantasyona tabi tutulduğundan, sınırlı sayıdaki organın optimum şekilde kullanılmasına izin verir (95).

2.2.3.2. Görüntü kılavuzluğunda tümör ablasyonu

Tümör ablasyonu, erken evre hepatoselüler karsinomlu hastalar için yaygın olarak kabul edilen bir tedavi yöntemidir. Ablasyon işlemi, tümör nekrozunu indirmek için sıcaklık modifikasyonu (radyofrekans, mikrodalga, lazer veya kriyo-ablasyon) veya kimyasal ajanların (en sık etanol) enjeksiyonu yoluyla gerçekleştirilir. Radyofrekans ablasyon, perkütan etanol enjeksiyonuna göre daha iyi hastalık kontrolü ve sonuçlar sunduğu için genellikle tercih edilen bir ilk basamak ablasyon tekniğidir (96)(97). Bu fark, çapı 2 cm'den büyük olan nodüllerde belirginken, daha küçük olan lezyonlarda etkinlik açısından ve uzun vadeli sonuçlar açısından çok benzerdir (97). Radyofrekans ablasyon safra kesesi, mide, kolon veya diğer iç organlara yakın yerlerde

uygulanamadığı için perkütan etanol enjeksiyonunun hepatoselüler karsinom tedavisinde hala bir rolü vardır bu vakalarda, laparoskopik yaklaşımla radyofrekans ablasyonu bir seçenek olabilir. Mikrodalga ablasyonu ise 3 cm ile 5 cm arasındaki tümörlerde ve damarlara veya safra kesesine bitişik tümörlerde cesaret verici yanıt oranlarıyla umut verici bir teknik olarak ortaya çıkmıştır. Mikrodalga ablasyonu, genellikle daha az seans gerektirir ve genel sağkalım, radyofrekans ablasyonla elde edilene göre daha düşük değildir (98). Child-Pugh evre A karaciğer hastalığı olan hastalarda, ablasyon sonrası sağkalım, cerrahi rezeksiyon sonrası sağkalıma benzer (91) ve küçük soliter hepatoselüler karsinomlu hastalarda ilk basamak tedavi olarak rezeksiyona meydan okumaktadır. Çin'de yapılan birkaç randomize kontrollü çalışma, erken evre hepatoselüler karsinomda ablasyon ve rezeksiyonu karşılaştırmış ve zıt sonuçlar bildirmiştir (99)(100). Bu çalışmaların örneklem büyüklüğü hesaplaması, randomizasyon, tedavi tahsisi, çalışma yürütme ve ABD ve Avrupa'da harici doğrulama eksiklikleri nedeniyle güvenilir bir sonuca varılmasını engellemektedir. Ablasyon, çapı 2 cm'den küçük (çok erken evre) hepatoselüler karsinom nodüllerinde %100 etkinlik göstermekte ve rezeksiyon veya ablasyon sonrası sağkalım neredeyse aynıdır (101). Rezeksiyon, nüks riskini öngören histolojik parametrelerin tanımlanmasını sağlar. Bu bulgular nüks tespitinden önce karaciğer transplantasyonu endikasyonuna öncülük ediyorsa, transplantasyon için de uygun olabilecek hastalarda rezeksiyon yine de ilk basamak yaklaşım olmalıdır. Karaciğer nakli mümkün değilse, çok erken evre hepatoselüler karsinomlu hastalar için ablasyon ilk seçenek olarak düşünülebilir ve ablasyon yapılamayan veya başarısız olan hastalar için cerrahi ikinci seçenek olabilir.

2.2.3.3. Görüntü kılavuzluğunda transkateter tümör tedavisi

Görüntü kılavuzluğunda transkateter tümör tedavileri tümör nekrozunu tetiklemeyi amaçlar ve hepatoselüler karsinomun çevresindeki karaciğer parankimine kıyasla daha baskın olan arteriyel vaskülarizasyonuna dayanır. Vaskülarizasyondaki farklılık, ilaçların, embolik partiküllerin veya radyoaktif cihazların seçici intravasküler iletimini mümkün kılar (102). Bu tedavi yöntemleri arasında sağkalım açısından fayda sağladığı kanıtlanan tek seçenek, arteriyel kan akışının bloke edilmesiyle kemoterapi enjeksiyonunu ilişkilendiren transarteriyel kemoembolizasyondur (69)(76). Bu prosedürle hastaların yarısından fazlası, yaygın tümör nekrozu ile gösterilen objektif bir yanıt elde etmektedir (69)(87)(88). Objektif yanıt oranı genellikle daha iyi sağkalım ile ilişkilidir (76). Kemoterapinin yavaş salınımını sağlayan polivinil alkol kürelerinin

kullanılması, damar tıkanıklığı sağlamada daha etkili bir yöntem sunmuş ve bu sayede tedavi etkinliğini korurken ilaca bağlı yan etkileri azaltmıştır. Bu yaklaşım, prosedürün standardize edilmesini sağlamış ve tedavi sürecinin iyileştirilmesine katkıda bulunmuştur (103)(104). Eski serilerde medyan sağkalım 20 ay civarındaydı (69), ancak uygun hasta seçimi ve optimal tedavi uygulaması ile mevcut medyan sağkalım 30-40 ayı aşmaktadır (93)(94). Asemptomatik multifokal veya büyük hepato-hücrel karsinomu olan ve rezeksiyona uygun olmayan kompanse karaciğer fonksiyonu olan hastalar transarteriyel kemoembolizasyon için en uygun adaylardır. Segmental olsa bile portal ven trombozu ve kanserle ilişkili hafif semptomlar, kötü tolere edilebilirlik ve bozulmuş sonuçların öngörücüleri olabilir. Bu bulgulara sahip hastalarda sistemik tedavi düşünülmelidir (102). Transarteriyel kemoembolizasyon ile transarteriyel embolizasyonu karşılaştıran yeni bir randomize kontrollü çalışma (105), tümör yanıtı ve genel sağkalım açısından fark bulamamıştır. Ancak, çalışmaya dahil edilen hastaların yaklaşık %45'inin ileri evre hepatoselüler karsinomlu olması, medyan sağkalım süresinin 20 aydan daha kısa olmasına neden olmuş ve sonuçların değerini sınırlamıştır. Transarteriyel kemoembolizasyonun ilk başarısından sonra, tedavi edilen tümörlerde damarlanma artabilir, bu nedenle tümörlerin yeniden tedavi edilmesi gerekebilir. Transarteriyel kemoembolizasyon tedavisinin ne zaman kesileceği kararı karmaşıktır ve genellikle aşağıdaki durumlarda tedavi tekrarlanmamalıdır: İki tur tedaviden sonra önemli ölçüde nekroz sağlanamadığında veya takip tedavisinde ilk tümör yanıtından sonra ilerlemiş bölgelerde belirgin nekroz indüklenemediğinde, bu durum tedaviye yanıtın yetersiz olduğunu gösterir. Ayrıca, transarteriyel kemoembolizasyonun tedavi edilemeyen ilerlemelerde tekrarlanmaması gerektiği vurgulanmalıdır; bu, tedaviye yanıt vermeyen tümör ilerlemeleri ile ilişkilidir. Tedavi edilemeyen progresyon, yaygın karaciğer tutulumu, ekstrahepatik metastaz veya vasküler invazyon gibi majör progresyonları içerebilir. Ayrıca, bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve performans durumu ile ilişkili minör intrahepatik progresyonlar da tedaviye yanıtın yetersiz olduğunu işaret edebilir (102). Sorafenib ve brivanib gibi antianjiyojenik aktiviteye sahip moleküler hedefli tedaviler ile transarteriyel kemoembolizasyon kombinasyonunun mevcut verilerle sağkalım veya tedavi sonuçlarını iyileştirmediği bildirilmiştir (106)(107). ⁹⁰Y-ışaretili küreler ile transarteriyel radyoembolizasyonun potansiyel etkinliğine büyük önem verilmiştir. Kohort çalışmalarında, transarteriyel radyoembolizasyon %40 ile %90 arasında değişen tümör yanıt oranları göstermiş ve sağkalım oranları, transarteriyel kemoembolizasyon ve sorafenib ile elde edilen

sonuçlarla karşılaştırılabilir bulunmuştur (71)(72). Ancak, ileri evre hepatoselüler karsinomda yapılan randomize kontrollü çalışmalar, sorafenib ile karşılaştırıldığında transarteriyel radyoembolizasyonun sağkalım faydası sağladığını göstermemiştir (80)(81). Şu anda, mevcut çalışmalar, sorafenib ile kombine transarteriyel radyoembolizasyonun faydalarını test etmektedir. Tümör progresyonunda gözlenen gecikme, karaciğer nakli için bekleme listesinde olan hastalar için faydalı olabilir, ancak aynı zamanda kısmen intrahepatik progresyonun tanınmasını önleyen radyasyon hasarına bağlı olabilir.

2.2.3.4. Sistemik tedavi

2008 yılına kadar, ileri evre hepatoselüler karsinom (HSK) tanısı almış veya diğer tedavilerden sonuç alamamış hastalar için etkili bir tedavi seçeneği mevcut değildi. Ancak, tümörün başlangıç ve ilerlemesini yöneten moleküler olayların anlaşılması, bozulmuş moleküler yolları hedef alarak tedavi geliştirilmesine olanak sağlamıştır. Birçok ilaç test edilmiş veya geliştirilme aşamasındadır, fakat plaseboya kıyasla sağkalımı iyileştirdiği kanıtlanan tek ajanlar sorafenib ve regorafenib'dir (108)(109)(110). Her iki ilaç da RAF sinyal yolunu, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve KIT'i bloke eden oral multikinaz inhibitörleridir. Etki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, bu ilaçların antiproliferatif ve antianjiyojenik etkileri olduğu bilinmektedir. Sorafenib, iki pozitif randomize plasebo kontrollü çalışma sonucunda hepatoselüler karsinomda onaylanan ilk sistemik tedavi olmuştur: ağırlıklı olarak Avrupa ve ABD'de yapılan çok merkezli bir çalışma (73) ve Asya-Pasifik bölgesinde yapılan diğer bir çalışmaya dayanmaktadır (74). Kohort çalışmaları sorafenibin klinik uygulamadaki etkinliğini doğrulamıştır (111)(112) ve randomize kontrollü çalışmalarda sorafenibe karşı test edilen ajanların hiçbiri hasta sonuçlarını iyileştirmemiştir (113)(114). A-fetoprotein, vasküler endotelyal büyüme faktörü, anjiyopoietin 2 gibi biyobelirteçler, hepatosit büyüme faktörü veya KIT prognostik güce sahip olabilir ancak tedavi kararlarını değiştirmede değeri yoktur (115). İki önemli çalışmanın birleşik analizi, etiyojinin farklı bir prognoz anlamına gelmediğini göstermiştir. Bununla birlikte, sorafenibin tedavi faydası hepatit C hastalarında altta yatan diğer risk faktörlerine sahip olanlara kıyasla önemli ölçüde daha yüksektir (116). Dermatolojik advers olayların gelişimi, sorafenib ile tedavi edilen hastalarda daha iyi sağkalımla ilişkilidir ve bu olayların gelişim paterni, progresyon sonrası sağkalımı belirleyebilir. Hepatoselüler

karsinom (HSK) için birinci ve ikinci basamak tedaviler olarak değerlendirilen birçok umut verici ajan, faz 3 çalışmalarda erken evre çalışmalardan gelen umut verici bulgulara rağmen sağkalım faydası göstermemiştir (116)(117)(117)(118) . Bu bağlamda, regorafenib, ikinci basamak tedavi olarak sağkalım faydası sağladığı kanıtlanan tek ilaç olmuştur. Sorafenibi tolere eden ancak ilerlemiş hepatosellüler karsinomu olan ve Child-Pugh evre A karaciğer fonksiyonu ve ECOG Performans Durumu 0 veya 1 olan hastalarda bir faz 3 çalışmasında (76) değerlendirilmiştir. 573 hasta randomize edilmiştir (379'u regorafenib; 194'ü plasebo). Regorafenib tedavisi gören hastalarda ölüm riski %37 oranında azalmıştır. Medyan genel sağkalım süresi regorafenib grubunda 10,8 ay, plasebo grubunda ise 7,8 ay olarak ölçülmüştür (tehlike oranı (HR: 0,63, %95 CI 0,50-0,79; p<0,0001). Medyan progresyona kadar geçen süre regorafenib grubunda 3,9 ay, plasebo grubunda ise 1,5 ay olarak bulunmuştur (HR: 0,41, %95 CI 0,34-0,51; p<0,0001). En yaygın advers olaylar el-ayak deri reaksiyonu, arteriyel hipertansiyon, yorgunluk ve diyare olmuştur, ancak hastaların sadece %10'unda intolerans nedeniyle tedavi kesilmiştir, bu da bu popülasyonda iyi bir güvenlik profiline işaret etmektedir (76). Yakın zamanda, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörleri 1-3, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri 1-4, trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü- α , RET ve KIT inhibitörü olan lenvatinib, açık etiketli, çok merkezli, güvenilir, randomize bir çalışmada ilk basamak tedavi olarak sorafenib ile karşılaştırılmıştır (119). 954 hasta kaydedilmiş ve lenvatinib (n=478) veya sorafenib (n=476) için 1:1 randomize edilmiştir. Ortanca sağkalım süresi her iki grup arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir: lenvatinib grubunda 13,6 ay, sorafenib grubunda ise 12,3 ay olarak belirlenmiştir (HR: 0,92, %95 CI 0,79-1,06). Ayrıca, her iki tedavi grubunda ortaya çıkan advers olaylar benzerlik göstermiştir (75). Lenvatinibin hasta yönetimindeki etkisi, hedef popülasyonun sorafenib ile aynı olması nedeniyle henüz belirlenmemiştir.

2.2.3.5. Karaciğer nakli

Karaciğer transplantasyonundan sonra hastanın sağkalım olasılığı, hepatoselüler karsinomda bu tedaviyi belirlemede temel kriter olarak kabul edilmeye devam etmektedir. Milan kriterleri, hepatoselüler karsinomda karaciğer nakli sonrası en iyi sağkalımı sağlayan ölçütlerdir; bu kriterler tek bir nodül ≤ 5 cm veya en fazla üç nodül ≤ 3 cm olarak belirlenmiştir ve bu ölçütlere uyan hastalarda %70'ten fazla 5 yıllık sağkalım oranı ve %10-15'in altında nüks oranı sağlanmaktadır (120). Bu sınırlı kriterler

ABD ve Avrupa'da kabul edilen seçim kriterleri haline gelmiştir (121). Karaciğer nakli sonrası sonuçlar, tümör boyutu ve sayısının farklı kombinasyonlarına dayalı olarak sürekli bir fonksiyon olarak tahmin edilebilmektedir (122). Tümör yükünün genişlemesine ilişkin tüm değerlendirmeler, Milan kriterlerinin aşılmasının artmış nüks riskiyle bağlantılı parametrelerin (mikroskobik vasküler invazyon veya satellitler) prevalansının artmasıyla ve dolayısıyla uzun vadeli sonuçların bozulmasıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (124)(123). Ayrıca, analizlerin çoğu görüntüleme bulgularına değil, eksplore edilen karaciğerdeki tümör yükü verilerine dayanmaktadır (124). A-fetoprotein seviyesinin, tümör boyutu ve sayısı yerine toplam tümör hacminin kullanılmasının Milan kriterleri dahilinde ve ötesinde öngörücü değeri iyileştirdiği bildirilmiştir (124) (125). Tümör evresi ve alternatif tedavinin etkinliğini birleştiren yeni bir yaklaşım önerilmiştir. Bu model, Milan kriterlerinin ötesinde hepatoselüler karsinomu olan ve karaciğer nakli öncesi tedaviye sürekli yanıt veren hastaların karaciğer nakli sonrası sağkalım sonuçlarının geleneksel kriterleri karşılayan hastalardan önemli ölçüde farklı olmadığı bulgusuna dayanmaktadır (126). Ayrıca, hepatoselüler karsinomda karaciğer nakli endikasyonu, her bir tahsis alanındaki donör mevcudiyetine, hepatoselüler karsinomu olmayan kayıtlı hastaların oranına ve hepatoselüler karsinomu olanların bekleme listesinin dinamiklerine bağlıdır (123) (128). Bu konular, artmış nüks riski ile ilişkili çeşitli parametrelerin karmaşık etkileşimini ve karaciğer nakli ortamında etkili bir çalışma tasarlanmasının zorluklarını ortaya koymaktadır. Karaciğer transplantasyonunun en büyük kısıtlaması, donör organlarının yetersizliğidir. Bu kıtlık, nakilden önce bir bekleme süresini zorunlu kılmaktadır ve bu süre zarfında tümör ilerleyerek nakli engelleyebilir ve tedavi niyetine göre değerlendirildiğinde tedavinin etkinliğini bozabilir (123). Bu tedavinin etkinliği henüz kanıtlanmamış olmasına rağmen, maliyet-etkinlik analizi, beklenen bekleme süresi 6 ayı aştığında, tümör ilerlemesini geciktirmek amacıyla lokorejyonel tedavilerin kullanımını desteklemektedir (123). Ayrıca, en ağır hastalara öncelik vermeyi hedefleyen politikalar uygulanmaktadır, ancak beklemeyi önlemenin tek etkili yolu mevcut donör sayısını artırmaktır (123). Canlı bağış, kadavra bağışına benzer sonuçlar sunabilen geçerli bir stratejidir, ancak toplumsal kısıtlamalar ve uygun donörlerin azlığı nedeniyle uygulanabilirliği sınırlıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmada 01.01.2018-31.12.2023 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Hepatoloji, Tıbbi Onkoloji ve Genel Cerrahi Ana Bilim Dalı tarafınca takip edilen, 'C22.0 Hepatoselüler karsinom' İCD tanı kodu verilen tüm hastalar hastane otomasyon sisteminden retrospektif olarak incelendi. Daha sonra bu sonuçlar üzerinden ilgili hastaların HSK tanıları olup olmadığı tek tek kontrol edildi. Patolojik ve/veya radyolojik olarak HSK tanısı alan 147 adet hasta elde edilmiş olup bu hastalardan 140 adedi sirotik 7 tanesi non-sirotik olup çalışmamız sirotik olan hastalar üzerinden yürütülmüş non-sirotik 7 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmada hastaların 6 ay,12 ay,24 ay,36 ay ve 60 ay süresinde sağkalım oranlarını ve bu oranların risk faktörleri ile ilişkisini inceleyeceğiz.

Hastaların dosyaları yaş, cinsiyet gibi demografik özellikleri, hemogram, biyokimyasal ve serolojik parametreler, kan grupları, etyolojik neden, yaşayıp yaşamadığı, tanı sonrası yaşam süresi, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi ek komorbiditeler, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, siroz, asit, peritonit varlığı, asitte üreme olup olmadığı, portal venöz tromboz, makro vasküler invazyon, en büyük tümör çapı, toplam tümör boyutu, toplam tümör sayısı, tanısının hangi yol ile koyulduğu, tedavi alıp almadığı, CHİLD grubu, CHİLD skoru, MELD-Na skoru, BCLC sınıflaması ve tedavi alan hastalarda alınan tedavi şekline bakıldı.

Bu çalışma için Necmettin Erbakan Üniversitesi İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurulu'na başvurulmuştur, 6 Eylül 2024 tarihli 203 sayılı toplantıda 2024/5157 karar sayısı ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2. Gereç ve Yöntem

Hastaların %18,6'sı kadın, %81,4'ü erkek. Hastaların yaşları 20-94 arasında değişmekte olup ortalama yaş 66,5 yıl idi. Çalışmamızda veriler kaydedilirken yaşayıp yaşamadığı, diyabetis mellitus, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi ek komorbiditeler, hepatik ensefalopati, hepatorenal sendrom, siroz, asit, peritonit varlığı, asitte üreme olup olmadığı, portal venöz tromboz varlığı, makro vasküler invazyon varlığı ve tedavi alıp almama durumları incelendi ve kaydedildi. Hemogram fotometrik

yöntemle, PT, INR, aPTT ise clot based yöntem ile çalışıldı. Alınan kan örneklerinden biyokimyasal parametreler standart metotlarla biyokimya laboratuvarında modüler cihazında çalışıldı.

Tetkikler sonrasında hastaların Child-Pugh grupları ve skorları, MELD skoru, ECOG performans değerlendirmesi, BCLC skorlamaları, OKUDA evrelemesi ve MİLAN kriter değerlendirmeleri yapılmıştır. Bu değerlendirmelerin yapılmasında hastaların labarotuvuar sonuçlarının yanı sıra radyolojik görüntülemelerden ve hasta anamnezlerinden de faydalanıldı.

