

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA UYGULANAN
TEDAVİLERİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2023

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANA BİLİM DALI

**HEPATOSELÜLER KANSER HASTALARINDA UYGULANAN
TEDAVİLERİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Hasan ŞAHİN

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır.

Danışman Öğretim Üyesi

Doç. Dr. Onur KESKİN

ANKARA

2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, beraber çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı değerli hocam, danışmanım, Sayın Doç. Dr. Onur Keskin hocama çalışmamızdaki ve üzerimdeki emekleri için en içten şekilde teşekkür ederim.

Her konuda anlayışla, sevgiyle ve sabırla yanımda olan, yürüdüğüm her yolda bana eşlik eden ve zorlukları beraber aşmaktan mutluluk duyduğum, dostum, sevgili eşim Uzm. Dyt. Yekta Çapalı Şahin'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmanın yürütülmesinde desteklerini esirgemeyen Gastroenteroloji Bilim Dalı öğretim üyelerine ve görevli tüm personele içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Bir parçası olmaktan her zaman büyük mutluluk ve onur duyduğum Hacettepe Üniversitesi İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı ailesinde beraber çalıştığım tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma teşekkür eder, tüm kıymetli hocalarıma saygılarımı sunarım.

Hayatım boyunca destekleriyle bana güç veren, emeklerini ödeyemeyeceğim sevgili aileme canıgönülden teşekkür ederim.

Dr. Hasan Şahin
Ankara, 2023

ÖZET

Şahin H. Hepatoselüler kanser hastalarında uygulanan tedavilerin sağkalım üzerine etkilerinin değerlendirilmesi, Hacettepe Üniversitesi, İç Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023. Hepatoselüler karsinomun (HSK) yüksek mortaliteyle seyreden bir hastalık olup, günümüzde tedavi seçenekleri ve tedavilerin etkinliklerine yönelik çok sayıda çalışma yürütülmektedir. Bu çalışma; literatürdeki mevcut bilgiler ışığında hastaların demografik, klinik, laboratuvar ve görüntüleme verilerine dayalı olarak cerrahi, ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) ve sistemik tedavilerin HSK hastalarının sağkalım süreleri üzerindeki etkinliğini analiz etmektedir. Çalışmaya 311 hasta retrospektif olarak dahil edilmiştir. Hastalar, demografik ve klinik özelliklerine, aldığı tedavi seçeneklerine göre incelenmiş ve sağkalımları analiz edilmiştir. Medyan kümülatif sağkalım süresi 21,5 ay bulunmuştur. Ağır alkol tüketimi ve sigara kullanımının sağkalıma olumsuz etkisi olduğu, diğer demografik ve etiyolojik faktörlerin anlamlı etkisi olmadığı bulunmuştur. Çalışmamızda gastrointestinal sistem kanaması öyküsü ve hepatik ensefalopati varlığının sağkalım üzerine olumsuz etkisi gösterilmiştir. Ayrıca laboratuvar parametrelerinden hemoglobin düzeyi, sodyum, albümin, trombosit sayısı, lökosit sayısı, nötrofil lenfosit oranı, kan üre azotu, potasyum, alkalen fosfataz, gama glutamil transferaz, total ve direk bilirubin, aspartat aminotransferaz, alfa fetoprotein ve sedimentasyon düzeylerindeki bozuklukların sağkalıma etkisi gösterilmiştir ($p<0,05$). Radyolojik görüntülemelerde lezyon sayısı, tümör çapı, metastaz veya lenfadenopati varlığı, satellit lezyon varlığı çalışmamızda sağkalımı göstermede önemli prognostik faktörler olarak bulunmuştur. Hastaların 1 yıllık ve iki yıllık takiplerinde; ilk bir yıl içinde progresif hastalık olmasının sağkalıma olumsuz etkisi daha fazla olduğu gösterilmiştir. Performans durumu, albümin bilirubin indeksi, sağkalımda kullanımı anlamlı bulundu. Hasta popülasyonumuzda, mevcut skorlama sistemleri değerlendirildiğinde sağkalımı belirlemede Honkong Liver Cancer (HKLC) sisteminin diğer sistemlere kıyasla daha başarılı olduğu gösterilmiştir