3.3. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS v.22.0 (Statistical Package For Social Sciences, IBM, Chicago, IL, USA) programı kullanılarak gerçekleştirildi. Veri dağılımlarının normal olup olmadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenler frekans ve yüzde olarak tanımlandı. MELD-Na skorlama sisteminin mortalite üzerinde etkinliğini değerlendirmek için ROC analizi yapıldı. Nicel değişkenler ortalama ve standart sapma olarak sunuldu. Kategorik değişkenlerin sağ kalım oranı ve yaşam beklentisi üzerindeki etkisi Kaplan-Meier sağ kalım analizi kullanılarak belirlendi. Her değişken için 6, 12, 24, 36 ve 60 aylık sağ kalım oranı, ortalama sağ kalım süresi ve %95 güven aralığı hesaplandı. Sürekli değişkenlerin sağ kalım oranı üzerindeki etkisi Cox-regresyon modeli kullanılarak anlamlılık açısından değerlendirildi. Her değişken için tehlike oranı ve %95 güven aralığı hesaplandı.

Tek değişkenli analizde sağ kalım üzerinde etkisi olduğu bulunan değişkenlerin ve klinik olarak anlamlı olduğu düşünülen risk faktörlerinin etkilerini incelemek için çok değişkenli Cox-regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,05$ sonucu veren değişkenler aday risk faktörleri olarak çok değişkenli modele dahil edildi. Tüm analizlerde $p < 0,05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı İstatistik

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Kliniği'nde yapılan bu araştırma kapsamında HSK tanısı olan ve çalışma

kriterlerine uyan toplam 140 hasta dahil edildi. Veri dağılımlarının normal olup olmadığı One-Sample Kolmogorov-Smirnov testi ile analiz edildi ve güven aralığı %99 olarak bulundu ($p<0.001$). Hastaların yaş ortalaması $66,5\pm 10,56$ (20-94) olarak tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen 114 hasta (%81,4) erkek, 26 hasta (%18,6) kadın cinsiyetteydi. 50 hastada (%35,7) diyabetes mellitus mevcuttu. 56 hastada (%40) hipertansiyon bulunmaktadır. 39 hastada (%27,9) koroner arter hastalığı mevcuttur. 91 hastada (%65) en az bir komorbidite mevcuttu (Tablo 3).

Hasta sayısı (n)	140
Yaş (yıl) (ort±SD)	66.5±10,56
Cinsiyet n (%)	
Kadın	26 (18,6)
Erkek	114 (81,4)
Komorbidite varlığı n (%)	
Var	91 (65)
Yok	49 (35)
Komorbiditeler n (%)	
Diyabetes mellitus	50 (35,7)
Hipertansiyon	56 (40)
Koroner arter hastalığı	39 (27,9)

Tablo 3: Hastaların demografik dağılımı ve komorbidite yüzdeleri

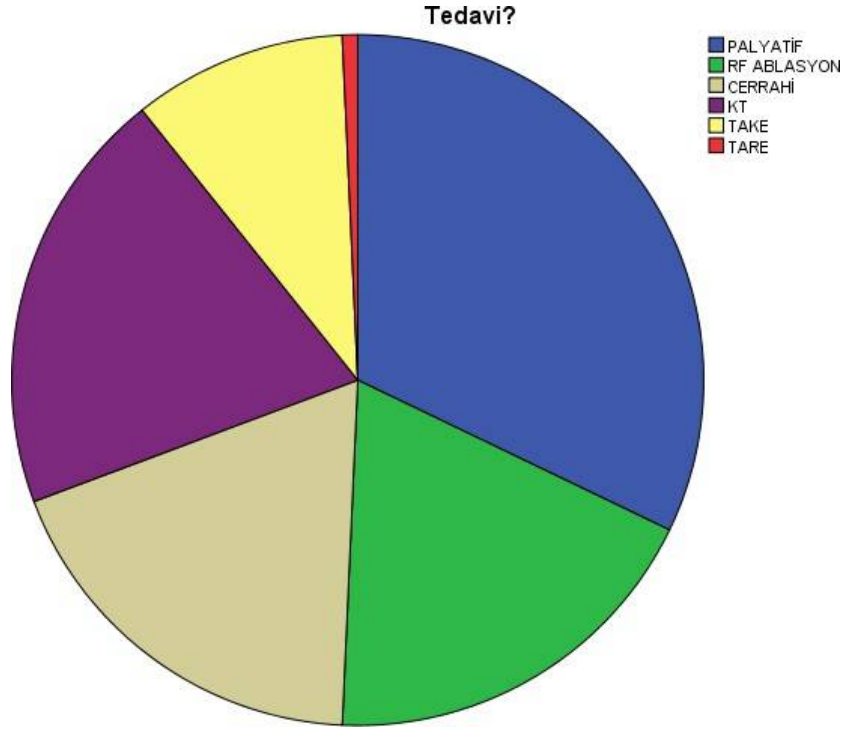
Hastalığın etyolojisi açısından bakıldığında 74 hastada (%52,9) Hep B, 25 hastada (%17,9) Kriptojenik KC-S, 12 hastada (%8,6) Hep C, 1 hastada (%0,7) Alkolik KC-S, 1 hastada (%0,7) Otoimmün Hepatit, 1 hastada (%0,7) NASH ve 26 hastanın (%18,6) etyolojisine ait bilgiler elde edilemedi (Tablo 4).

Ek bulgular açısından 78 hastada (%55,7) asit mevcuttur. 15 hastada (%10,7) peritonit gelişmiştir. 40 hastada (%28,6) hepatik ensefalopati bulunmaktadır. 19 hastada (%13,6) hepato-renal sendrom mevcuttur. 27 hastada (%19,3) portal venöz tromboz vardır. 22 hastada (%15,7) makro vasküler invazyon bulunmaktadır (Tablo 4).

Hasta sayısı (n)	140
Etyoloji n (%)	
Hep B	74 (52,9)
Kriptojenik	25 (17,9)
Hep C	12 (8,6)
Alkolik	1 (0,7)
Otoimmün	1 (0,7)
NASH	1 (0,7)
Bilinmiyor	26 (18,6)
Eşlik eden risk faktörleri n (%)	
Asit	78 (55,7)
HES	40 (28,6)
PVT	27 (19,3)
MVI	22 (15,7)
HRS	19 (13,6)
Peritonit	15 (10,7)

Tablo 4: Etyoloji ve risk faktörleri dağılımı.

Merkezimizce uygulanan tedavi yöntemlerinin dağılımı 45 hasta (%32,1) palyatif destek, 28 hastaya (%20) kemoterapi, 26 hastaya (%18,6) radyofrekans ablayon,26 hastaya (%18,6) cerrahi operasyon, 14 hastaya (%10) TAKE ve 1 hastaya (%0,7) TARE uygulanmıştır (Şekil 3).



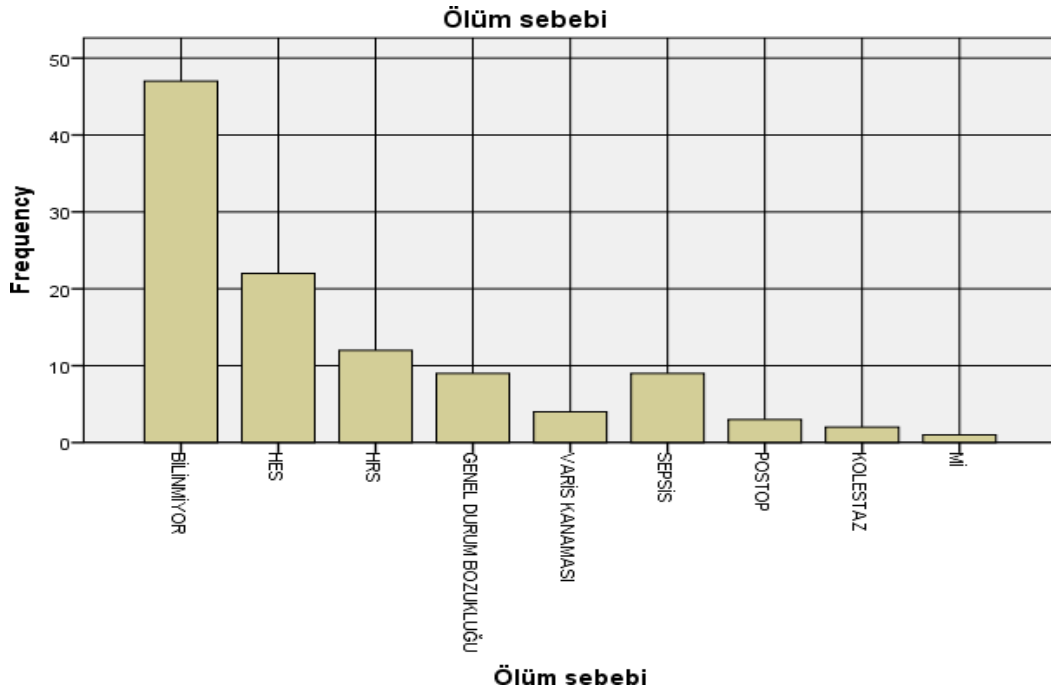
Şekil 3: HSK'lı hastalara uygulanan tedavilerin dağılımı

6 aylık mortalite açısından bakıldığında 60 hasta (%42,9) exitus, 12 aylık mortalitede 85 hasta (%64,4) exitus, 24 aylık mortalitede 98 hasta (%80,3) exitus, 36 aylık mortalitede 106 hasta (%93) exitus ve 60 aylık mortalitede 108 hastanın (%97,3) exitus olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 5).

Süre	Exitus n (%)
6 ay	60(42,9)
12 ay	85(64,4)
24 ay	98(80,3)
36 ay	106(93)
60 ay	108(97,3)

Tablo 5: HSK'lı hastaların aylara göre ölüm süreleri

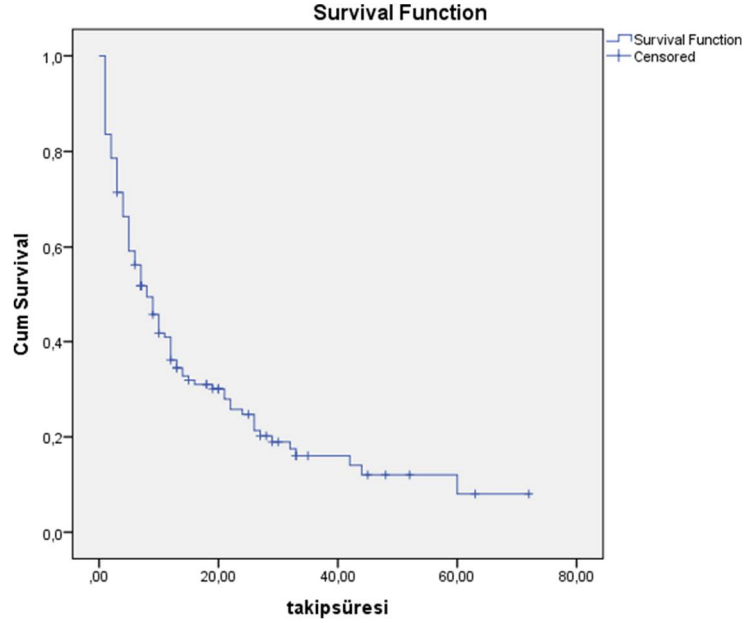
Ölüm sebepleri açısından bakıldığında ölen 109 hastanın 47'sinin (%43,1) takibi sonlandırması ve merkezimize tekrar başvurmaması sebebi ile ölüm sebebi bilinmemekte olup, 22 hasta (%20,2) hepatik ensefalopati, 12 hasta (%11) hepatorenal sendrom, 9 hasta (%8,3) genel durum bozukluğu, 9 hasta (%8,3) sepsis, 4 hasta (%3,7) özofagus varis kanaması, 3 hasta (%2,8) post op sebepler, 2 hasta (%1,8) kolestaz ve 1 hasta (%0,9) miyokard enfarktüsü sebebi ile yaşamını kaybetmiştir (Şekil 4).



Şekil 4: HSK'lı hastaların ölüm sebepleri.

4.2. Hepatoselüler Kansere Bağlı Sağkalım Süreleri ve Risk Faktörleri ile İlişkisi

Çalışmamızda değerlendirmeye alınan 140 HSK tanılı hastanın medyan hayatta kalma süresi 8 (CI:5,7-10,2) ay bulundu (Şekil 5).

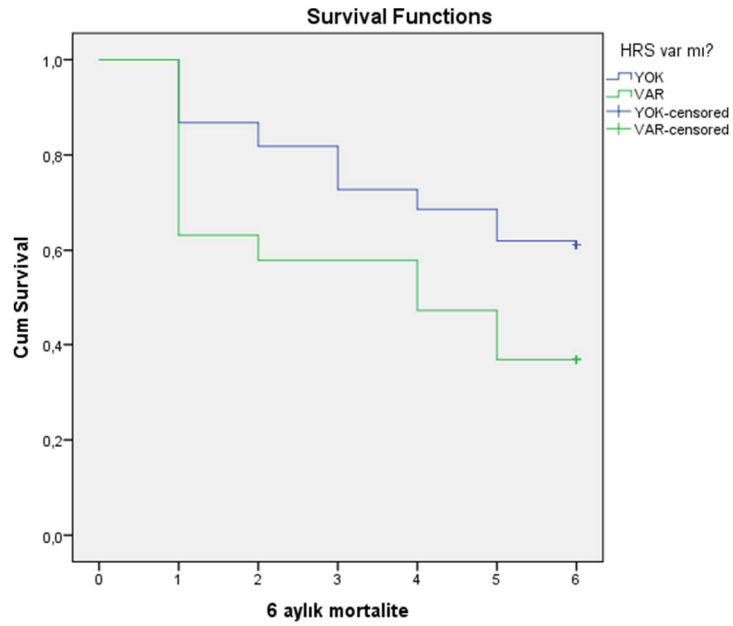


Şekil 5: Kaplan-Meier hayatta kalma analizinde hastaların genel sağ kalım eğrisi

4.2.1. 6 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi

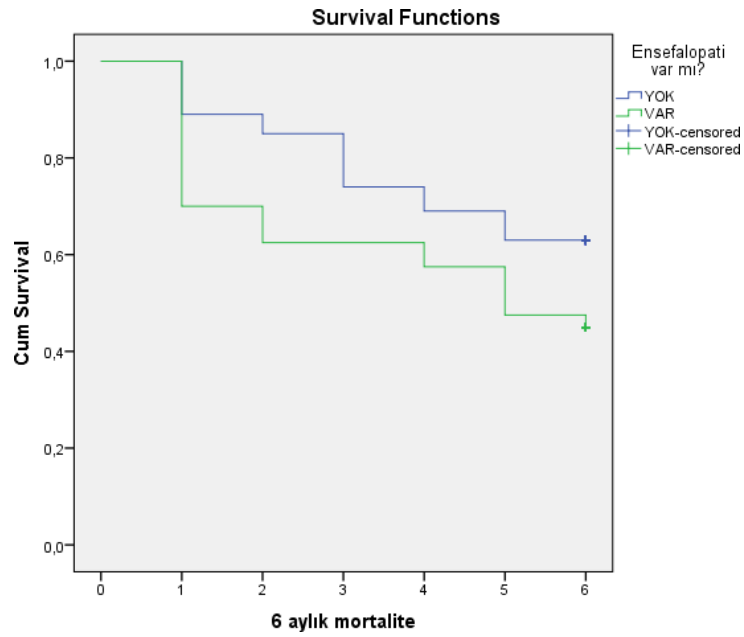
HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından HRS (hepatorenal sendrom), HES (hepatik ensefalopati), PVT (portal venöz trombüs), MVI (makro vasküler invazyon), Asit, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), SBP (spontan bakteriyel peritonit), tedavi alma durumu, Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD-Na skoru ve BCLC sınıflamasının etkileri incelendi.

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından HRS komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HRS komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 3,63 ay bulundu. HRS komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 4,71 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HRS komplikasyonunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,023$) (Şekil 6).



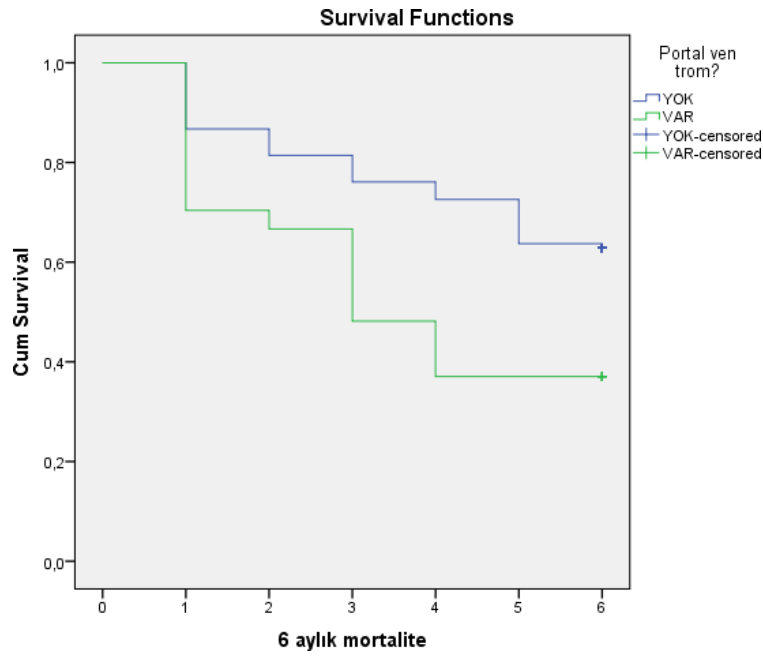
Şekil 6: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından HES (hepatik ensefalopati) komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HES komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 4vay bulundu. HES komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 4,8 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HES komplikasyonunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,033$) (Şekil 7).



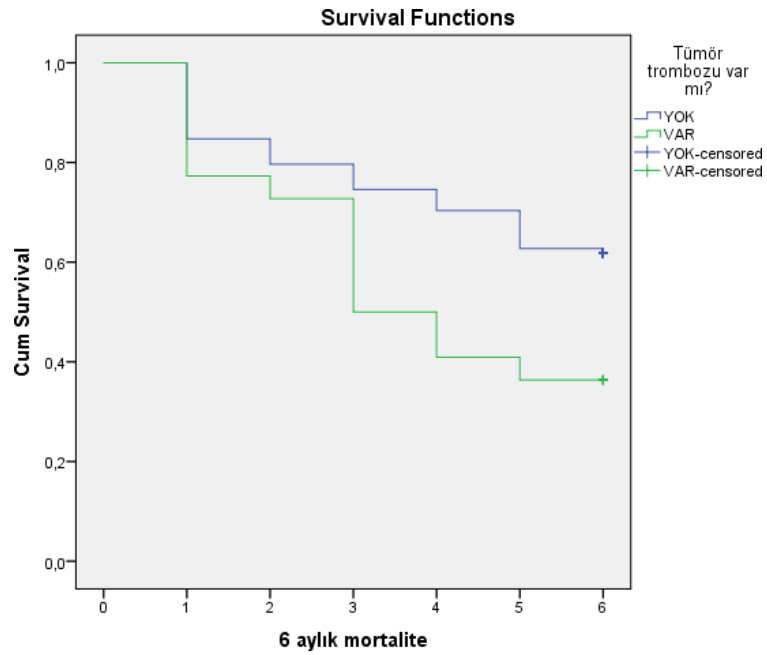
Şekil 7: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından PVT (portal venöz trombüs) komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. PVT komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 3,59 ay bulundu. PVT komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 4,8 ay olarak bulundu. HSK hastalarında PVT komplikasyonunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,001$) (Şekil 8).



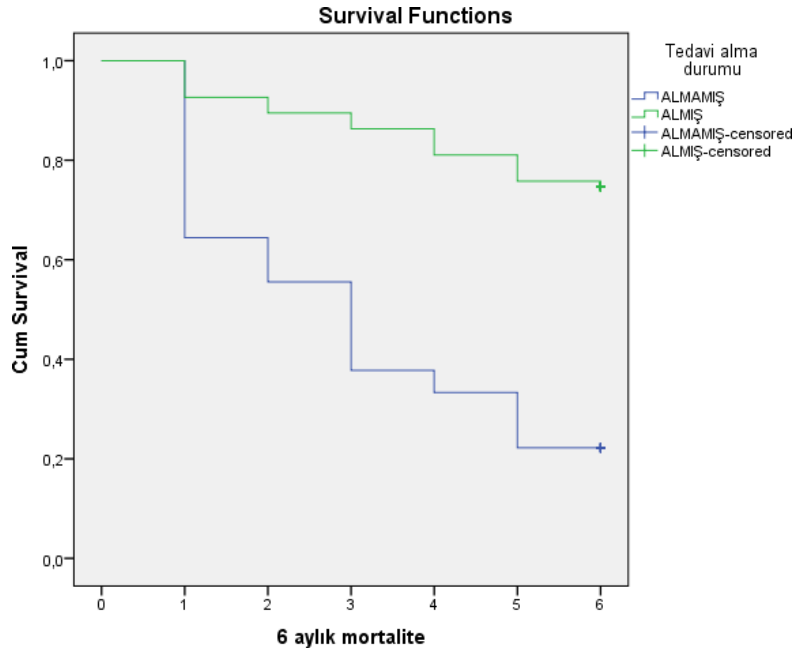
Şekil 8: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 6 aylık mortalite açısından MVI (makro vasküler invazyon) komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. MVI komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 3,77 ay bulundu. MVI komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 4,72 ay olarak bulundu. HSK hastalarında MVI komplikasyonunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,017$) (Şekil 9).



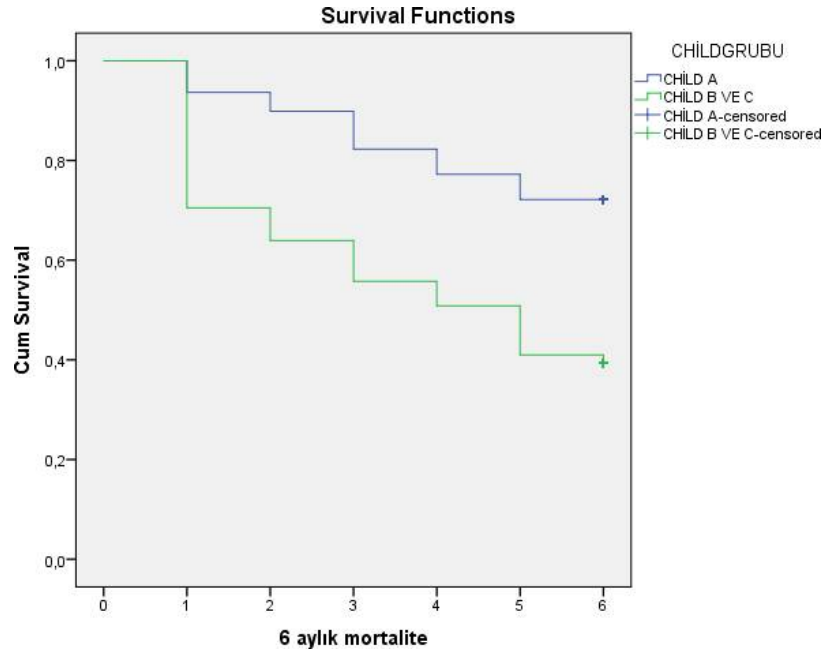
Şekil 9: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından tedavi alma durumunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Tedavi almayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 3,13 ay bulundu. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 5,25 ay olarak bulundu. Tedavi almamanın 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 10).



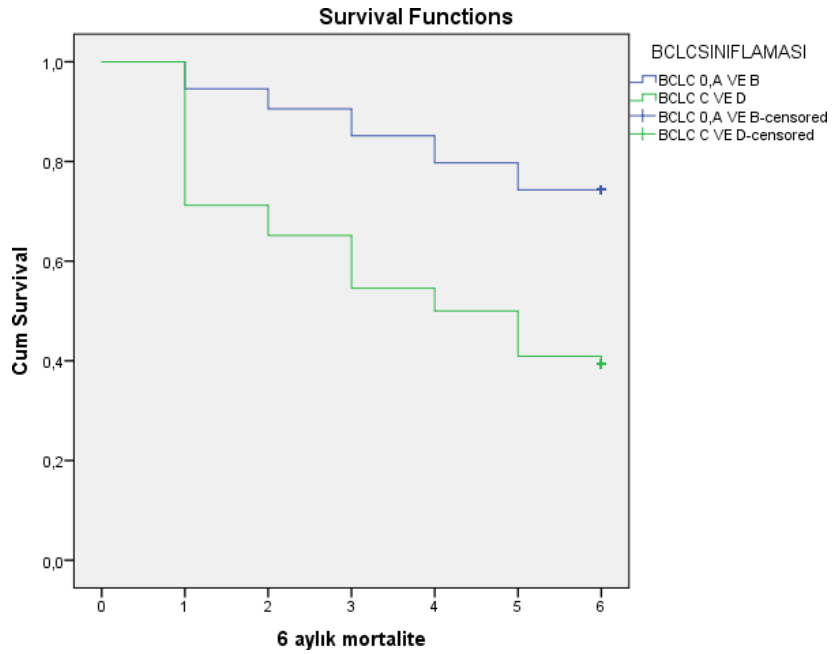
Şekil 10: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavi alımının sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 6 aylık mortalite açısından Child-Turcotte-Pugh skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Child-Turcotte-Pugh skoruna göre oluşturulan CHILD gruplarına göre iki gruba ayrılıp değerlendirildi. CHILD B ve CHILD C olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 3,82 ay bulundu CHILD A olan hastaların ortalama sağkalım süresi 5,15 ay olarak bulundu. İleri evre CHILD grubunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 11).



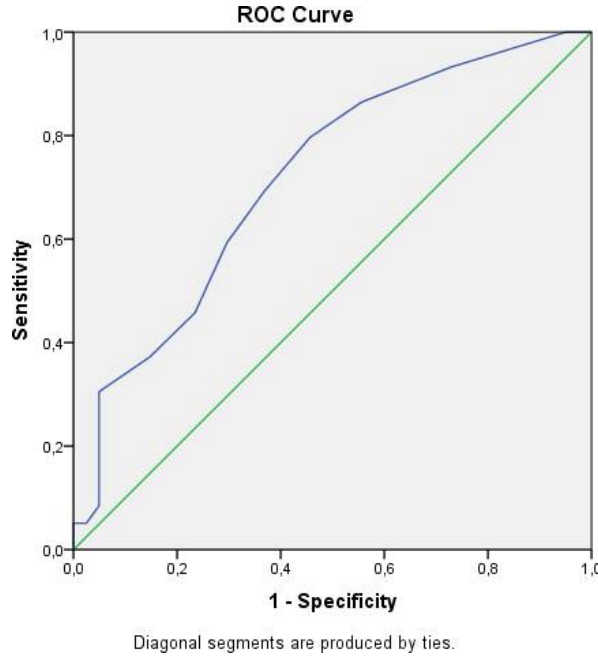
Şekil 11: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 6 aylık mortalite açısından BCLC skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. BCLC C ve D olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 3,81 ay bulundu BCLC 0, A ve B olan hastaların ortalama sağkalım süresi 5,24 ay olarak bulundu. İleri evre BCLC skorunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 12).

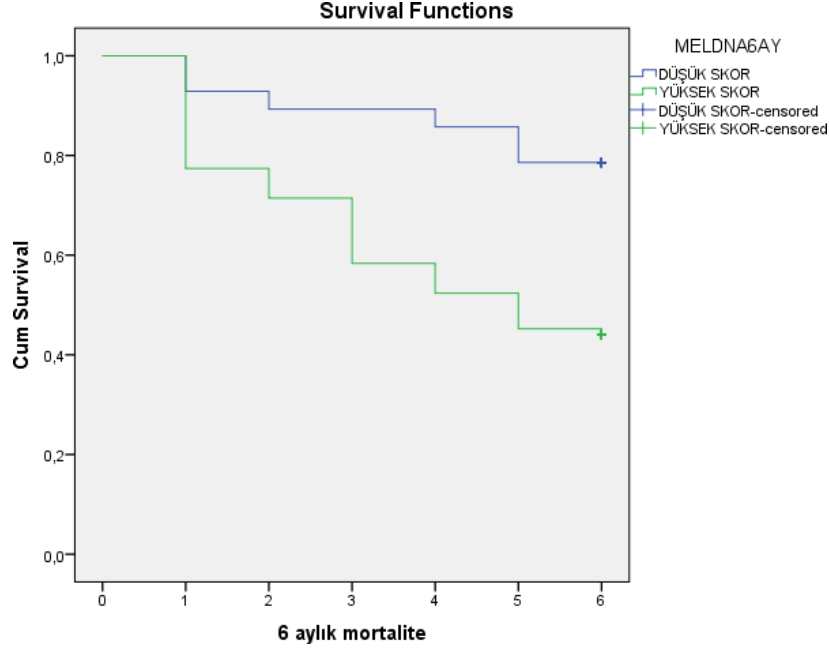


Şekil 12: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından MELD skorunun sağ kalım üzerine etkisini ölçmek amacı ile öncelikle ROC analizi uygulandı. ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC), MELD skorlama sistemi için 0,718 olarak saptandı (%95 CI, 0,634-0,803, $p<0,05$). En yüksek sensitivite ve spesifite baz alınarak MELD skoru 10 puan ve üzeri olan hastalar yüksek risk grubu olarak belirlendi (Şekil 13). Bu ortalama puana göre düşük ve yüksek MELD skorlarının mortaliteye etkisini ölçmek amacı ile Kaplan-Meier yöntemi uygulandı. Yüksek MELD skoru olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 4,04 ay bulundu. Düşük MELD skoru olan hastaların ortalama sağkalım süresi 5,35 ay olarak bulundu. İleri evre MELD skorunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 14).



Şekil 13: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun ROC eğrisi



Şekil 14: 6 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun sağkalım üzerine etkisi.

Kaplan-Meier yöntemi ile anlamlı çıkan parametreler Cox-regresyon analizi ile tek değişkenli olarak %95 güven aralığında değerlendirildi. HRS, HES, PVT, MVI varlığı ile CHİLD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi almama 6 aylık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,01$). Mortaliteyi HRS varlığı 1,97 kat, HES varlığı 1,70 kat, PVT varlığı 2,12 kat, MVI varlığı 1,96 kat, tedavi almamak 4,65 kat, yüksek CHİLD grubu 2,73 kat, yüksek BCLC skoru 3,01 kat ve yüksek MELD skoru 3,24 arttırmıştır.

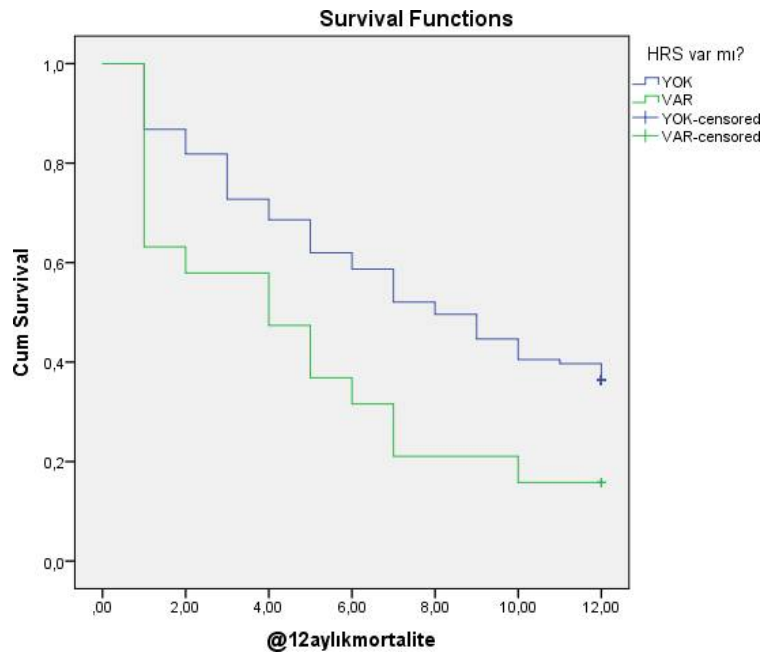
Bu parametreler çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde ise 6 aylık mortalite üzerinde tedavi almamak ve yüksek BCLC skorunun bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi.

HSK tanılı hastalarda 6 aylık mortalite açısından Asit, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), SBP (spontan bakteriyel peritonit) ve diğer ek hastalık varlığı açısından Kaplan-Meier ve Cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. HSK hastalarında bu komplikasyonların 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalım açısından etkisiz olduğu görüldü.

4.2.2. 12 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi

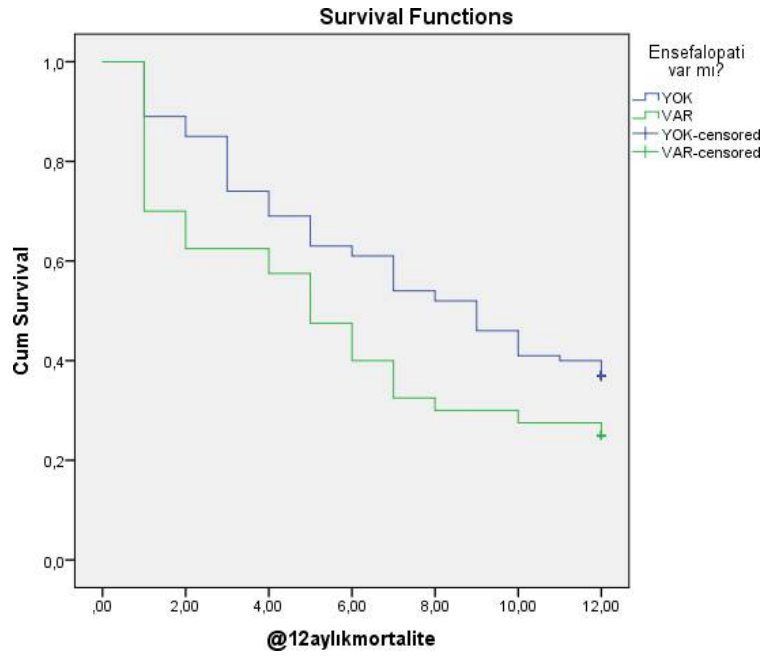
HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından HRS, HES, PVT, MVI, Asit, DM, HT, KAH, SBP, tedavi alma durumu, Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD-Na skoru ve BCLC sınıflamasının etkileri incelendi.

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından HRS komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HRS komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 4,89 ay bulundu. HRS komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 7,57 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HRS komplikasyonunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,012$) (Şekil 15).



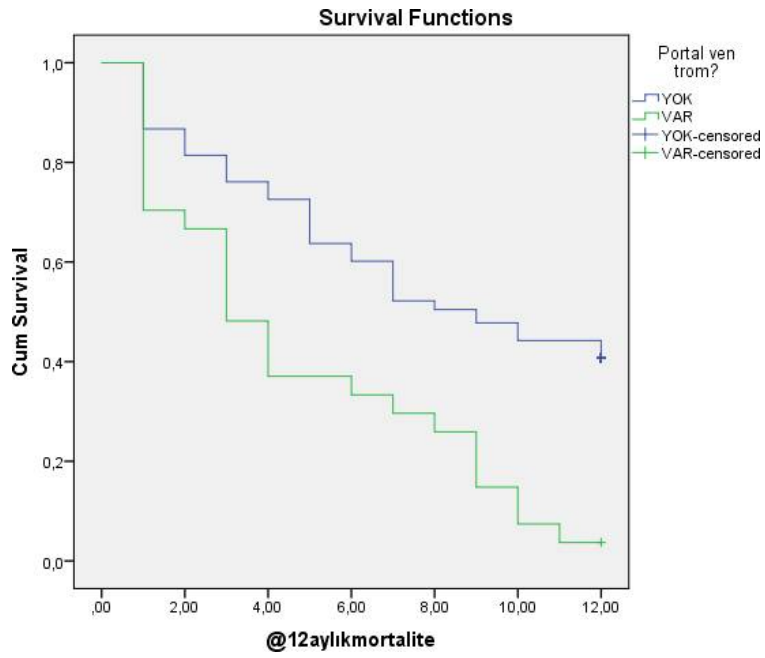
Şekil 15: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HES komplikasyonu olanların sağ kalım süresi ortalaması 5,87 ay bulundu. HES komplikasyonu olmayanların ortalama sağ kalım süresi 7,74 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HES komplikasyonunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağ kalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,047$) (Şekil 16).



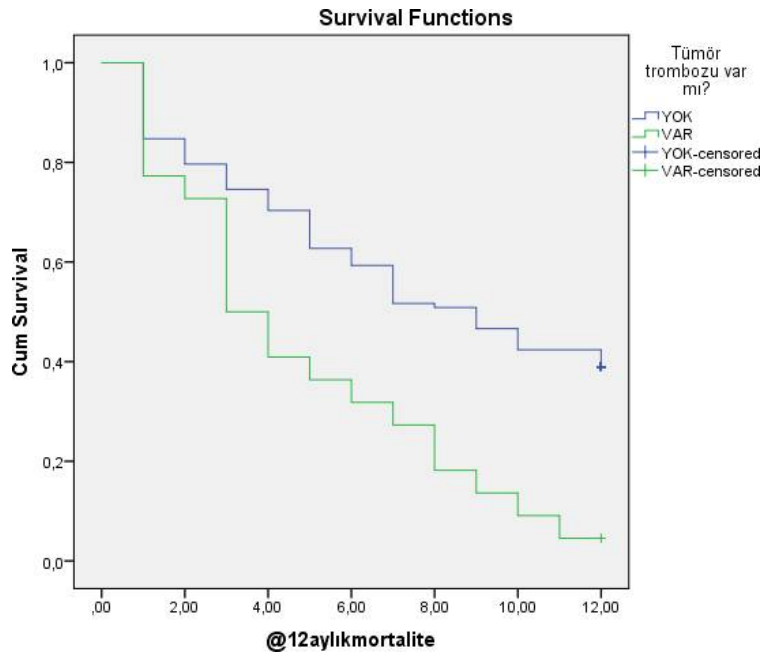
Şekil 16: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından PVT komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. PVT komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 4,74 ay bulundu. PVT komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 7,79 ay olarak bulundu. HSK hastalarında PVT komplikasyonunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,001$) (Şekil 17).



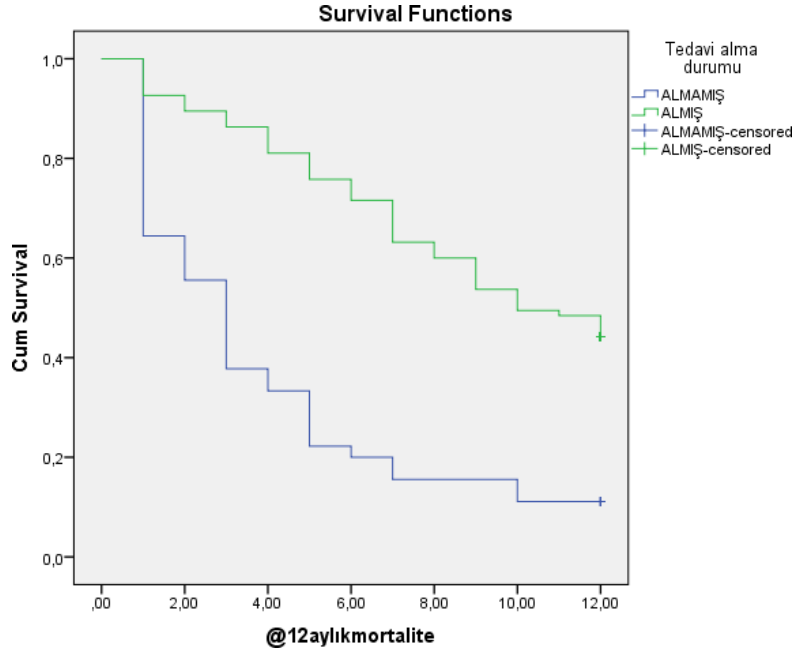
Şekil 17: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından MVI komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. MVI komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 4,81 ay bulundu. MVI komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 7,65 ay olarak bulundu. HSK hastalarında MVI komplikasyonunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,001$) (Şekil 18).



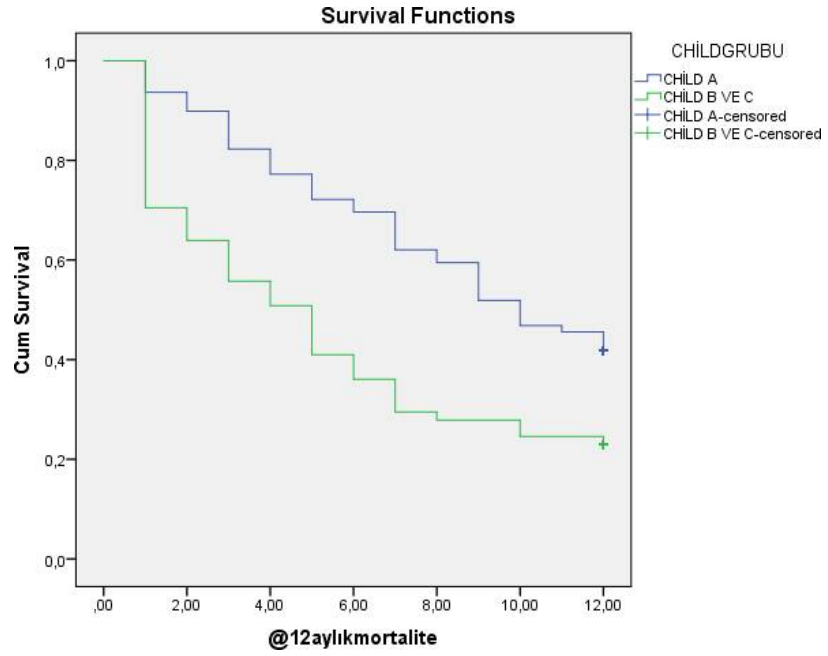
Şekil 18: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından tedavi alma durumunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Tedavi almayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 4,02 ay bulundu. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 8,71 ay olarak bulundu. Tedavi almamanın 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 19).