($p=0,000$). Küratif tedavilerin küratif olmayan tedavilere göre belirgin sağ kalım avantajı sağladığı saptanmıştır. Primer tedavilerden TARE, TAKE, sistemik kemoterapilerin uygulandığı hastalarda sağkalım daha düşük bulundu ($p=0,000$). Multimodal tedavilerden lokorejyonel tedavi ve cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım yüksek bulunmuştur ($p=0,002$). Hastaların aldığı tedavi modaliteleri sağkalıma etkisinin incelendiği, nakil hastalarının dahil edilmediği analizde; medyan sağkalım küratif tedavilerde 97,6 ay (80,4-114,9), tedavi almayan hastalarda 3,6 ay (1,4-5,7) olarak bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, lokorejyonel tedaviler, sağkalım

ABSTRACT

Şahin H. Evaluation of the Effects of Treatment Modalities on Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma, Hacettepe University, Department of Internal Medicine, Thesis, Ankara, 2023. Hepatocellular carcinoma (HCC) is a disease characterized by high mortality, and currently, numerous studies are being conducted to explore treatment options and the efficacy of interventions. This study analyzes the effectiveness of surgical, ablative, transarterial chemoembolization, transarterial radioembolization (TARE), and systemic treatments on the survival duration of HCC patients, based on their demographic, clinical, laboratory, and imaging data, considering the existing literature. A total of 311 patients were included in this retrospective study, and their demographic and clinical characteristics, along with the treatment options they received, were examined and their survival was analyzed. The median cumulative survival time was found to be 21.5 months. Heavy alcohol consumption and smoking were found to have negative effects on survival, while other demographic and etiological factors showed no significant impact. Gastrointestinal bleeding history and the presence of hepatic encephalopathy were shown to have an adverse effect on survival. Moreover, abnormalities in laboratory parameters such as hemoglobin levels, sodium, albumin, platelet count, leukocyte count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, blood urea nitrogen, potassium, alkaline phosphatase, gamma-glutamyl transferase, total and direct bilirubin, aspartate aminotransferase, alpha-fetoprotein, and sedimentation rate were demonstrated to affect survival ($p < 0.05$). In radiological imaging, the presence of lesion count, tumor size, metastasis or lymphadenopathy, and satellite lesions were identified as significant prognostic factors for survival in our study. In patients' 1-year and 2-year follow-ups, it was shown that the negative impact of progressive disease within the first year had a greater effect on survival. Performance status and the albumin-bilirubin index were found to be significant in terms of survival. Among the evaluated scoring systems in our patient population, the Hong Kong Liver Cancer (HKLC) system was found to be more

successful in determining survival ($p=0.000$) compared to others. Curative treatments were found to provide a significant survival advantage over non-curative treatments. The contribution of TARE, transarterial chemoembolization (TACE), and systemic chemotherapies to survival was lower ($p=0.000$). In the analysis where transplant patients were not included, the median survival in curative treatments was found to be 97.6 months (80.4-114.9), while in untreated patients, it was 3.6 months (1.4-5.7).

Keywords: Hepatocellular carcinoma, locoregional therapies, survival

İÇİNDEKİLER

| | |
|--------------------------------------------------------------|-----------|
| TEŞEKKÜR..... | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | vi |
| İÇİNDEKİLER..... | viii |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | x |
| ŞEKİLLER..... | xiv |
| TABLolar..... | xv |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Epidemiyoloji..... | 3 |
| 2.2. Etiyoloji ve Etyopatoloji | 4 |
| 2.2.1 Hepatit B virüsü | 5 |
| 2.2.2. Hepatit C Virüsü | 5 |
| 2.2.3. NASH, Obezite ve Diyabet..... | 5 |
| 2.2.4. Aflatoksin..... | 6 |
| 2.2.5. Alkol..... | 6 |
| 2.2.6. Diğer Sebepler | 7 |
| 2.2.7. Etyopatoloji..... | 7 |
| 2.3. Tarama ve Tanı..... | 8 |
| 2.4. Evreleme..... | 9 |
| 2.5. Mevcut Tedavi Seçenekleri | 16 |
| 2.5.1. Cerrahi Müdahaleler | 16 |
| 2.5.2. Lokorejyonel Tedaviler..... | 20 |
| 2.5.3. Tümörün Evresini Azaltma ve Köprüleme Tedavileri..... | 25 |
| 2.5.4. Kemoterapi | 26 |
| 2.5.5. Hedefe Yönelik Tedaviler..... | 26 |
| 2.5.6. İmmunoterapiler | 28 |
| 2.5.7. Radyoterapi..... | 30 |
| 2.5.8. Palyatif Bakım | 30 |
| 2.6. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi | 32 |
| 2.7. Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörler | 33 |
| 3. GEREÇ ve YÖNTEM..... | 35 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 3.1. Hasta Seçimi | 35 |
| 3.2. Değerlendirilen Parametreler | 36 |
| 3.3. İstatistiksel Analiz | 37 |
| 3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı..... | 38 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 4.1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular..... | 39 |
| 4.2. HSK Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeye İlişkin Bulgular | 52 |
| 4.3. HSK Evreleme ve Klinik Skalalara İlişkin Bulgular | 55 |
| 4.4. HSK Tedavi Yöntemlerine İlişkin Bulgular | 60 |
| 5. TARTIŞMA | 70 |
| 5.1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular..... | 71 |
| 5.2. HSK'da Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeye İlişkin Bulgular | 75 |
| 5.3. HSK'da Evreleme ve Klinik Skalalara İlişkin Bulgular | 75 |
| 5.4. HSK'da Tedavi Yöntemlerine İlişkin Bulguların Tartışılması | 76 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER..... | 80 |
| 7. KAYNAKLAR | 82 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