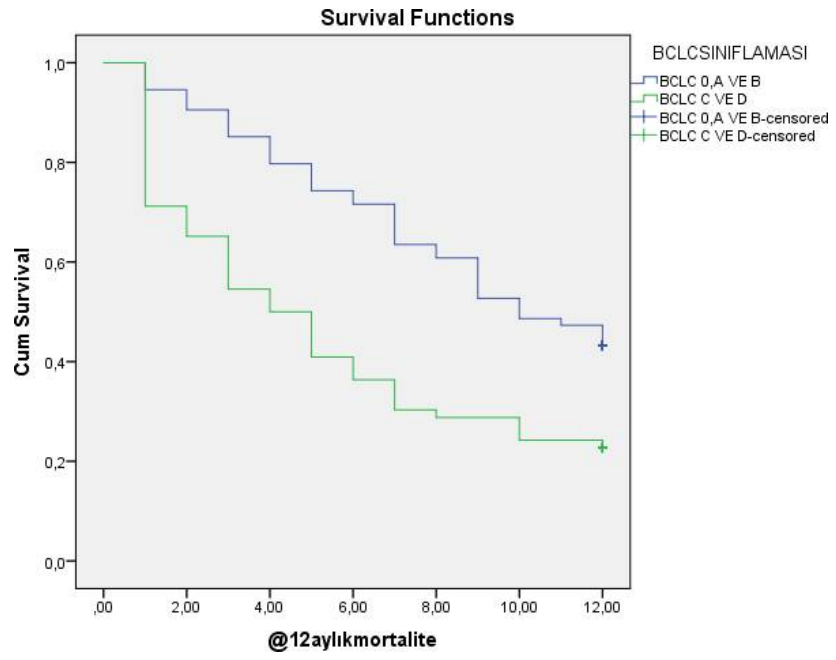
Şekil 19: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından Child-Turcotte-Pugh skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. CHILD B ve CHILD C olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 5,52 ay bulundu CHILD A olan hastaların ortalama sağkalım süresi 8,50 ay olarak bulundu. İleri evre CHILD grubunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 20).



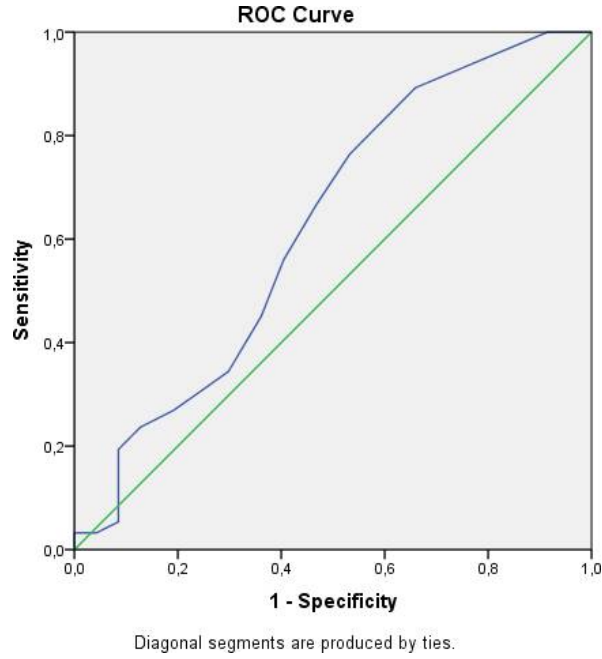
Şekil 20: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından BCLC skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. BCLC C ve D olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 5,54 ay bulundu BCLC 0, A ve B olan hastaların ortalama sağkalım süresi 8,68 ay olarak bulundu. İleri evre BCLC skorunun 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 21).

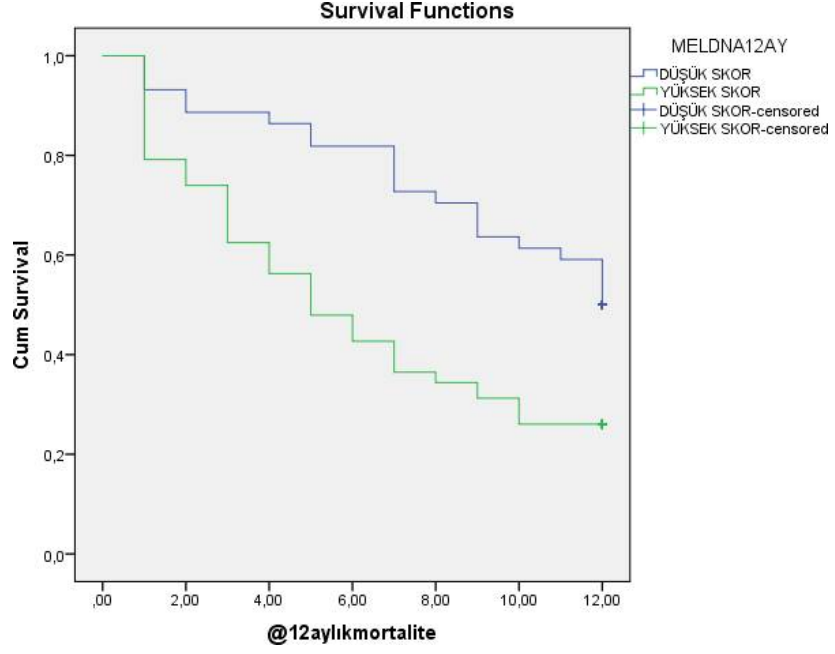


Şekil 21: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından MELD skorunun sağ kalım üzerine etkisini ölçmek amacı ile öncelikle ROC analizi uygulandı (Şekil 22). ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC), MELD skora sistem için 0,625 olarak saptandı (%95 CI, 0,521-0,729, $p<0,05$). En yüksek sensitivite ve spesifite baz alınarak MELD skoru 9 puan ve üzeri olan hastalar yüksek risk grubu olarak belirlendi. Bu ortalama puana göre düşük ve yüksek MELD skorlarının mortaliteye etkisini ölçmek amacı ile Kaplan-Meier yöntemi uygulandı. Yüksek MELD skoru olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 6,16 ay bulundu. Düşük MELD skoru olan hastaların ortalama sağkalım süresi 9,47 ay olarak bulundu. İleri evre MELD skorunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 23).



Şekil 22: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun ROC eğrisi



Şekil 23: 12 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorunun sağkalım üzerine etkisi

Kaplan-Meier yöntemi ile anlamlı çıkan parametreler Cox-regresyon analizi ile tek değişkenli olarak %95 güven aralığında değerlendirildi. HRS, HES, PVT, MVI varlığı ile CHİLD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi almama 12 aylık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Mortaliteyi HRS varlığı 1,91 kat, PVT varlığı 2,51 kat, MVI varlığı 2,34 kat, tedavi almamak 4,65 kat, yüksek CHİLD grubu 2,73 kat, yüksek BCLC skoru 3,01 kat ve yüksek MELD skoru 2,17 kat arttırmıştır.

Kaplan-Meier yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı çıkan HES varlığı 12 aylık mortalite üzerinde Cox-Regresyon analizi bağımsız değişken olarak bulunmadı ($p = 0,062$).

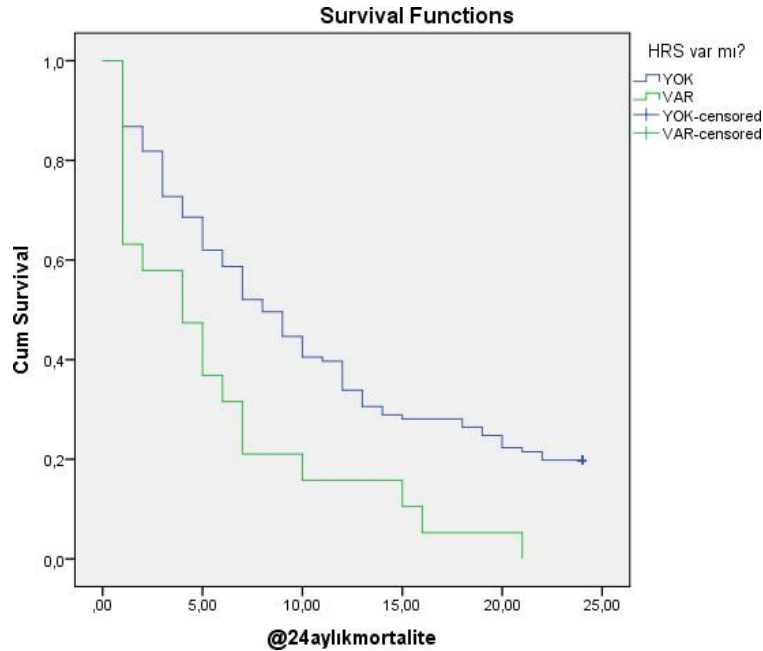
Bu parametreler çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde ise 12 aylık mortalite üzerinde PVT, tedavi almamak ve yüksek BCLC skorunun bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi.

HSK tanılı hastalarda 12 aylık mortalite açısından Asit, DM, HT, KAH, SBP ve diğer ek hastalık varlığı açısından Kaplan-Meier ve Cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. HSK hastalarında bu komplikasyonların 12 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalım açısından etkisiz olduğu görüldü.

4.2.3. 24 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi

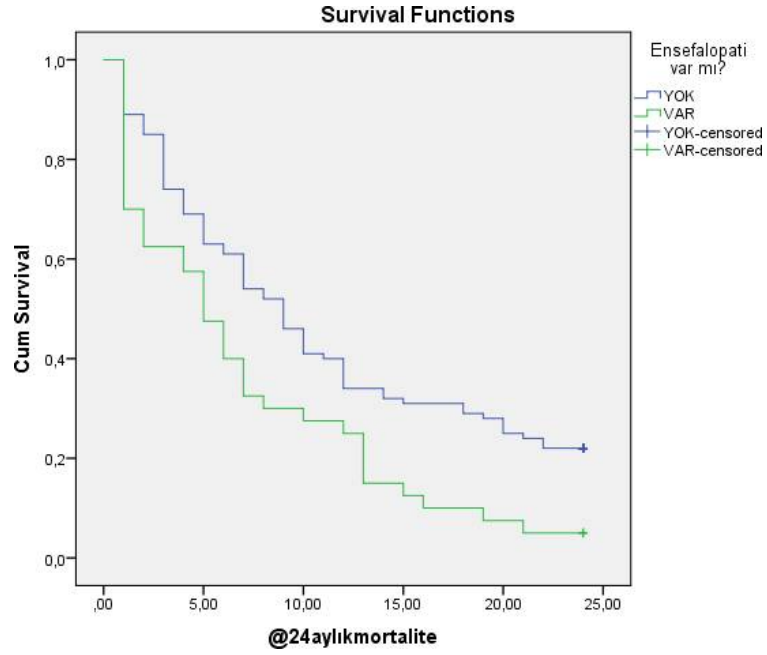
HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından HRS (hepatorenal sendrom), HES (hepatik ensefalopati), PVT (portal venöz trombüs), MVI (makro vasküler invazyon), Asit, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), SBP (spontan bakteriyel peritonit), tedavi alma durumu, Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD-Na skoru ve BCLC sınıflamasının etkileri incelendi.

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından HRS komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HRS komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,73 ay bulundu. HRS komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 10,69 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HRS komplikasyonunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 24).



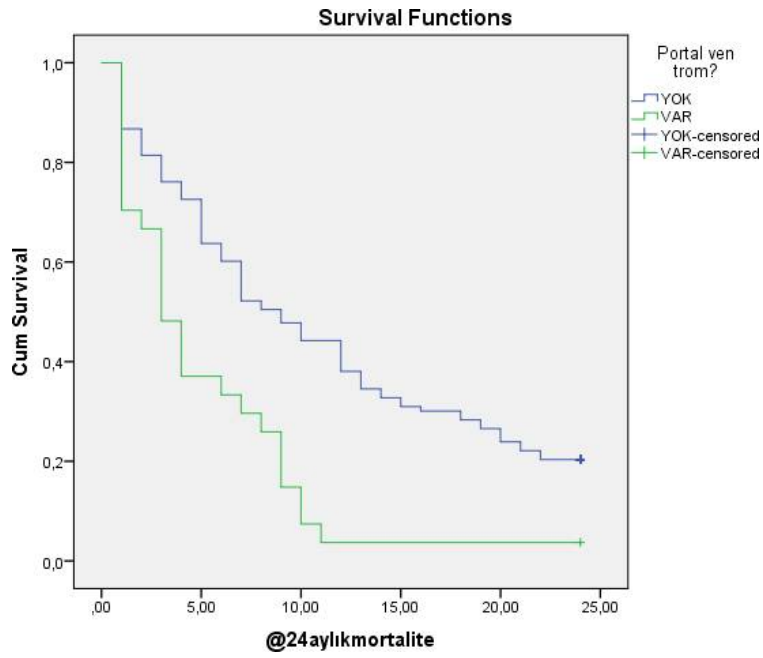
Şekil 24: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HES komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 7,15 ay bulundu. HES komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 11,17 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HES komplikasyonunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,004$) (Şekil 25).



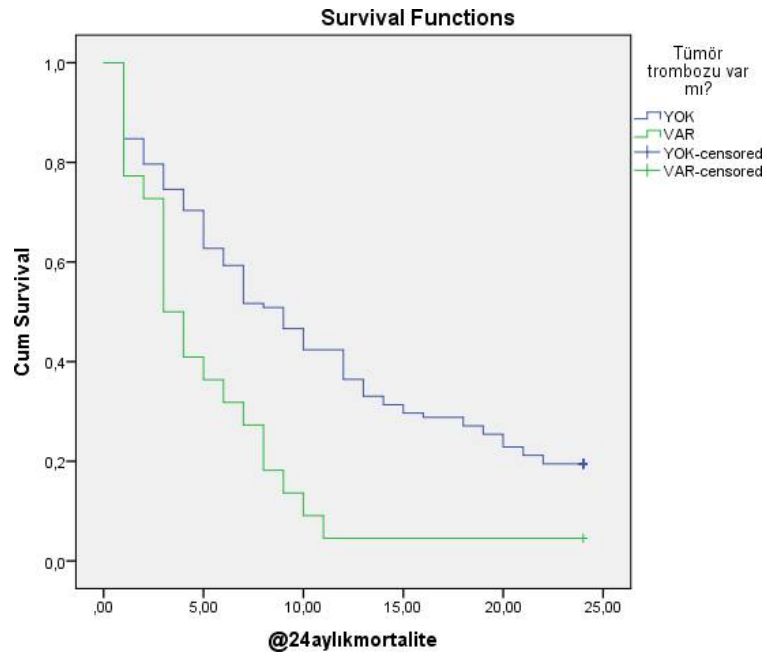
Şekil 25: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından PVT komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. PVT komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,18 ay bulundu. PVT komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 11,17 ay olarak bulundu. HSK hastalarında PVT komplikasyonunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,001$) (Şekil 26).



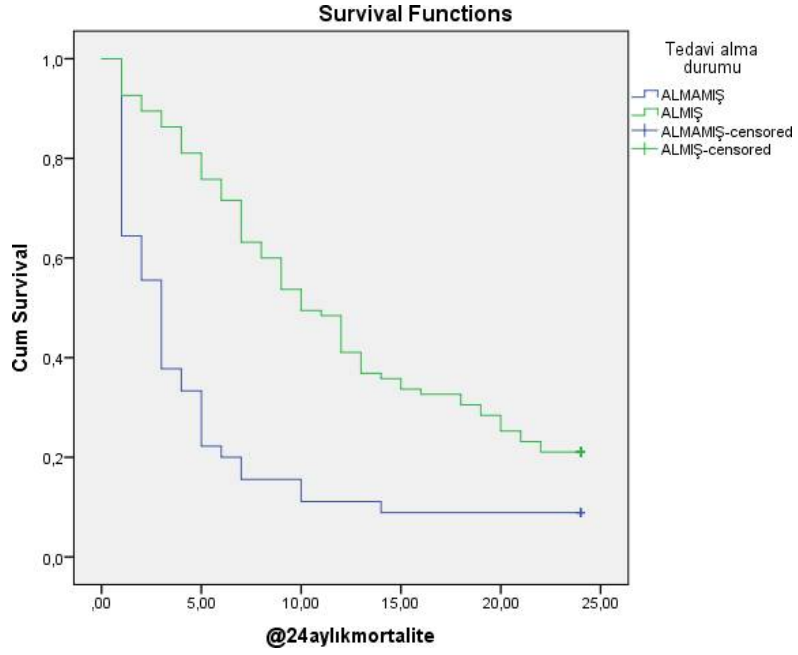
Şekil 26: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından MVI komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. MVI komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,36 ay bulundu. MVI komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 10,89 ay olarak bulundu. HSK hastalarında MVI komplikasyonunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,001$) (Şekil 27).



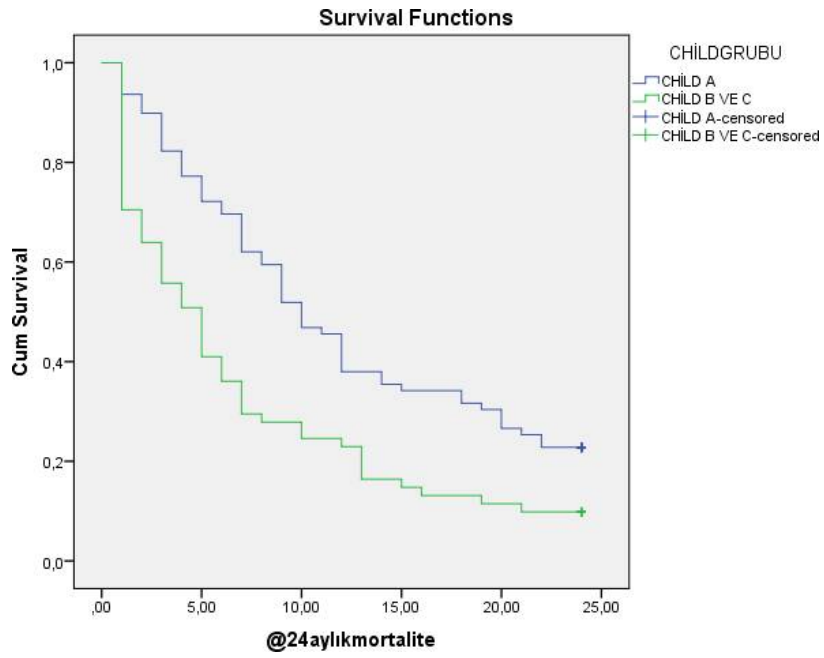
Şekil 27: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından tedavi alma durumunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Tedavi almayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 5,13 ay bulundu. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 12,33 ay olarak bulundu. Tedavi almamanın 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 28).



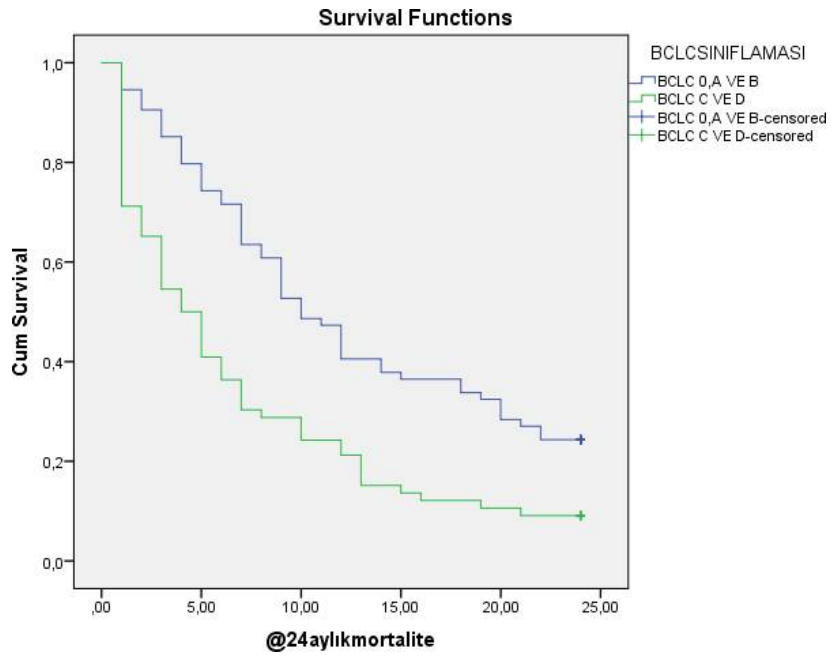
Şekil 28: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından Child-Turcotte-Pugh skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. CHILD B ve CHILD C olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 7,14 ay bulundu CHILD A olan hastaların ortalama sağkalım süresi 12,24 ay olarak bulundu. İleri evre CHILD grubunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 29).



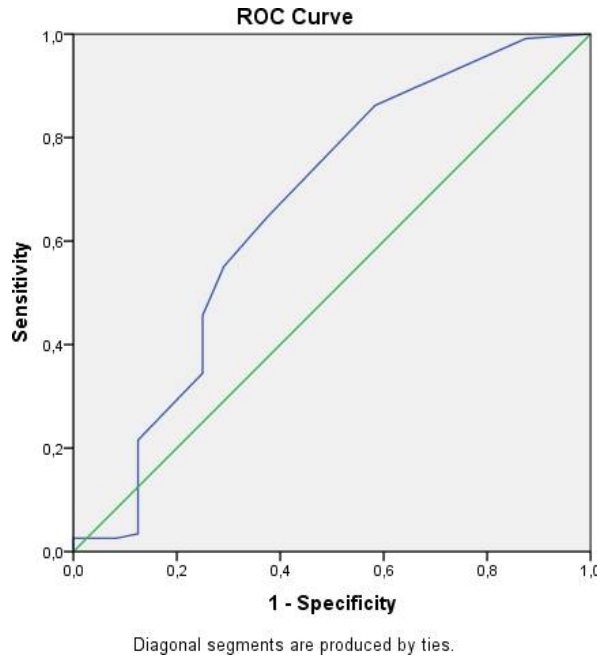
Şekil 29: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından BCLC skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. BCLC C ve D olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 7,04 ay bulundu BCLC 0, A ve B olan hastaların ortalama sağkalım süresi 12,67 ay olarak bulundu. İleri evre BCLC skorunun 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 30).

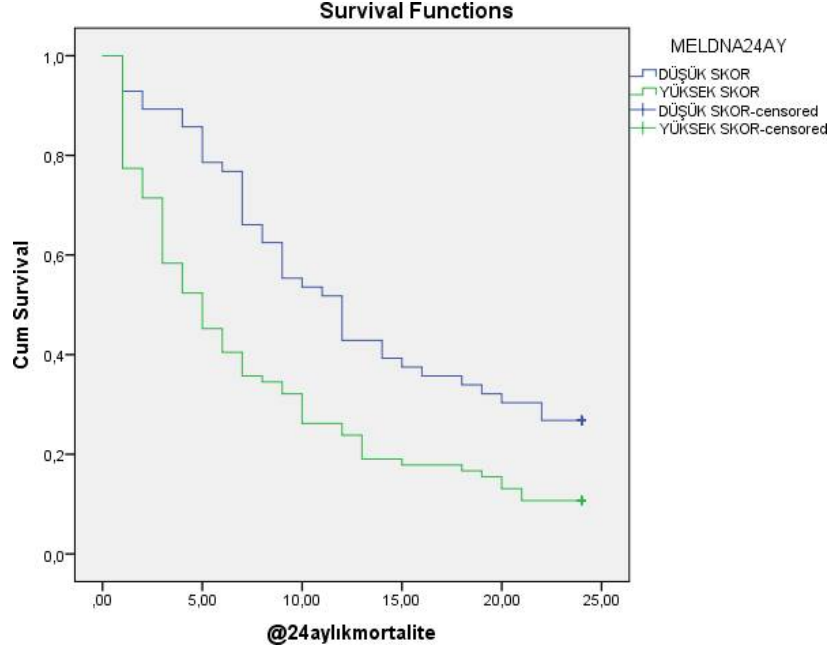


Şekil 30: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC sınıflamasının sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından MELD skorunun sağ kalım üzerine etkisini ölçmek amacı ile öncelikle ROC analizi uygulandı (Şekil 31). ROC eğrisinde eğri altında kalan alan (AUC), MELD skorlama sistemi için 0,661 olarak saptandı (%95 CI, 0,524-0,798, $p<0,05$). En yüksek sensitivite ve spesifite baz alınarak MELD skoru 10 puan ve üzeri olan hastalar yüksek risk grubu olarak belirlendi. Bu ortalama puana göre düşük ve yüksek MELD skorlarının mortaliteye etkisini ölçmek amacı ile Kaplan-Meier yöntemi uygulandı. Yüksek MELD skoru olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 7,92 ay bulundu. Düşük MELD skoru olan hastaların ortalama sağkalım süresi 13,16 ay olarak bulundu. İleri evre MELD skorunun 6 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 32).



Şekil 31: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorlamasının ROC eğrisi



Şekil 32: 24 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MELD skorlamasının sağkalıma etkisi

Kaplan-Meier yöntemi ile anlamlı çıkan parametreler Cox-regresyon analizi ile tek değişkenli olarak %95 güven aralığında değerlendirildi. HRS, HES, PVT, MVI varlığı ile CHİLD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi almama 24 aylık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Mortaliteyi HRS varlığı 2,04 kat, HES varlığı 1,72 kat, PVT varlığı 2,31 kat, MVI varlığı 2,15 kat, tedavi almamak 2,57 kat, yüksek CHİLD grubu 1,85 kat, yüksek BCLC skoru 1,98 kat, yüksek MELD skoru 1,89 kat arttırmıştır.

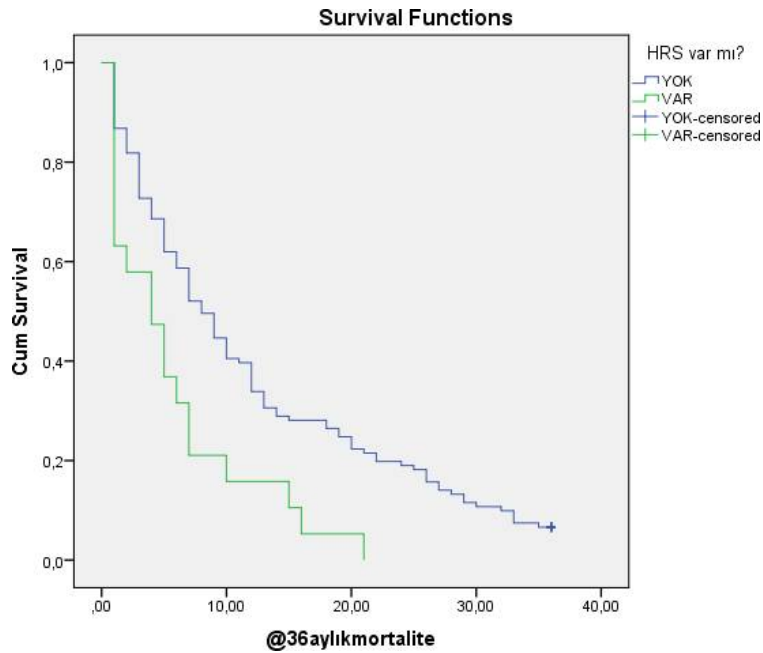
Bu parametreler çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde ise 24 aylık mortalite üzerinde PVT, tedavi almamak, yüksek MELD skoru ve HES'in bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi.

HSK tanılı hastalarda 24 aylık mortalite açısından Asit, DM, HT, KAH, SBP ve diğer ek hastalık varlığı açısından Kaplan-Meier ve Cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. HSK hastalarında bu komplikasyonların 24 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalım açısından etkisiz olduğu görüldü.

4.2.4. 36 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi

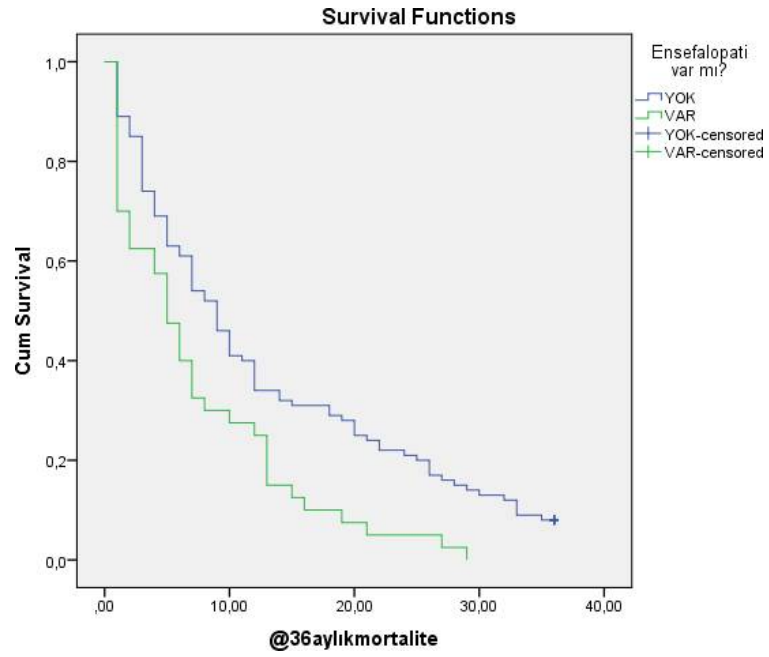
HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından HRS (hepatorenal sendrom), HES (hepatik ensefalopati), PVT (portal venöz trombüs), MVI (makro vasküler invazyon), Asit, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), SBP (spontan bakteriyel peritonit), tedavi alma durumu, Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD-Na skoru ve BCLC sınıflamasının etkileri incelendi.

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından HRS komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HRS komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,73 ay bulundu. HRS komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 12,14 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HRS komplikasyonunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 33).



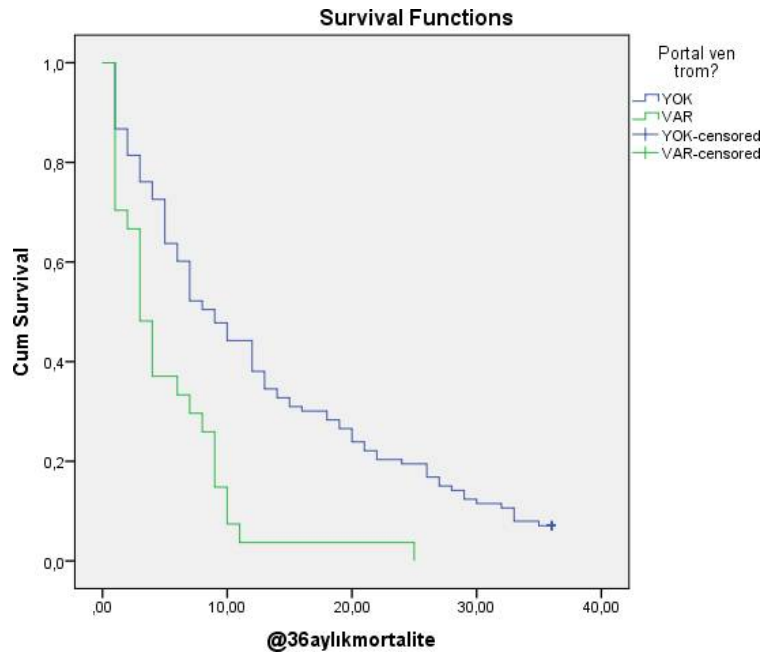
Şekil 33: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HES komplikasyonu olanların sağ kalım süresi ortalaması 7,35 ay bulundu. HES komplikasyonu olmayanların ortalama sağ kalım süresi 12,84 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HES komplikasyonunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağ kalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 34).



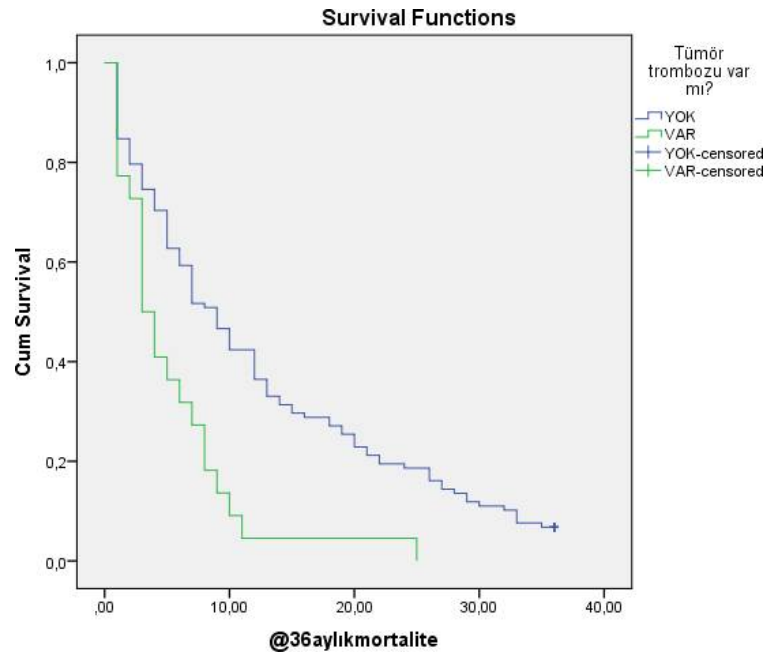
Şekil 34: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından PVT komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. PVT komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,22 ay bulundu. PVT komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 12,71 ay olarak bulundu. HSK hastalarında PVT komplikasyonunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 35).



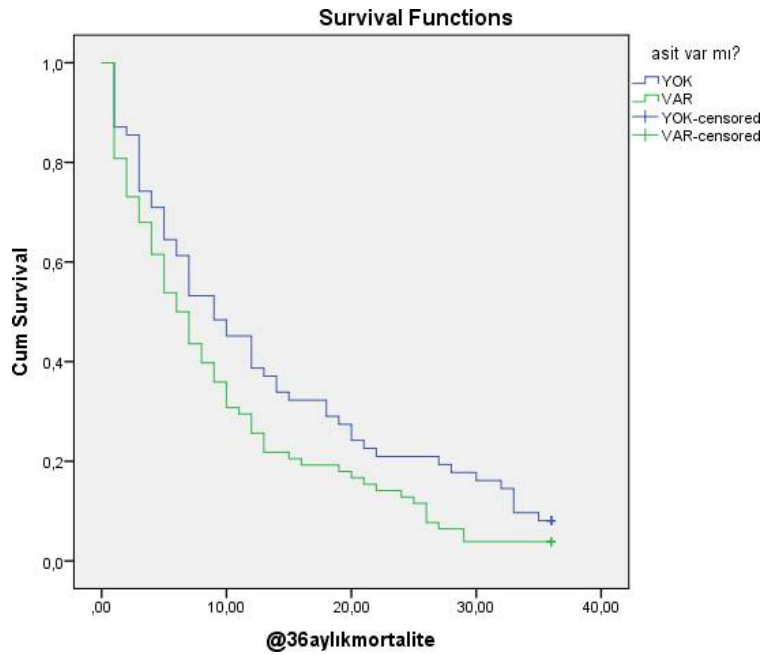
Şekil 35: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından MVI komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. MVI komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,40 ay bulundu. MVI komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 12,36 ay olarak bulundu. HSK hastalarında MVI komplikasyonunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 36).



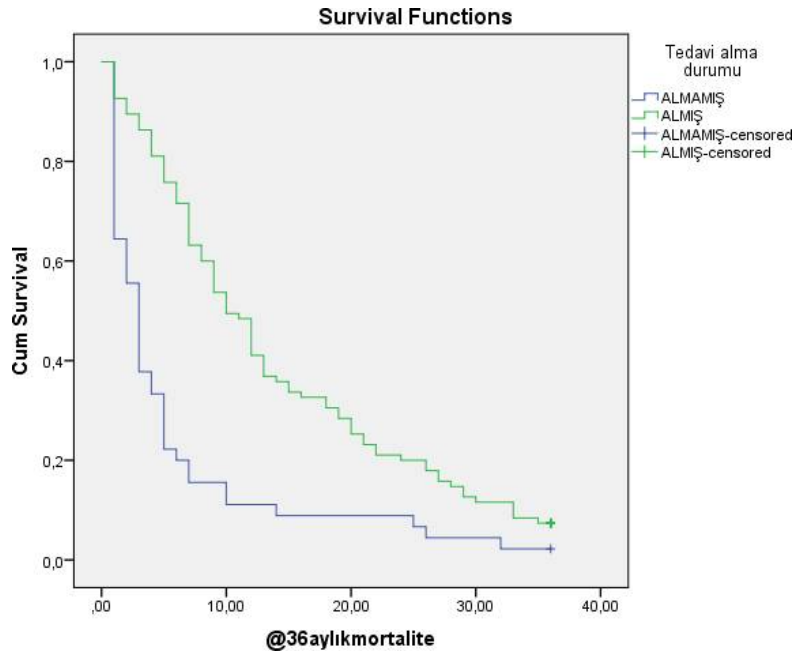
Şekil 36: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından asit komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Asit komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 9,46 ay bulundu. Asit komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 13,32 ay olarak bulundu. HSK hastalarında asit komplikasyonunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,042$) (Şekil 37).



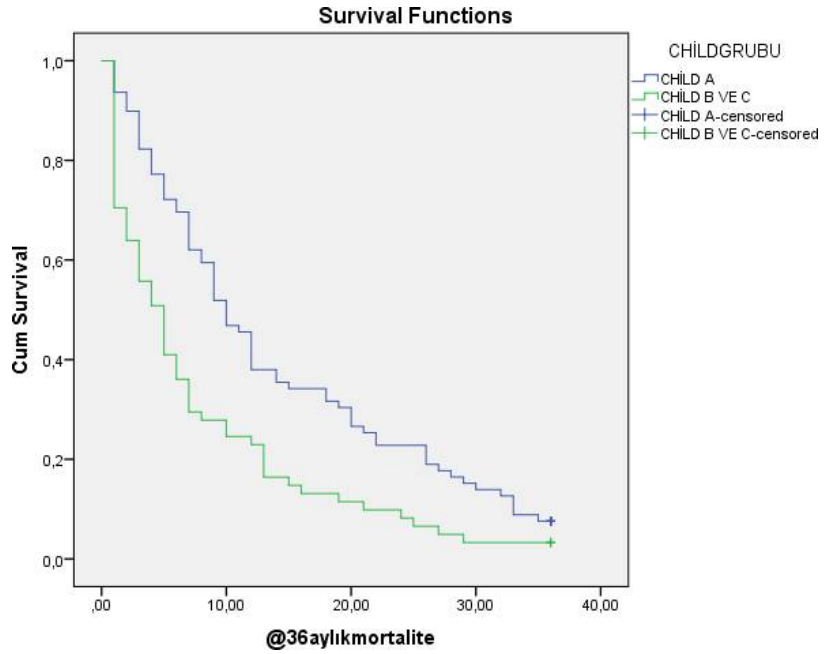
Şekil 37: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında asit komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından tedavi alma durumunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Tedavi almayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 5,64 ay bulundu. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 13,93 ay olarak bulundu. Tedavi almamanın 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 38).



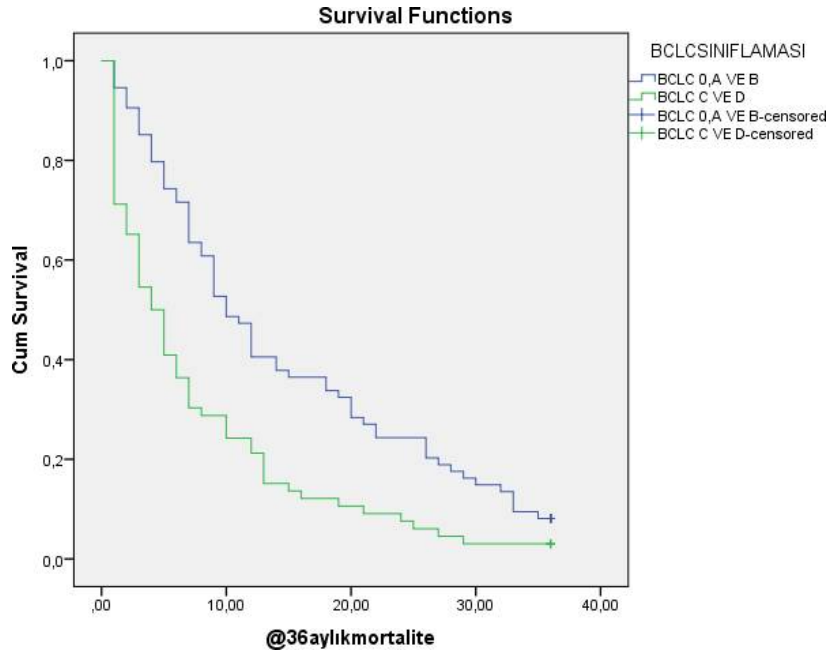
Şekil 38: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 36 aylık mortalite açısından Child-Turcotte-Pugh skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. CHILD B ve CHILD C olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 7,67 ay bulundu CHILD A olan hastaların ortalama sağkalım süresi 14,03 ay olarak bulundu. İleri evre CHILD grubunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 39).