HSK: hepatoselüler karsinom

NASH: Non-alkolik Steatohepatit

NAYKH: Non-alkolik Yağlı Karaciğer hastalığı

AFP: alfa-feto protein

BT: Bilgisayarlı Tomografi

MR: Manyetik Rezonans

RFA: Radyofrekans Ablasyon

TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon

TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

HBV: Hepatit B virüsü

HCV: Hepatit C virüsü

HDV: Hepatit D virüsü

CLIP: Cancer of the Liver Italian Program

BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

TNM: Tümör, lenf düğümü ve metastaz

JIS: Japan Integrated Staging

HKLC: Hong Kong Liver Cancer

MESH: Model to Estimate Survival for HSK

ITA.LI.CA: Italian Liver Cancer Group

CHILD: Child-Turcotte-Pugh

MELD: End-stage Liver Disease Modeli

PVT: Portal Ven Trombüsü,

AFP: Alfa-fetoprotein,

TNM: Tümör, Lenf düğümü ve Metastaz

ALP: alkalin Fosfataz

BUN: kan üre azotu

AST: Aspartat Aminotransferaz

ALT: Alanin Aminotransferaz

ESH: Sedimentasyon

CRP: C-Reaktif Protein

GGT: Gama glutamil transferaz

EASL: Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği

UNOS: Amerikan Organ Paylaşımı Ağı

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

TARE: Transarteriyel radyoembolizasyon

VEGF: Vasküler endotel büyüme faktörü

PDGFR: trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü

SIRT: Seçici internal radyasyon terapisi

FDA: Amerika Gıda ve İlaç İdaresi

PDGFR: trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü

KT: Kemoterapi

RT: Radyoterapi

IKNI: İmmün kontrol noktası inhibitörleri

ŞEKİLLER

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Primer karaciğer kanserlerinin insidansının coğrafi dağılımı.. | 3 |
| Şekil 2.2. Primer karaciğer kanserlerinin mortalitesinin coğrafi dağılımı..... | 4 |
| Şekil 2.3. BCLC evreleme sistemi ve tedavi algoritması | 13 |
| Şekil 2.4. HSK tedavisi için farklı terapi seçenekleri | 24 |
| Şekil 2.5. HSK evresine göre tedavi modaliteleri | 31 |
| Grafik 4.1.1 HSK hastalarının kümülatif sağkalım analizi..... | 40 |
| Grafik 4.3.1 BCLC Skorlama Sisteminin Sağkalım Durumu ile Karşılaştırması ve Dağılımı | 59 |
| Grafik 4.4.1. HSK’da uygulanan tedavilere göre sağkalım analizi | 67 |