Şekil 39: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından BCLC skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. BCLC C ve D olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 7,54 ay bulundu BCLC 0, A ve B olan hastaların ortalama sağkalım süresi 14,59 ay olarak bulundu. İleri evre BCLC skorunun 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 40).



Şekil 40: 36 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC sınıflamasının sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 36 aylık mortalite açısından MELD skorunun sağ kalım üzerine etkisini ölçmek amacı ile öncelikle ROC analizi uygulandı. $P=0,98$ olması üzerine test sonucu anlamsız kabul edildi ve survival testler uygulanmadı.

Kaplan-Meier yöntemi ile anlamlı çıkan parametreler Cox-regresyon analizi ile tek değişkenli olarak %95 güven aralığında değerlendirildi. HRS, HES, PVT, MVI varlığı ile CHİLD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi almama 36 aylık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mortaliteyi HRS varlığı 2,04 kat, HES varlığı 1,77 kat, PVT varlığı 2,41 kat, MVI varlığı 2,26 kat, tedavi almamak 2,46 kat, yüksek CHİLD grubu 1,80 kat ve yüksek BCLC skoru 1,92 kat arttırmıştır.

Kaplan-Meier yöntemi ile istatistiksel olarak anlamlı çıkan asit varlığı 36 aylık mortalite üzerinde Cox-Regresyon analizinde bağımsız değişken olarak bulunmadı ($p=0,062$).

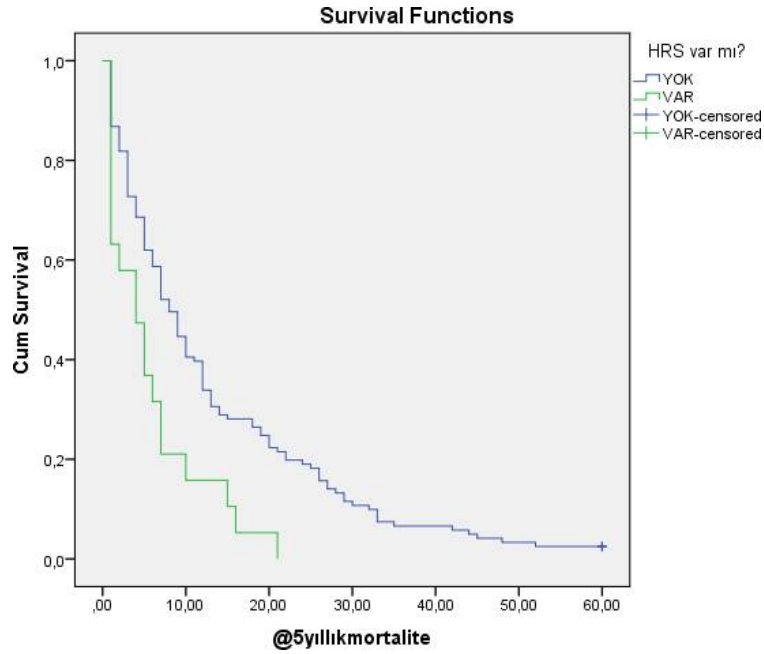
Bu parametreler çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde ise 36 aylık mortalite üzerinde PVT, tedavi almamak ve yüksek BCLC skorunun bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi.

HSK tanıli hastalarda 36 aylık mortalite açısından DM, HT, KAH, SBP ve diğer ek hastalık varlığı açısından Kaplan-Meier ve Cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. HSK hastalarında bu komplikasyonların 36 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalım açısından etkisiz olduğu görüldü.

4.2.4. 60 aylık sağkalımın risk faktörleri ile ilişkisi

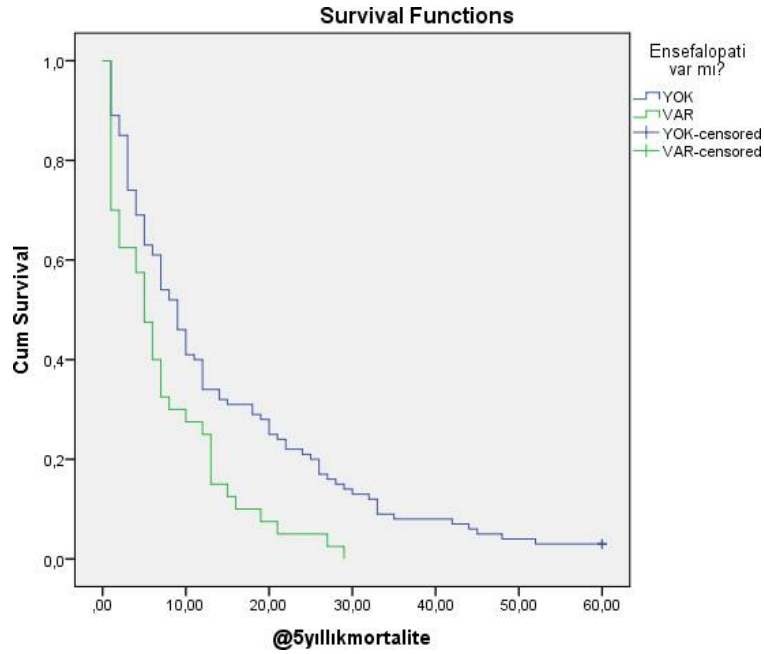
HSK tanıli hastalarda 60 aylık mortalite açısından HRS (hepatorenal sendrom), HES (hepatik ensefalopati), PVT (portal venöz trombüs), MVI (makro vasküler invazyon), Asit, DM (diabetes mellitus), HT (hipertansiyon), KAH (koroner arter hastalığı), SBP (spontan bakteriyel peritonit), tedavi alma durumu, Child-Turcotte-Pugh skoru, MELD-Na skoru ve BCLC sınıflamasının etkileri incelendi.

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından HRS komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HRS komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,73 ay bulundu. HRS komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 13,15 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HRS komplikasyonunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 41).



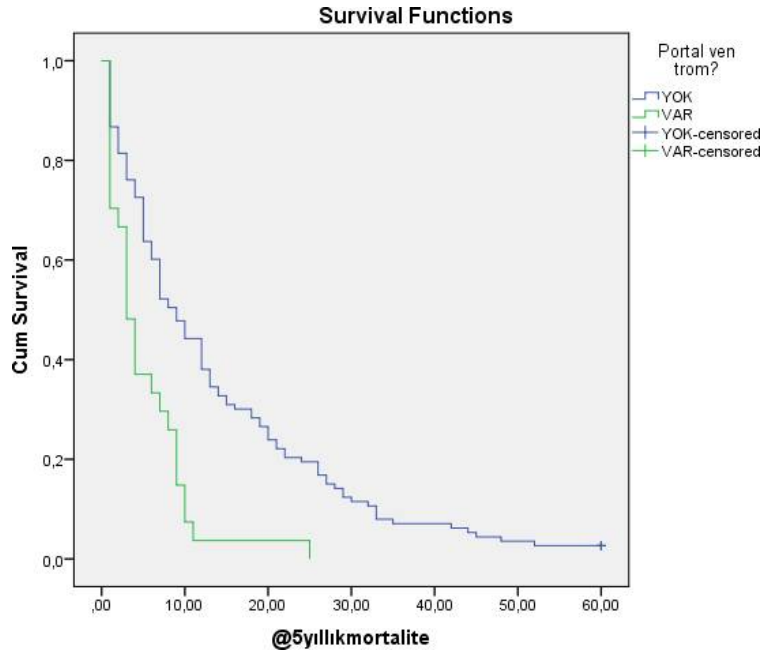
Şekil 41:60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HRS komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından HES komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. HES komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 7,35 ay bulundu. HES komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 14,07 ay olarak bulundu. HSK hastalarında HES komplikasyonunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 42).



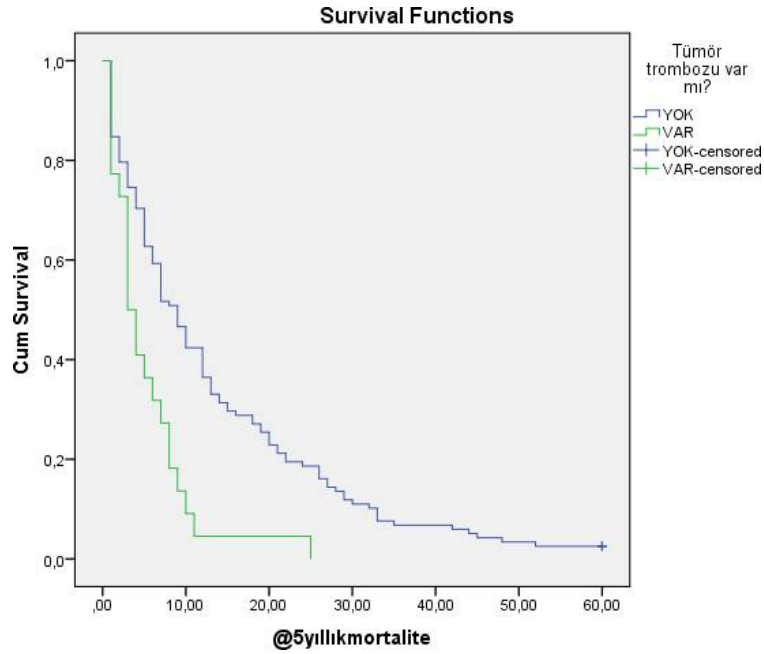
Şekil 42: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında HES komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından PVT komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. PVT komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,22 ay bulundu. PVT komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 13,80 ay olarak bulundu. HSK hastalarında PVT komplikasyonunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 43).



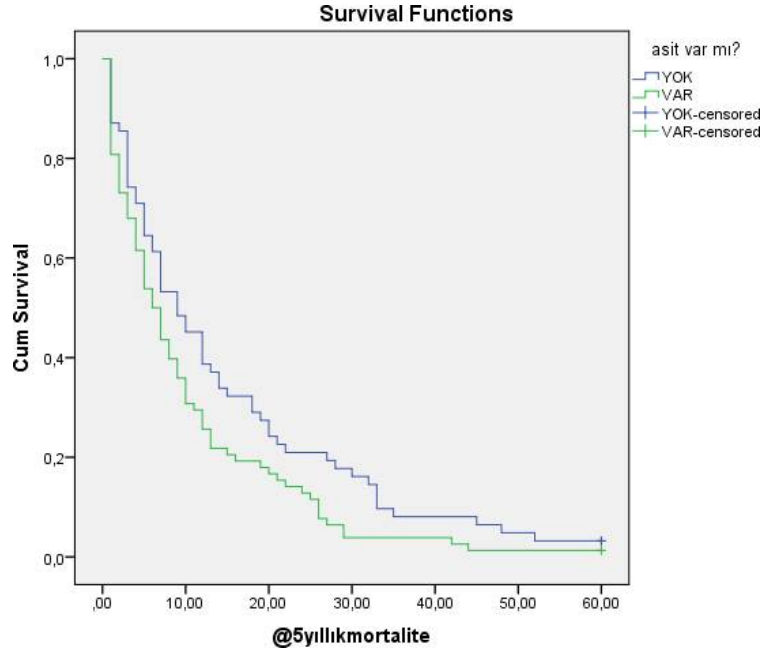
Şekil 43: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında PVT komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından MVI komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. MVI komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 5,40 ay bulundu. MVI komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 13,40 ay olarak bulundu. HSK hastalarında MVI komplikasyonunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,002$) (Şekil 44).



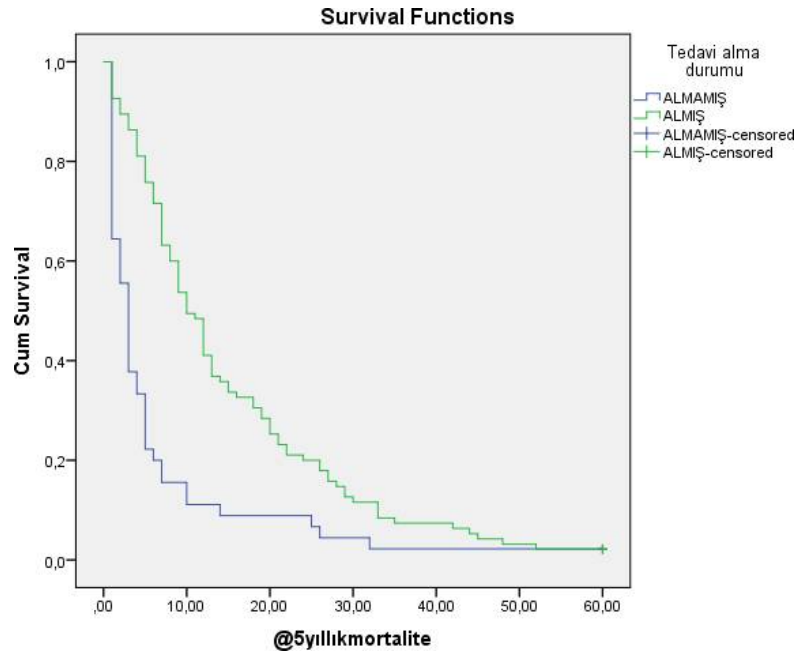
Şekil 44: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında MVI komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 60 aylık mortalite açısından asit komplikasyonunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Asit komplikasyonu olanların sağkalım süresi ortalaması 10,12 ay bulundu. Asit komplikasyonu olmayanların ortalama sağkalım süresi 14,69 ay olarak bulundu. HSK hastalarında asit komplikasyonunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p=0,033$) (Şekil 45).



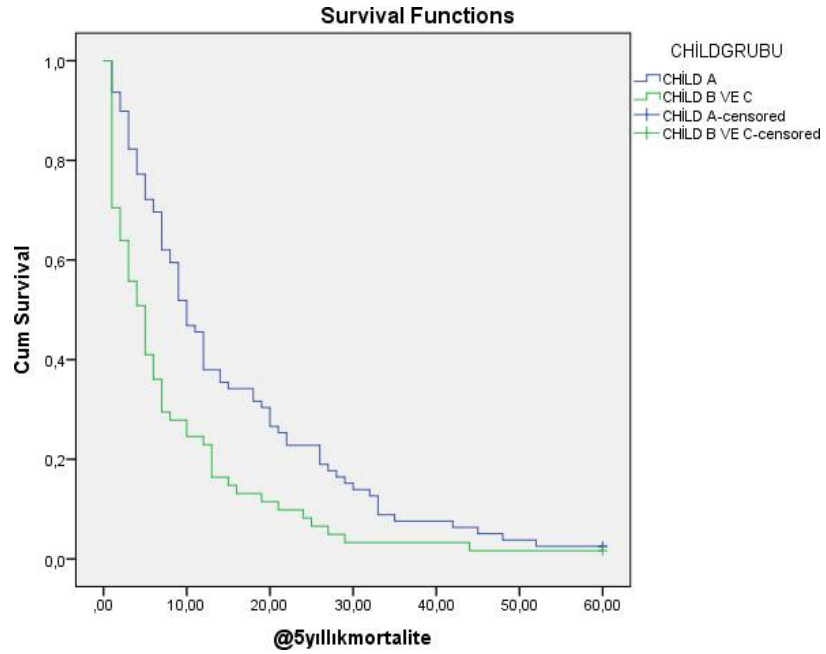
Şekil 45: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında asit komplikasyonunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından tedavi alma durumunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. Tedavi almayan hastaların sağkalım süresi ortalaması 6,17 ay bulundu. Tedavi alan hastaların ortalama sağkalım süresi 14,97 ay olarak bulundu. Tedavi almamanın 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 46).



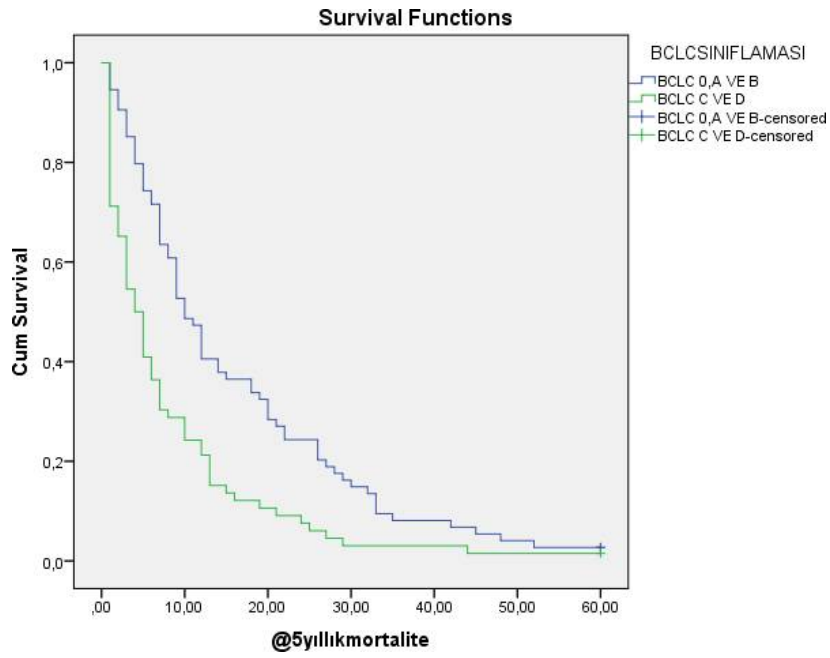
Şekil 46: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında tedavinin sağkalım üzerine etkisi

HSK tanıli hastalarda 60 aylık mortalite açısından Child-Turcotte-Pugh skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. CHILD B ve CHILD C olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 8,21 ay bulundu CHILD A olan hastaların ortalama sağkalım süresi 15,19 ay olarak bulundu. İleri evre CHILD grubunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 47).



Şekil 47: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında CHILD grubunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından BCLC skorunun sağ kalım üzerine etkisi Kaplan-Meier yöntemi ile incelendi. BCLC C ve D olan hastaların sağkalım süresi ortalaması 8,03 ay bulundu BCLC 0, A ve B olan hastaların ortalama sağkalım süresi 15,82 ay olarak bulundu. İleri evre BCLC skorunun 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalımı önemli düzeyde azalttığı görüldü ($p<0,01$) (Şekil 48).



Şekil 48: 60 aylık mortalitesi incelenen HSK hastalarında BCLC skorunun sağkalım üzerine etkisi

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından MELD skorunun sağ kalım üzerine etkisini ölçmek amacı ile öncelikle ROC analizi uygulandı. $P=0,55$ olması üzerine test sonucu anlamsız kabul edildi ve survival testler uygulanmadı.

Kaplan-Meier yöntemi ile anlamlı çıkan parametreler Cox-regresyon analizi ile tek değişkenli olarak %95 güven aralığında değerlendirildi. HRS, HES, PVT, MVI varlığı ile CHİLD grubu, BCLC skorlaması ve tedavi almama 36 aylık mortalite üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Mortaliteyi HRS varlığı 2,04 kat, HES varlığı 1,77 kat, PVT varlığı 2,41 kat, MVI varlığı 2,26 kat, asit varlığı 1,42 kat, tedavi almamak 2,31 kat, yüksek CHİLD grubu 1,76 kat ve yüksek BCLC skoru 1,87 kat arttırmıştır.

Bu parametreler çok değişkenli olarak değerlendirildiğinde ise 36 aylık mortalite üzerinde PVT, tedavi almamak ve yüksek BCLC skorunun bağımsız değişkenler olduğu tespit edildi.

HSK tanılı hastalarda 60 aylık mortalite açısından DM, HT, KAH, SBP ve diğer ek hastalık varlığı açısından Kaplan-Meier ve Cox-regresyon analizi ile değerlendirildi. HSK hastalarında bu komplikasyonların 60 aylık mortalite üzerine etkisi incelendiğinde sağkalım açısından etkisiz olduğu görüldü.

5. TARTIŞMA

HSK, karaciğerin hepatosit kökenli primer malign tümörüdür. Karaciğerin primer kanserlerinin %91'ini ve tüm kanser türlerinin %5'ini oluşturur. 2020 yılında, HSK dünya genelinde en sık tanı koyulan altıncı kanser türü olmuş ve kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada yer almıştır. Çoğu bölgede, HSK'nın insidans ve mortalite oranları kadınlara kıyasla erkekler arasında 2-3 kat daha yüksektir (127). Bizim yaptığımız çalışmaya dahil edilen 114 hasta (%81,4) erkek, 26 hasta (%18,6) kadın cinsiyetteydi.

HSK'nın hem oluşmasında hem de prognozunda etkili olan çeşitli risk faktörleri mevcuttur. Bunlara örnek olarak HBV, HCV, alkolik karaciğer hastalığı, NASH, siroz gösterilebilir (12). Bizim yaptığımız çalışmaya bakıldığında hastalığın etyolojisi açısından bakıldığında 74 hastada (%52,9) Hepatit B, 25 hastada (%17,9) kriptojenik karaciğer sirozu, 12 hastada (%8,6) Hepatit C, 1 hastada (%0,7) alkolik karaciğer sirozu,

1 hastada (%0,7) Otoimmün Hepatit, 1 hastada (%0,7) NASH mevcuttu ve 26 hastanın (%18,6) etyolojisine ait bilgiler elde edilemedi.

Bu çalışmamızda sirotik zeminde gelişen HSK'sı mevcut olan 140 adet hastanın diyabetis mellitus, hipertansiyon, koroner arter hastalığı, diğer komorbititeler, hepatik ensefalopati, hepato-renal sendrom, asit varlığı, spontan bakteriyel peritonit, portal venöz tromboz, makro vasküler invazyon varlığı ve bunların 6,12,24,36 ve 60 aylık mortalite ile olan ilişkilerini retrospektif olarak inceledik.

Attali ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hepatoselüler karsinom (HSK) bulunan sirotik hastalardaki prognostik faktörler değerlendirilmiş ve hepatik ensefalopatiye sahip olan hastaların sağkalım süresinin, hepatik ensefalopati olmayanlara göre anlamlı derecede daha kısa olduğu bildirilmiştir (128). Yonayema ve arkadaşlarının yaptığı bir diğer çalışmada ise HSK olan ve olmayan hepatik ensefalopatili sirotik hastalarda prognostik indeks değerlendirilmiş HSK mevcudiyetinin prognozu önemli ölçüde azalttığı kaydedilmiştir (129). Bizim çalışmamızda ise sirotik HSK'lı hastalarda 6,12,24,36 ve 60 aylık sağ kalım açısından HES ile ilişkisi incelenmiş yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları baktığımız tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir($p<0,05$). Yine bu hastalar Cox-regresyon analizinde tek değişkenli olarak değerlendirilmiş HES sırası ile 6 aylık mortaliteyi 1,8 kat, 24 aylık mortaliteyi 1,88 kat, 36 aylık mortaliteyi 1,93 kat ve 60 aylık mortaliteyi 1,93 kat arttırmıştır. Çalışmamızda da görüldüğü üzere HSK takibi esnasında hastalarda HES gelişmesi genel sağ kalımı oldukça fazla oranda azaltmakta olup, HES gelişimini provoke eden durumlara karşı alınacak tedbirler hastaların sağ kalımları açısından olumlu sonuçlar doğuracaktır.

Mähringer-Kunz ve arkadaşlarının 2019 yılında yaptığı 1317 adet HSK'lı hastanın dahil edildiği tek merkezli retrospektif bir çalışmada PVT'nin sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı kaydedilmiştir (130). Llovet ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise PVT varlığı bağımsız bir değişken olarak kabul edilmiş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (131). Çalışmamızda portal ven trombozu, ana portal ven, sağ portal ven veya sol portal ven dalında trombüsün saptanması olarak tanımlandı. Sirotik HSK'lı hastalarda 6,12,24,36 ve 60 aylık sağ kalım açısından PVT ile ilişkisi incelenmiş yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları baktığımız tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir($p<0,05$).

Yine bu hastalar Cox-regresyon analizinde diğer risk faktörleri ile beraber çok değişkenli olarak değerlendirilmiş PVT 12 ay, 24 ay, 36 ay ve 60 aylık mortalitede bağımsız değişken olarak tanımlanmış sırası ile 6 aylık mortaliteyi 2,22 kat, 12 aylık mortaliteyi 2,69 kat, 24 aylık mortaliteyi 2,53 kat, 36 aylık mortaliteyi 2,65 kat ve 60 aylık mortaliteyi 2,65 kat arttırmıştır. Çalışmamız sırasında da bağımsız bir risk faktörü olarak göze çarpan PVT, yine tanı esnasında veya takip seyrinde çekilen görüntülemelerde ayırt edilmeli, profilaksi ve/veya erken tedavi açısından dikkatli olunmalıdır.

Yeh ve arkadaşlarının 2021 senesinde yaptığı akut ve kronik böbrek yetmezliğinin HSK'da patofizyoloji, prognoz ve tedavi zorluklarını ele aldıkları çalışmalarında HRS'den özellikle bahsedilmiş ve hastaların yaşam süresini anlamlı şekilde kısalttığı belirtilmiştir (132). Yaptığımız çalışmada sirotik HSK'lı hastalarda 6,12,24,36 ve 60 aylık sağ kalım açısından HRS ile ilişkisi incelenmiş yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları baktığımız tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yine bu hastalar Cox-regresyon analizinde tek değişkenli olarak değerlendirilmiş HRS tüm sürelerde mortaliteye etkisi anlamlı olarak tanımlanmış sırası ile 6 aylık mortaliteyi 1,97 kat, 12 aylık mortaliteyi 1,91 kat, 24 aylık mortaliteyi 2,04 kat, 36 aylık mortaliteyi 2,04 kat ve 60 aylık mortaliteyi 2,04 kat arttırmıştır. Çalışmamızda görüldüğü üzere HSK tanılı hastaların klinik takibi sırasında HRS gelişmesi veya böbrek fonksiyon testlerinde bozulma olması sağ kalımın ciddi derecede etkilemekte olup rutin takip yapılan kliniklerde ve acil servislerde bu duruma karşı dikkatle yaklaşılmalıdır.

Guarino ve arkadaşları 2021 yılında HSK tanısı almış 4774 hastanın verilerini retrospektif olarak makro vasküler invazyonun klinik değişkenler ve tedavi arasındaki etkileşimlerini değerlendirmek ve genel sağkalımı belirleyen karşılıklı ilişkiyi araştırmak amacı ile incelemiş sonuç olarak sağ kalım üzerinde anlamlı şekilde azalmaya sebep olduğunu belirtmişlerdir (133). Çalışmamızda ana portal ven, hepatik ven, vena kava inferior veya ana hepatik arterin invazyonu makrovasküler invazyon olarak kabul edildi. Sirotik HSK'lı hastalarda 6,12,24,36 ve 60 aylık sağ kalım açısından MVI ile ilişkisi incelenmiş yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları baktığımız tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yine bu hastalar Cox-regresyon analizinde tek

değişkenli olarak değerlendirilmiş MVI tüm sürelerde mortaliteye etkisi anlamlı olarak tanımlanmış sırası ile 6 aylık mortaliteyi 1,96 kat, 12 aylık mortaliteyi 2,34 kat, 24 aylık mortaliteyi 2,15 kat, 36 aylık mortaliteyi 2,26 kat ve 60 aylık mortaliteyi 2,26 kat arttırmıştır. MVI varlığı ve uzantısı, hastaların sağ kalımını ve tedavi seçimini önemli ölçüde etkiler. Bu parametrelere dayalı karar algoritması, hastaların prognozunu değerlendirmeye ve tedavi kararlarını bilgilendirmeye yardımcı olabilir.

Hsu ve arkadaşlarının 2.203 adet HSK tanılı asiti mevcut hasta hasta üzerinde yaygınlık, ilişkili faktörler, prognostik etki ve evreleme stratejisi üzerinde yaptığı bir çalışmada asit %80-94 oranında artmış mortalite riski ile bağımsız bir prognostik öngörücü olarak tanımlandı (134). Bizim yaptığımız çalışmada ise asitin şiddetine bakılmaksızın varlığı veya yokluğu sorgulanmış olup 6 aylık ($p=0,14$), 12 aylık ($p=0,062$) ve 24 aylık ($p=0,10$) sağ kalım açısından yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 36 ve 60 aylık sağ kalım açısından yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları ise istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir ($p<0,05$). Yine bu hastalar Cox-regresyon analizinde tek değişkenli olarak değerlendirilmiş asit 6, 12, 24 ve 36 aylık sağ kalım açısından anlamsız bulunmuştur. 60 aylık mortalite için ise anlamlı bulunmuş ve mortaliteyi 1,42 kat arttırmıştır. Çalışmamızda görüldüğü üzere asitin mortalite ile olan ilişkisi takip süresi ile doğru orantılı olup zaman uzadıkça mortaliteye olan etkisi artmaktadır.

Wang ve arkadaşlarının toplam 9.767 HSK hastasının yer aldığı ve HSK hastalarında diyabet durumuna göre genel sağ kalımı ve/veya hastalısız sağ kalımı sınıflandıran 21 çalışmanın meta-analizini yaptıkları çalışmalarında diyabetes mellitus, HSK hastalarında hem genel sağ kalımın hem de hastalısız sağ kalımın daha düşük olmasıyla bağımsız olarak ilişkili olarak bulundu (135). Bulguların aksine bizim çalışmamızda DM'nin 6 aylık ($p=0,72$), 12 aylık ($p=0,77$), 24 aylık ($p=0,91$), 36 aylık ($p=0,46$) ve 60 aylık ($p=0,46$) sağ kalım açısından yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ve DM'nin sağ kalıma etkisi öngörülemezdir.

Primer hipertansiyonun, hepatoselüler karsinom (HSK) mortalitesindeki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişkinin altında yatan mekanizmalar tam olarak anlaşılmamıştır. Kasmari ve arkadaşlarının çalışması, siroz yokluğunda hipertansiyonun HSK'da bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur(136). Ancak HSK'li hastalarda yüksek tansiyonun siroz üzerindeki etkileri de dikkate değerdir. Sirotik hastalarda arteriyel hipertansiyon, periferik vazodilatasyonu azaltarak, hepatorenal ve hepatopulmoner sendrom gibi vazodilatör komplikasyonlara karşı koruyucu bir etki sağlayan daha yüksek sistemik vasküler direnç oluşturur. Gomez ve arkadaşları kompanse sirotik HCV'li hastalarda ortalama kan basıncının asit birikimi ile ilişkili olduğunu ve ortalama düşük kan basıncının (<83,32 mmHg) siroz ilerlemesini tetiklediğini bildirmiştir(137). Akada ve arkadaşları ise, hepatit C virüsü (HCV) ile enfekte olan hastalarda, hipertansiyon ve hiperlipidemi oranlarının hastalığın evre ilerlemesiyle birlikte azaldığını göstermiştir(138). Bizim çalışmamızda arteriyel hipertansiyonun 6 aylık (p=0,25), 12 aylık (p=0,55), 24 aylık (p=0,64), 36 aylık (p=0,76) ve 60 aylık (p=0,91) sağ kalım açısından yapılan değerlendirmesi yapılmış ve sonuçlar anlamlı bulunmamıştır. Hipertansiyon sağ kalım üzerinde etkisiz olarak bulunmuştur.

Kim ve arkadaşlarının HSK'lı hastalarda spontan bakteriyel peritonitin prognozu ile ilgili yaptığı çalışmada HSK'lı ve HSK olmayan hastalar değerlendirilmiş hem SBP prognozuna hem HSK prognozuna bakılmış. Bu hastalarda SBP'nin HSK'nın sağ kalım süresine anlamlı bir etkisi bulunamamıştır (139). Bizim yaptığımız çalışmada ise SBP'nin HSK'nın 6 aylık (p=0,33), 12 aylık (p=0,17), 24 aylık (p=0,29), 36 aylık (p=0,75) ve 60 aylık (p=0,80) sağ kalımı üzerinde olan etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır.

Cao ve arkadaşlarının HSK'lı hastalarda KAH'nın komorbid etkilerini ortaya koymayı amaçladığı çalışmasında HSK'nın KAH hastalığı riskini arttırdığı ve bu artan riskin HSK'lı hastaların sağ kalımına önemli ölçüde etki ettiğini ispatlamışlardır (140). Bizim çalışmamızda ise KAH'nın HSK'nın 6 aylık (p=0,19), 12 aylık (p=0,79), 24 aylık (p=0,63), 36 aylık (p=0,28) ve 60 aylık (p=0,28) sağ kalımı üzerinde olan etkisi incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı sonuçlanmamıştır. KAH'nın çalışmamızda mortaliteye etkisi gözlenmemiştir.

Seif El Dahan ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı bir meta-analizde ocak 2005 ve sonrasında yapılan 12 çalışma (n = 15.365 HSK'lı hasta) değerlendirilmiş ve multidisipliner tedavi yaklaşımının HSK'lı hastalarda genel sağ kalımın iyileşmesiyle ilişkilendirildi (HR = 0,63, %95 CI: 0,45-0,88); ancak küratif tedavi alımıyla ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı değildi (HR = 1,60, %95 CI: 0,89-2,89) (141). Loved ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları bir meta-analizde ise arteriyel embolizasyon, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında 2 yıllık sağ kalımı iyileştirdi (HR:0,53; %95 CI:0,32-0,89; $P = 0,017$). Duyarlılık analizi, sisplatin veya doksorubisin ile kemoembolizasyonun önemli bir faydası olduğunu gösterdi (HR: 0,42; %95 CI: 0,20-0,88) ancak tek başına embolizasyon ile hiçbir fayda göstermedi (HR: 0,59; %95 CI: 0,29-1,20). Genel olarak, tedavi hastaların %35'inde objektif yanıtlar oluşturduğu bildirilmiştir (76). Bizim yaptığımız çalışmada ise hastalarımız tedavi alan ve almayanlar olarak iki gruba ayrılmış, merkezimizce HSK'ya yönelik herhangi bir tedavi alan tüm hastalar tedavi alan gruba dahil edilmiş, tedavi alımının sağ kalıma olan katkısı incelenmiştir. Bu bağlamda hastalarda 6,12,24,36 ve 60 aylık sağ kalım açısından tedavisiz izlem ile tedavi ilişkisi incelenmiş yapılan Kaplan-Meier hayatta kalma analizi sonuçları baktığımız tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ve tedavisiz izlemin sağ kalımı önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Yine bu hasta grubu çalışmamızdaki diğer değişkenlerle beraber Cox-regresyon analizinde tekil ve çoklu bir biçimde değerlendirmeye alınmış tedavisiz izlem mortaliteyi artırma açısından en önemli bağımsız değişken olarak ortaya çıkmıştır. Tedavi almış olmanın hastaların sağ kalımına olan katkısı gösterilmiştir.

Hung ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladıkları 2007'den 2012'ye kadar ardışık 2462 tedavi görmemiş HSK hastası ile yapılan çalışmada CHİLD A grubuna dahil olan ve CHİLD skoru 5 ve 6 olan hastalar arasında karşılaştırma yapılmış, CHİLD skoru yüksek olan hastaların ortalama sağ kalım süresinin önemli ölçüde azaldığı görülmüştür (142). Boursier ve arkadaşlarının 2009'da yaptığı çalışmaya 308 siroz hastası çalışmaya dahil edilmiş. Child-Pugh skoru, MELD ve MELD-Na skorları hesaplanarak bu skorlama sistemlerinin mortaliteyi tahmin etmedeki başarısı karşılaştırılmış ve 6 aylık mortaliteyi tahmin etmekte eş değer araçlar olarak görülmüş sadece dekompanse olan hastalarda MELD-Na skoru daha yüksek bir başarı elde etmiştir (143). Çalışmamızda ise hastalarımız CHİLD A ve CHİLD B ve C olmak üzere iki gruba ayrılmış ve bu iki gruptaki hastaların ortalama yaşam süreleri kıyaslanmıştır. Sonuç olarak CHİLD B ve

C olan hasta grubunun incelemeye aldığımız tüm zaman dilimlerinde sağ kalımının CHİLD A olan hasta grubuna göre önemli derecede az olduğu gözlemlenmiştir. Bu da çalışmamızda CHİLD grubunun sirotik HSK'lı hastaların mortalite hızını ölçmede halen önemli bir yer tuttuğunu ispatlar niteliktedir.

Giannini ve arkadaşları 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında tedavi edilmemiş 600 HSK hastasının prognozunu değerlendirmiş, genel medyan sağkalım 9 ay olarak tespit edilmiş ve ölümün başlıca nedeni tümör ilerlemesi olarak bulunmuştur (n = 279; %46,5). Hastaların medyan sağ kalımı, BCLC evresi kötüleştikçe giderek ve önemli ölçüde azaldığı izlenmiştir (BCLC 0: 38 ay; BCLC A: 25 ay; BCLC B: 10 ay; BCLC C: 7 ay; BCLC D: 6 ay; $P < 0,0001$) (144). Grieco ve arkadaşlarının 2005 yılında yapmış olduğu HSK'lı 268 hastayı retrospektif olarak inceledikleri tek merkezli çalışmalarında, Okuda, CLIP ve BCLC puanlama sistemlerinin sağ kalımı hesaplaması yönünden karşılaştırmış ve hem CLIP hem de BCLC skorları, erken-orta HSK'lı hastaları farklı risk gruplarına ayırmada Okuda skorundan daha etkili görülmüştür. Ancak, BCLC skorlama sistemi, hastalık tanısı çok erken evrede olan hastalarda prognoz ile alakalı daha iyi bir tahmin verici olarak ön plana çıkmıştır (145). Çalışmamızda ise HSK'lı hastalar hesaplanan BCLC skoruna göre erken evre (BCLC 0, A ve B) ve ileri evre (BCLC C ve D) olmak üzere iki gruba ayrıldı ve sağ kalım süreleri açısından birbirleri ile kıyaslandı. İncelediğimiz tüm zaman dilimlerinde BCLC ileri evre olan hastaların sağ kalımı, erken evredeki hastalara oranla oldukça düşüktü. Yine bu hastalar Cox-regresyon testinde tekil ve çoğul olarak değerlendirildiğinde yüksek BCLC skoru çalışmamızda bağımsız bir değişken olarak bulundu. Diğer çalışmalara paralel olarak bizim çalışmamızda da sağ kalım açısından bu denli etkili bir sonuç çıkması, tedavi modalitesini belirlerken BCLC'den faydalanılmasının önemini bir kez daha gözler önüne sermiştir.

Cucchetti ve arkadaşlarının HSK için rezeke edilen 154 sirozlu hasta retrospektif olarak analiz ettikleri bir çalışmalarında, hastanede kalış süresi ve 1 yıllık sağ kalım araştırıldı. Sirozlu hastalarda postoperatif karaciğer yetmezliği ve morbiditeyi tahmin etmede MELD doğruluğu ROC analizi kullanılarak değerlendirilmiş olup MELD skoru, HSK rezeksiyonu için sevk edilen sirozlu hastaların postoperatif karaciğer yetmezliğini ve morbiditesini doğru bir şekilde tahmin edebilmiş ve yüksek MELD skoru olan hastalarda sağ kalımın azaldığını öngörmüştür (146). Çalışmamızda ise özellikle takibin

ilk aylarında yüksek MELD skorlarının mortalite tahmin becerisi yüksek seviyelerde iken takip süresi uzadıkça bu oran azalmış ve anlamsız hale gelmiştir. Bu durumun ortaya çıkmasında kanaatimizce en büyük sebep 36 ay ve 60 ay takiplerine çok az sayıda yaşayan hastanın kalmış olması olabilir.

Çalışmamıza merkezimizdeki tüm HSK hastaları çalışmaya dahil edilerek bu etkiler minimize edilmeye çalışılsa da hasta sayısının düşük olması, çalışmanın tek merkezde yapılmış olması ve farklı özelliklere sahip heterojen bir hasta grubunun olması gibi sınırlamalar vardır. Daha fazla sayıda hasta ve daha homojen bir hasta grubunun dahil edildiği çok merkezli çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda sirotik HSK'lı hastaların HES, PVT, HRS ve MVI gibi risk faktörleriyle mortalite oranlarında ciddi düzeyde artış görüldüğü gözlemlenmiştir. Ayrıca tedavi almanın etkisi incelenmiş ve CHILC, BCLC gibi kriterlerin sağ kalımı tahmin etme becerisi sınanmış sonuç olarak mortalitede kayda değer bir artış yaptıkları izlenmiştir. Risk faktörü olarak asit takip süreci uzadıkça sağ kalımı azaltan bir faktör olarak dikkat çekmiştir. Başka çalışmalarda mortalite açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilen DM, HT, SBP ve KAH bizim çalışmamızda mortaliteye etkisiz olarak bulunmuştur. Bu risk faktörlerinin mortalite ile ilişkilerini göstermek amacıyla daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Hastaların tanı anında CHILC skoru ve BCLC skorlaması gibi sistemlerinin hesaplanması ve tedavi yönetiminin doğru seçilmesi hastanın hayatta kalmasına olumlu bir şekilde yansıtacaktır. Yine bu noktada takibin ilk aylarında MELD skoru mortalite ve morbiditeyi tahmin etmekteki becerisi ile dikkat çekmektedir. Çalışmamızın sonucu olarak mortaliteye doğrudan etki eden bu risk faktörlerine yönelik koruyucu çalışmalar ve tedavi amacı ile yapılan çalışmalarda gelişmeler hastaların yaşam süresine olumlu katkıda bulunacaktır.