TABLOLAR

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 2.1. HSK sistemlerinin karşılaştırılması | 10 |
| Tablo 2.2. Child-Turcotte-Pugh sınıflaması) | 12 |
| Tablo 2.3. ECOG Performans Skorum Sistemi..... | 16 |
| Tablo 2.4. HSK'nın Evreleme Sistemlerinin Tedavi Stratejileri..... | 32 |
| Tablo 4.1.1. HSK'lı hastaların cinsiyete göre demografik ve klinik verilerinin dağılımı | 39 |
| Tablo 4.1.2. HSK'lı hastaların cinsiyet, yaş, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve BMI'ne göre sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 41 |
| Tablo 4.1.3. HSK'lı hastalarda etiyojoloji durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 42 |
| Tablo 4.1.4. HSK'lı hastalarda ECOG skorum sistemine göre sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 44 |
| Tablo 4.1.5. HSK'lı hastalarda eşlik eden başka primer kanser varlığı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 44 |
| Tablo 4.1.6. HSK'lı hastalarda dekompanse siroz gelişme durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 45 |
| Tablo 4.1.7. HSK'lı hastalarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve aspirin kullanımı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 46 |
| Tablo 4.1.8. HSK'lı hastalarda GiS kanama öyküsü, tanı anında; ensefalopati, asit varlığı, varis varlığı ve portal hipertansiyon varlığı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması..... | 47 |
| Tablo 4.1.9. HSK tanılı hastalarda tanı anındaki bazı kan testlerinin ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması..... | 49 |
| Tablo 4.1.10. HSK tanılı hastalarda bazı laboratuvar testlerinin ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması | 50 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tablo 4.1.11. Sirotik ve non-sirotik HSK'lı hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması | 51 |
| Tablo 4.1.12. HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile değişkenler arası regresyon analizi | 52 |
| Tablo 4.2.1. HSK'lı hastalarda tanı anında bazı klinik ve radyolojik bulgular ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 52 |
| Tablo 4.2.1. (DEVAM) HSK'lı hastalarda tanı anında bazı klinik ve radyolojik bulgular ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 53 |
| Tablo 4.2.2. HSK'lı hastaların klinik ve radyolojik bulgularının sağkalım durumu ile regresyon analizi | 54 |
| Tablo 4.2.3. HSK'lı hastalarda birinci yıl ve ikinci yıl takiplerinde progresyon durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 55 |
| Tablo 4.3.1. HSK tanılı hastalarda tanı anındaki MELD ve CHILD ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması | 56 |
| Tablo 4.3.2. HSK tanılı hastalarda ALBI grade ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması..... | 56 |
| Tablo 4.3.3. HSK'lı hastaların BCLC, CLIP, OKUDA, TOKYO, MESH ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması | 57 |
| Tablo 4.3.4. HSK'lı hastalarda HKLC, TNM, ITA.LI.CA, JIS ve BCLC skorlama sistemleri ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması..... | 58 |
| Tablo 4.3.5. HSK'lı hastalarda BCLC skorlamasına uyulmasının sağkalım ile karşılaştırılması | 60 |
| Tablo 4.4.1. HSK'lı hastalarda küratif tedavi alma ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 61 |
| Tablo 4.4.2. HSK'lı hastalarda uygulanan cerrahi rezeksiyon ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması | 61 |
| Tablo 4.4.3. HSK'lı hastaların primer tedavi yöntemleri ile sağkalım durumu ile karşılaştırması | 62 |

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tablo 4.4.4. Primer tedavisi sistemik KT olan hastaların sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması..... | 62 |
| Tablo 4.4.5. Sirotik zeminde gelişen HSK hastalarında uygulanan primer tedavilerin sağkalım durumu ile karşılaştırılması | 63 |
| Tablo 4.4.6. Cerrahi tedavi alan HSK'lı hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım durumu ile karşılaştırılması | 64 |
| Tablo 4.4.7. HSK'lı hastalarda farklı tedavi yöntemi uygulamanın sağkalım durumu ile karşılaştırılması | 64 |
| Tablo 4.4.8. Lokorejyonel tedavi ve sistemik tedavi alan HSK'lı hastalarda uygulanan tek modalite tedavi yöntemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırılması | 65 |
| Tablo 4.4.9. Tedavi kombinasyon uygulamaları ile sağkalım durumu ile karşılaştırılması | 66 |
| Tablo 4.4.10. HSK'lı hastaların sağkalım durumu ile tedavi tipi ve sağkalım süresinin regresyon analizi | 67 |
| Tablo 4.4.11. HSK'lı hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinin sağkalım ile karşılaştırılması | 68 |
| Tablo 4.4.12. HSK'lı hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerine göre sağkalım ortalamalarının dağılımı | 69 |