7. KAYNAKÇA

1. Plasma lipids, tumor parameters and survival in HCC patients with HBV and HCV - PMC [Internet]. [a.yer 10 Haziran 2024]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8389344/>
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(2):74-108.
3. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors, and screening. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):143-54.
4. Collier J, Sherman M. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md.* Ocak 1998;27(1):273-8.
5. Chan HLY, Sung JJY. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. *Semin Liver Dis.* Mayıs 2006;26(2):153-61.
6. Staib F, Hussain SP, Hofseth LJ, Wang XW, Harris CC. TP53 and liver carcinogenesis. *Hum Mutat.* Mart 2003;21(3):201-16.
7. Nissen NN, Martin P. Hepatocellular carcinoma: the high-risk patient. *J Clin Gastroenterol.* 2002;35(5 Suppl 2):S79-85.
8. Kasper DL, Fauci AS, Braunwald E, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, vd., editörler. *Harrison's principles of internal medicine.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2013.
9. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* Ocak 2019;156(2):477-491.e1.
10. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* Kasım 2018;68(6):394-424.
11. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* Haziran 2007;132(7):2557-76.
12. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HCC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Adv Cancer Res.* 2021;149:1-61.
13. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery PC, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer.* 01 Ekim 2016;139(7):1534-45.
14. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 01 Aralık 2017;3(12):1683-91.
15. Gurtsevitch VE. Human oncogenic viruses: hepatitis B and hepatitis C viruses and their role in hepatocarcinogenesis. *Biochem Biokhimia.* Mayıs 2008;73(5):504-13.

16. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG*. 21 Temmuz 2008;14(27):4300-8.
17. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, vd. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol*. 07 Şubat 2009;15(5):578-82.
18. Delhaye M, Louis H, Degraef C, Le Moine O, Devière J, Gulbis B, vd. Relationship between hepatocyte proliferative activity and liver functional reserve in human cirrhosis. *Hepatology Baltim Md*. Mayıs 1996;23(5):1003-11.
19. Caillot F, Derambure C, Bioulac-Sage P, Francois A, Scotte M, Gorla O, vd. Transient and etiology-related transcription regulation in cirrhosis prior to hepatocellular carcinoma occurrence. *World J Gastroenterol*. 21 Ocak 2009;15(3):300-9.
20. Wege H, Brümmendorf TH. Telomerase activation in liver regeneration and hepatocarcinogenesis: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? *Curr Stem Cell Res Ther*. Ocak 2007;2(1):31-8.
21. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tsahuridu M, Tillmann HL, Zender L, Klempnauer J, vd. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. Temmuz 2002;16(9):935-42.
22. Carson DA, Lois A. Cancer progression and p53. *Lancet Lond Engl*. 14 Ekim 1995;346(8981):1009-11.
23. Matsuda Y. Molecular mechanism underlying the functional loss of cyclindependent kinase inhibitors p16 and p27 in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 21 Mart 2008;14(11):1734-40.
24. Yamada T, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphate/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 16 Eylül 1997;94(19):10351-5.
25. Szabó E, Páska C, Kaposi Novák P, Schaff Z, Kiss A. Similarities and differences in hepatitis B and C virus induced hepatocarcinogenesis. *Pathol Oncol Res POR*. 2004;10(1):5-11.
26. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer*. 15 Haziran 2006;118(12):3030-44.
27. Feitelson MA. Hepatitis B virus in hepatocarcinogenesis. *J Cell Physiol*. Kasım 1999;181(2):188-202.
28. But DYK, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 21 Mart 2008;14(11):1652-6.
29. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, vd. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 15 Şubat 2002;155(4):323-31.

30. Sheikh MY, Choi J, Qadri I, Friedman JE, Sanyal AJ. Hepatitis C virus infection: molecular pathways to metabolic syndrome. *Hepatology* Baltim Md. Haziran 2008;47(6):2127-33.
31. Singal AK, Anand BS. Mechanisms of synergy between alcohol and hepatitis C virus. *J Clin Gastroenterol*. Eylül 2007;41(8):761-72.
32. Turati F, Galeone C, Rota M, Pelucchi C, Negri E, Bagnardi V, vd. Alcohol and liver cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. Ağustos 2014;25(8):1526-35.
33. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. Şubat 2019;70(2):284-93.
34. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. Kasım 2011;141(5):1572-85.
35. Donohue TM. Alcohol-induced steatosis in liver cells. *World J Gastroenterol*. 07 Ekim 2007;13(37):4974-8.
36. Brooks PJ, Theruvathu JA. DNA adducts from acetaldehyde: implications for alcohol-related carcinogenesis. *Alcohol Fayettev N*. Nisan 2005;35(3):187-93.
37. Setshedi M, Wands JR, Monte SM de la. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(3):178-85.
38. Szabo G, Bala S. Alcoholic liver disease and the gut-liver axis. *World J Gastroenterol*. 21 Mart 2010;16(11):1321-9.
39. Lackner C, Tiniakos D. Fibrosis and alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. Şubat 2019;70(2):294-304.
40. Schuppan D, Ashfaq-Khan M, Yang AT, Kim YO. Liver fibrosis: Direct antifibrotic agents and targeted therapies. *Matrix Biol J Int Soc Matrix Biol*. Ağustos 2018;68-69:435-51.
41. Pineda JA, Romero-Gómez M, Díaz-García F, Girón-González JA, Montero JL, Torre-Cisneros J, vd. HIV coinfection shortens the survival of patients with hepatitis C virus-related decompensated cirrhosis. *Hepatology* Baltim Md. Nisan 2005;41(4):779-89.
42. Puoti M, Bruno R, Soriano V, Donato F, Gaeta GB, Quinzan GP, vd. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS Lond Engl*. 19 Kasım 2004;18(17):2285-93.
43. Park SZ, Nagorney DM, Czaja AJ. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci*. Ekim 2000;45(10):1944-8.
44. Bedogni G, Miglioli L, Masutti F, Tiribelli C, Marchesini G, Bellentani S. Prevalence of and risk factors for nonalcoholic fatty liver disease: the Dionysos nutrition and liver study. *Hepatology* Baltim Md. Temmuz 2005;42(1):44-52.

45. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Semin Liver Dis.* 2001;21(1):17-26.
46. Greenfield V, Cheung O, Sanyal AJ. Recent advances in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Opin Gastroenterol.* Mayıs 2008;24(3):320-7.
47. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* Baltim Md. Aralık 1999;30(6):1356-62.
48. Bugianesi E, Vanni E, Marchesini G. NASH and the risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in type 2 diabetes. *Curr Diab Rep.* Haziran 2007;7(3):175-80.
49. Adams LA, Angulo P, Lindor KD. Nonalcoholic fatty liver disease. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicales Can.* 29 Mart 2005;172(7):899-905.
50. Retrospective claims database analysis of elderly compared with nonelderly patients (pts) with newly diagnosed hepatocellular carcinoma (HCC) | *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. [a.yer 23 Haziran 2024]. Erişim adresi: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2009.27.15_suppl.9552
51. Sanyal AJ, Campbell-Sargent C, Mirshahi F, Rizzo WB, Contos MJ, Sterling RK, vd. Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology.* Nisan 2001;120(5):1183-92.
52. Fromenty B, Robin MA, Igoudjil A, Mansouri A, Pessayre D. The ins and outs of mitochondrial dysfunction in NASH. *Diabetes Metab.* Nisan 2004;30(2):121-38.
53. Aleffi S, Petrai I, Bertolani C, Parola M, Colombatto S, Novo E, vd. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology* Baltim Md. Aralık 2005;42(6):1339-48.
54. Abdel-Wahab M, Mostafa M, Sabry M, el-Farrash M, Yousef T. Aflatoxins as a risk factor for hepatocellular carcinoma in Egypt, Mansoura Gastroenterology Center study. *Hepatogastroenterology.* 2008;55(86-87):1754-9.
55. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature.* 04 Nisan 1991;350(6317):429-31.
56. Heidelbaugh JJ, Bruderly M. Cirrhosis and chronic liver failure: part I. Diagnosis and evaluation. *Am Fam Physician.* 01 Eylül 2006;74(5):756-62.
57. Valla DC. Budd-Chiari syndrome and veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome. *Gut.* Ekim 2008;57(10):1469-78.
58. Ökten A, Acar A, Çakaloğlu Y, Kaymakoğlu S, Ulaşoğlu C, Boztaş G, vd. Karaciğer Sirozunun Etiyolojisi (1052 Vakanın Analizi). *Turk Klin J Gastroenterohepatol.* 1995;6(1):45-8.
59. Freeman RB, Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, vd. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver*

Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc. Eylül 2002;8(9):851-8.

60. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, vd. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. Mayıs 2006;130(6):1652-60.
61. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL, vd. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 Şubat 2015;33(6):550-8.
62. Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, Zimmitti G, Lauwers GY, Laurent A, vd. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol*. Nisan 2013;20(4):1223-9.
63. Chan ACY, Fan ST, Poon RTP, Cheung TT, Chok KSH, Chan SC, vd. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB*. Haziran 2013;15(6):439-48.
64. Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C, Cho CS, Nathan H. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol*. Mart 2018;117(4):644-50.
65. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, Ohtsuki T, Okazaki N, Ohnishi K. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 1984;4(1 Suppl):3S-6S.
66. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. Eylül 1998;28(3):751-5.
67. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329-38.
68. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 31 Mart 2018;391(10127):1301-14.
69. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, vd. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 18 Mayıs 2002;359(9319):1734-9.
70. Kalogeridi MA, Zygogianni A, Kyrgias G, Kouvaris J, Chatziioannou S, Kelekis N, vd. Role of radiotherapy in the management of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Hepatol*. 27 Ocak 2015;7(1):101-12.
71. Sangro B, Carpanese L, Cianni R, Golfieri R, Gasparini D, Ezziddin S, vd. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across

- Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology* Baltim Md. 02 Eylül 2011;54(3):868-78.
72. Salem R, Gordon AC, Mouli S, Hickey R, Kallini J, Gabr A, vd. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. Aralık 2016;151(6):1155-1163.e2.
 73. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, vd. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Aralık 2017;18(12):1624-36.
 74. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, vd. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 01 Temmuz 2018;36(19):1913-21.
 75. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, vd. Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 01 Kasım 2019;5(11):1582-8.
 76. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* Baltim Md. Şubat 2003;37(2):429-42.
 77. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, Igaki H, Izumi N, Ichida T, vd. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatology Res Off J Jpn Soc Hepatol*. Ocak 2015;45(2).
 78. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Nisan 2012;56(4):908-43.
 79. Boleslawski E, Petrovai G, Truant S, Dharancy S, Duhamel A, Salleron J, vd. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg*. Haziran 2012;99(6):855-63.
 80. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, Park JW, Yang J, Yan L, vd. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology* Baltim Md. Ağustos 2015;62(2):440-51.
 81. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, vd. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. Ocak 2012;56(1):103-8.
 82. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, vd. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. Kasım 2012;256(5):706-12; discussion 712-713.

83. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. Şubat 2015;61(2):526-36.
84. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, vd. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Haziran 2008;134(7):1908-16.
85. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enoku K, Nakagawa H, vd. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. *Am J Gastroenterol*. Nisan 2012;107(4):569-77; quiz 578.
86. Wang JH, Wang CC, Hung CH, Chen CL, Lu SN. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatology*. Şubat 2012;56(2):412-8.
87. Takayasu K, Arii S, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, vd. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatology*. Nisan 2012;56(4):886-92.
88. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, Bouma E, Koskinas J, Stefanidou A, vd. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. Ekim 2012;35(5):1119-28.
89. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. Ocak 2012;55(1):132-40.
90. Han HS, Shehta A, Ahn S, Yoon YS, Cho JY, Choi Y. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma: Case-matched study with propensity score matching. *J Hepatology*. Eylül 2015;63(3):643-50.
91. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, Izumi N, Ichida T, Kudo M, vd. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatology*. Nisan 2013;58(4):724-9.
92. Lu LC, Cheng AL, Poon RTP. Recent advances in the prevention of hepatocellular carcinoma recurrence. *Semin Liver Dis*. Kasım 2014;34(4):427-34.
93. Lee JH, Lee JH, Lim YS, Yeon JE, Song TJ, Yu SJ, vd. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. Haziran 2015;148(7):1383-1391.e6.
94. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, vd. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. Ekim 2015;16(13):1344-54.
95. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, vd. Prospective validation of ab initio liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. Mart 2016;63(3):839-49.

96. Breen DJ, Lencioni R. Image-guided ablation of primary liver and renal tumours. *Nat Rev Clin Oncol*. Mart 2015;12(3):175-86.
97. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgrò G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. Mart 2010;52(3):380-8.
98. Yu J, Yu XL, Han ZY, Cheng ZG, Liu FY, Zhai HY, vd. Percutaneous cooled-probe microwave versus radiofrequency ablation in early-stage hepatocellular carcinoma: a phase III randomised controlled trial. *Gut*. Haziran 2017;66(6):1172-3.
99. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, vd. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. Mart 2006;243(3):321-8.
100. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, vd. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and surgical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Ekim 2012;57(4):794-802.
101. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, Colecchia A, Ercolani G, Bolondi L, vd. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. Ağustos 2013;59(2):300-7.
102. Forner A, Gilabert M, Bruix J, Raoul JL. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. Eylül 2014;11(9):525-35.
103. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, vd. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol*. Mart 2007;46(3):474-81.
104. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, vd. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 15 Temmuz 2014;111(2):255-64.
105. Brown KT, Do RK, Gonen M, Covey AM, Getrajdman GI, Sofocleous CT, vd. Randomized Trial of Hepatic Artery Embolization for Hepatocellular Carcinoma Using Doxorubicin-Eluting Microspheres Compared With Embolization With Microspheres Alone. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Haziran 2016;34(17):2046-53.
106. Kudo M, Han G, Finn RS, Poon RTP, Blanc JF, Yan L, vd. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase III trial. *Hepatol Baltim Md*. Kasım 2014;60(5):1697-707.
107. Meyer T, Fox R, Ma YT, Ross PJ, James MW, Sturges R, vd. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. Ağustos 2017;2(8):565-75.
108. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, vd. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 24 Temmuz 2008;359(4):378-90.

109. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, vd. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. Ocak 2009;10(1):25-34.
110. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, vd. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 07 Ocak 2017;389(10064):56-66.
111. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, vd. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology Baltim Md*. Aralık 2011;54(6):2055-63.
112. Lencioni R, Kudo M, Ye SL, Bronowicki JP, Chen XP, Dagher L, vd. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and Of its treatment with sorafeNib): second interim analysis. *Int J Clin Pract*. Mayıs 2014;68(5):609-17.
113. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, Qin S, vd. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Kasım 2013;31(32):4067-75.
114. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, vd. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 Ocak 2015;33(2):172-9.
115. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, Shan M, Meinhardt G, Bruix J, vd. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 15 Nisan 2012;18(8):2290-300.
116. Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatology*. Kasım 2017;67(5):999-1008.
117. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, LLarch N, Rimola J, vd. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. *J Hepatology*. Ağustos 2014;61(2):318-24.
118. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, vd. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*. Mayıs 2018;19(5):682-93.
119. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, vd. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl*. 24 Mart 2018;391(10126):1163-73.
120. Mazzaferro Vincenzo, Regalia Enrico, Doci Roberto, Andreola Salvatore, Pulvirenti Andrea, Bozzetti Federico, vd. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-700.

121. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. Nisan 2017;14(4):203-17.
122. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, vd. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. Ocak 2009;10(1):35-43.
123. Toniutto P, Fumolo E, Fornasiere E, Bitetto D. Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma beyond the Milan Criteria: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 31 Ağustos 2021;10(17):3932.
124. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, vd. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. Ekim 2012;143(4):986-994.e3; quiz e14-15.
125. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, Dufour JF, Marotta P, Majno P, vd. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology*. Temmuz 2015;62(1):158-65.
126. Mazzaferro V. Squaring the circle of selection and allocation in liver transplantation for HCC: An adaptive approach. *Hepatology*. Mayıs 2016;63(5):1707-17.
127. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, vd. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. Mayıs 2021;71(3):209-49.
128. Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, Papoz L, Ink O, Buffet C, vd. Prognostic factors in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for the selection of patients with prolonged survival. *Cancer*. 15 Haziran 1987;59(12):2108-11.
129. Yoneyama K, Nebashi Y, Kiuchi Y, Shibata M, Mitamura K. Prognostic Index of Cirrhotic Patients with Hepatic Encephalopathy with and Without Hepatocellular Carcinoma. *Dig Dis Sci*. 01 Ağustos 2004;49(7):1174-80.
130. Mähringer-Kunz A, Steinle V, Düber C, Weinmann A, Koch S, Schmidtmann I, vd. Extent of portal vein tumour thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma: The more, the worse? *Liver Int*. 2019;39(2):324-31.
131. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, Vilana R, Del Carmen Ayuso M, Sala M, vd. Natural History of Untreated Nonsurgical Hepatocellular Carcinoma: Rationale for the Design and Evaluation of Therapeutic Trials. *Hepatology*. Ocak 1999;29(1):62.
132. Yeh H, Chiang CC, Yen TH. Hepatocellular carcinoma in patients with renal dysfunction: Pathophysiology, prognosis, and treatment challenges. *World J Gastroenterol*. 14 Temmuz 2021;27(26):4104-42.
133. Guarino M, Cucchetti A, Pontillo G, Farinati F, Benevento F, Rapaccini GL, vd. Pattern of macrovascular invasion in hepatocellular carcinoma. *Eur J Clin Invest*. 2021;51(7):e13542.

134. Hsu CY, Lee YH, Huang YH, Hsia CY, Su CW, Lin HC, vd. Ascites in patients with hepatocellular carcinoma: prevalence, associated factors, prognostic impact, and staging strategy. *Hepato Int*. 01 Mart 2013;7(1):188-98.
135. Wang YG, Wang P, Wang B, Fu ZJ, Zhao WJ, Yan SL. Diabetes Mellitus and Poorer Prognosis in Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 15 Mayıs 2014;9(5):e95485.
136. Kasmari AJ, Welch A, Liu G, Leslie D, McGarrity T, Riley T. Independent of Cirrhosis, Hepatocellular Carcinoma Risk Is Increased with Diabetes and Metabolic Syndrome. *Am J Med*. Haziran 2017;130(6):746.e1-746.e7.
137. Gomez EV, Gonzalez AT, Bertot LC, Yasells Garcia A, Rodriguez YS, Perez YM. Arterial blood pressure is closely related to ascites development in compensated HCV-related cirrhosis. *PloS One*. 2014;9(4):e95736.
138. Akada K, Koyama N, Taniguchi S, Miura Y, Aoshima K. Database analysis of patients with hepatocellular carcinoma and treatment flow in early and advanced stages. *Pharmacol Res Perspect*. Ağustos 2019;7(4):e00486.
139. Kim JH, Choe WH, Kwon SY, Yoo B chul. Prognosis of Spontaneous Bacterial Peritonitis in Hepatocellular Carcinoma Patients. *J Korean Med Sci [Internet]*. 07 Aralık 2018 [a.yer 28 Ağustos 2024];33(52). Erişim adresi: <https://synapse.koreamed.org/articles/1109510>
140. Cao L, Wang X, Yan Y, Ning Z, Ma L, Li Y. Analysis of competing risks of cardiovascular death in patients with hepatocellular carcinoma: A population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 22 Aralık 2023;102(51):e36705.
141. Seif El Dahan K, Reczek A, Daher D, Rich NE, Yang JD, Hsiehchen D, vd. Multidisciplinary care for patients with HCC: a systematic review and meta-analysis. *Hepato Comm*. Mayıs 2023;7(5):e0143.
142. Hung HH, Chao Y, Chiou YY, Li CP, Lee RC, Huo TI, vd. A Comparison of Clinical Manifestations and Prognoses Between Patients with Hepatocellular Carcinoma and Child–Pugh Scores of 5 or 6. *Medicine (Baltimore)*. Aralık 2014;93(29):e348.
143. Boursier J, Cesbron E, Tropet AL, Pilette C. Comparison and Improvement of MELD and Child-Pugh Score Accuracies for the Prediction of 6-month Mortality in Cirrhotic Patients. *J Clin Gastroenterol*. Temmuz 2009;43(6):580.
144. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, vd. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. Ocak 2015;61(1):184.
145. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, Miele L, Covino M, Alfei B, vd. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut*. 01 Mart 2005;54(3):411-8.
146. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, La Barba G, vd. Impact of model for end-stage liver disease (MELD) score on prognosis after hepatectomy for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc*. Haziran 2006;12(6):966-71.