1.GİRİŞ

Dünyada en yaygın altıncı kanser türü olan karaciğer kanserleri, kansere bağlı ölümlerin dördüncü en sık nedenidir. Hepatoselüler karsinom (HSK) karaciğer kanserlerinin yaklaşık %80'inini oluşturmaktadır (2). HSK genellikle altta yatan karaciğer hastalıkları ve siroz varlığıyla ilişkilidir. En sık nedenler kronik hepatit B (HBV) veya hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonuna bağlı siroz, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı veya non-alkolik steatohepatit (NASH). Diğer risk faktörleri arasında aflotoksin maruziyeti, obezite, diyabet ve bazı genetik durumlar bulunur (3).

HSK insidansı coğrafi olarak değişiklik gösterir ve kronik hepatit B veya C enfeksiyonunun yaygın olduğu bölgelerde daha yüksek oranlara sahiptir (4). Genellikle 50'li ve 60'lı yaşlardaki bireyleri etkiler, ancak başlangıç yaşı altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak değişebilir (5).

HSK'nın klinik bulguları çeşitli olabilir ve erken evrelerde asemptomatik olabileceği gibi ileri evrede karın ağrısı, kilo kaybı, sarılık ve hepatomegali gibi belirtiler görülebilir (6). HSK'nın erken teşhisi ve doğru evrelendirilmesi, uygun tedavi stratejilerinin uygulanması ve hastaların prognozlarının iyileştirilmesi açısından önemlidir.

HSK taramasında alfa fetoprotein (AFP) ve ultrason görüntüleme tekniği kullanılır. Kesin tanısı için bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (7) görüntüleme teknikleri kullanılır. Görüntüleme tekniklerinin tanıyı kesinleştiremediği nadir durumlarda histopatolojik değerlendirme için biyopsi tercih edilir (8).

HSK için tedavi seçenekleri hastalığın evresine, karaciğer fonksiyonuna ve hastanın genel sağlık durumuna bağlıdır. Cerrahi rezeksiyon, karaciğer nakli ve radyofrekans ablasyon (RFA) veya perkütan etanol enjeksiyonu gibi tedaviler küratif yaklaşımlardır (9). Transarteriyel kemoembolizasyon (1) ve radyoembolizasyon (TARE) gibi lokal bölgesel tedaviler orta evre hastalıkta kullanılabilir (10). Hedefe yönelik tedaviler ve immunoterapi gibi sistemik tedaviler ileri evre HSK vakalarında umut verici sonuçlar göstermiştir (11).

Tedavi seçeneklerindeki ilerlemelere rağmen, özellikle geç evre teşhis ve yüksek nüks oranları nedeniyle HSK'nın genel prognozu kötüdür (12). HSK hastalarında farklı tedavilerin sağkalım sonuçları üzerindeki etkilerini anlamak, tedavi stratejilerini optimize etmek ve hasta bakımını iyileştirmek açısından önemlidir.

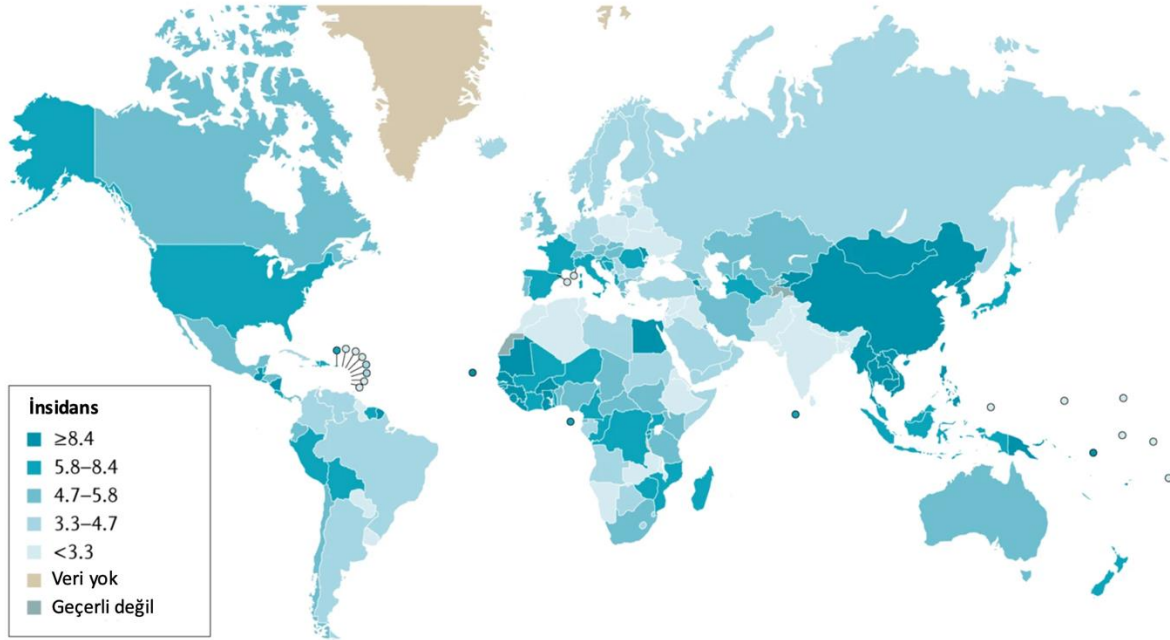
Bu çalışma, HSK tanısı alan hastaların sağkalımı üzerine çeşitli tedavi yöntemlerinin etkilerini değerlendirmeyi amaçlamaktadır. Tedavi sonuçlarını analiz ederek ve prognostik faktörleri dikkate alarak, geleneksel yöntemler yerine hasta bazlı değerlendirmeyi ön planda tutarak farklı tedavi yaklaşımlarının hastaların sağkalımını iyileştirmedeki etkinliği ve etkililiği hakkında bilgi edinebiliriz. Bu araştırmanın bulguları, klinisyenlere, tedavi kararlarında hasta özelliklerini dikkate alarak tedavilerin bireyselleştirilmesi konusunda yol gösterici olabilir. Sonuç olarak, bu çalışmada tedavi modalitelerinin etkinlikleri ve prognoz üzerine etkili faktörler detaylı şekilde değerlendirilerek HSK teşhisi alan bireylerin tedavi yaklaşımlarında hekimlere kolaylık sağlamak ve mümkünse yol göstermek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Hepatoselüler karsinom, en yaygın altıncı kanser türüdür ve dünya genelinde kanser ölümlerinin dördüncü nedenidir (13, 14).

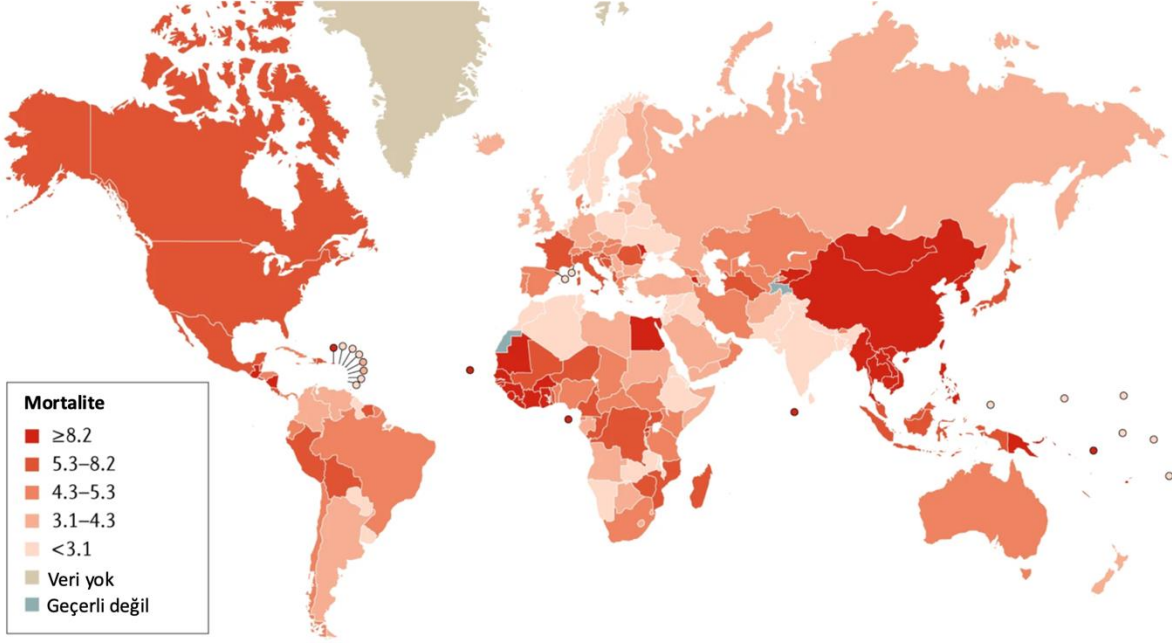
Dünya Sağlık Örgütü (WHO), 2020 yılında dünya genelinde HSK için 881.000 yeni vaka ve 788.000 ölüm olduğunu tahmin etmektedir. HSK'nın en yüksek insidans oranları Doğu Asya, Sahra Altı Afrika ve Güney Amerika'da bulunmaktadır (15). GLOBOCAN kanser istatistik verilerine göre Türkiye'de 2020 yılında 5649 yeni tanı HSK hastası tespit edilmiştir. Türkiye'de HSK için yaşa standartlaştırılmış insidans hızı 100.000 kişi başına yılda 4,3'tür (şekil 2.1). Bu, küresel ortalaması olan 100.000 kişi başına yılda 2,5'e göre daha yüksektir (3).



Şekil 2.1. Primer karaciğer kanserlerinin insidansının coğrafi dağılımı. Rakamlar 100.000 kişi-yıl başına düşen değerlerdir. Globocan 2018 verilerinden uyarlanmıştır (3).

HSK'dan kaynaklanan ölüm oranı ise Türkiye'de yaşa standartlaştırılmış olarak 100.000 kişi başına yılda 3,2'dir (Şekil 2.2). Bu da küresel ortalama olan 100.000 kişi başına yılda 2,2'ye

göre daha yüksektir (2). HSK, primer karaciğer kanserlerinin yaklaşık %80'idir ve hastalık popülasyonun çoğunu 60 yaş civarı erkekler oluşturmaktadır (3).



Şekil 2.2. Primer karaciğer kanserlerinin mortalitesinin coğrafi dağılımı. Rakamlar 100.000 kişi-yıl başına düşen değerlerdir. Globocan 2018 verilerinden uyarlanmıştır (3).

2.2. Etiyoloji ve Etyopatoloji

HSK, çeşitli risk faktörlerini ve altta yatan mekanizmaları içeren çok faktörlü bir etiyojjiye sahiptir. Özellikle HBV ve HCV gibi kronik viral enfeksiyonlar, HSK gelişimi için başlıca etiyojjik faktörler olup, dünya genelindeki vakaların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Diğer önemli risk faktörleri arasında aşırı alkol kullanımı, NASH, aflatoksin maruziyeti ve obezite ile diyabet gibi metabolik bozukluklar yer almaktadır (3, 8, 15).

2.2.1 Hepatit B virüsü

Kronik HBV enfeksiyonu, yaklaşık olarak dünya genelinde 250 milyon kronik enfekte kişiyle kronik karaciğer hastalığının en yaygın nedenlerinden biridir ve HSK vakalarının %45'ini oluşturur (16). Amerika'da HBV'nin endemik olmadığı bölgede yapılan bir çalışmada HBV ile ilişkili HSK hastalarının %90'ından fazlası sirotik zeminde gelişen karaciğer hastalığına sahiptir (17). Ancak bu oran, HBV'nin endemik olduğu Afrika ve Doğu Asya ülkelerinde yüksektir ve HSK vakalarının %30-50'sini oluşturur (18). Yüksek HBV viral yüküne ek olarak, hepatit B antijen pozitifliği, HBV tedavisine başlamamış olmak, HBV genotipleri (C veya D), bazal çekirdek promotör mutasyonlarının varlığı, HBx proteininin çekirdek içi ifadesi, HBV entegrasyonu ve pre-S delesyon mutasyonları, kronik HBV hastalarında HSK görülme ve nüks riskinin artmasıyla ilişkilidir (19, 20). Bir meta-analizde hepatit D virüsü (HDV) enfeksiyonunun HBV tek enfeksiyona göre HSK gelişimi için 2 kat daha yüksek riskle ilişkili olduğunu gösterilmiştir (21).

2.2.2. Hepatit C Virüsü

Keşfinden sadece 30 yıl sonra, HCV şimdi bilim insanlarının, doktorların ve ilaç endüstrisinin olağanüstü çabaları sayesinde tedavi edilebilir bir hastalık haline gelmiştir. Buna rağmen tedavi kaynaklı viral iyileşme, özellikle ileri derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda, HCV ile ilişkili komplikasyonları ve HSK riskini tamamen ortadan kaldıramamaktadır (22). Yaklaşık olarak 57 milyon kişinin kronik hepatit C virüsü enfeksiyonuna sahip olduğu tahmin edilmektedir, ve bu kişilerin %10-20'si karaciğer komplikasyonları, dekompanse siroz ve HSK gibi sorunlar geliştirdiği düşünülmektedir (23, 24).

2.2.3. NASH, Obezite ve Diyabet

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) ve NASH ilişkili HSK prevalansı yaklaşık olarak %3'tür ve bu oran artan sedanter yaşam, metabolik sendrom sebebiyle Batı'da gün geçtikçe artmaktadır (25). NASH ilişkili HSK sirotik zeminde ve sirotik olmayan zeminde

gelişebilmektedir (26). Obezite ve diyabet ilişkili komplikasyonların NASH gibi benzer şekilde HSK riskini arttırdığı bilinmektedir (27).

2.2.4. Aflatoksin

Aflatoksinler, *Aspergillus* mantarları tarafından üretilen ve dünya genelindeki gıda tedarikinin büyük bir kısmını kontamine ettiği bilinen karsinojenik mikotoksinler sınıfındadır ve aktif bir ara ürün ile hücre genlerine hasar verir (28). Aflatoksin, tümör baskılayıcı p53 geninde serin 249'da mutasyona neden olmaktadır (29). Aflatoksin-endemik bölgelerdeki bireylerden elde edilen HSK tümör örneklerinin %30-%60'ında tespit edildi ve bu bireylerin çoğunda HBV enfeksiyonu bulundu (30).

2.2.5. Alkol

Alkol tüketimi, hepatoselüler karsinom dahil olmak üzere kronik karaciğer hastalıklarının bir nedeni olarak bilinmektedir (31). Alkolün, doğrudan (genotoksik) ve dolaylı mekanizmalar (siroz gelişimi) yoluyla hepatoselüler karsinomun gelişiminde rol alabildiği düşünülmektedir (32). Bunun sebebi alkolün metaboliti asetaldehitin hücresel toksik etkileri ve oksijen radikallerinin sitokromlar üzerinden mitokondri yapısını bozmasıdır (33).

Erkekler için aşırı alkol tüketimi günlük 3 içki üzeri, kadınlar için ise günlük 1.5 içki üzeri olarak kabul edilmektedir (34). HSK gelişme riski, günlük alkol tüketimi 10 yıldan daha fazla süreyle 80 g/günden fazla olduğunda 5-7 kat artar (35). Alkol kötüye kullanımının, HSK'nın tüm etiyojilerine göre oranı ülke ve bölgeye bağlı olarak değişiklik göstermektedir; alkol kötüye kullanımının HSK'nın yaklaşık olarak %15-%30'undan sorumlu olduğu bildirilmektedir (36). Alkol kaynaklı dekompanse sirozlu hastalarda HSK'nın yıllık insidansı yaklaşık olarak yüzde 1'dir (37).

2.2.6. Diğer Sebepler

Genetik hastalıklardan herediter hemokromatozis (38), alfa-1 antitripsin eksikliği (39) ve akut intermittent porfiria (40) hastalıklarının HSK riskini artırdığı klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Ayrıca Von Gierke hastalığı gibi metabolik hastalıklar (41) gibi kronik hastalıklar ve siroza sebep olacak diğer sebepler HSK gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilebilir.

2.2.7. Etyopatoloji

HSK'nın patogenezi karmaşık olup, kronik inflamasyon, hepatosit hasarı ve ardışık rejenerasyonu içermekte ve malign dönüşümü teşvik eden genetik ve epigenetik değişikliklere yol açmaktadır. Viral faktörler, konak bağışıklık yanıtı ve çevresel faktörler (alkol ve sigara) arasındaki etkileşim, HSK'nın gelişiminde kritik bir rol oynamaktadır (43).

Viral hepatit, alkolle ilişkili karaciğer hastalığı ve NASH gibi sirozla ilişkili etiyolojiler, HSK vakalarının çoğuna sebep olmaktadır (44). Sıklıkla kronik karaciğer hastalıklarından kaynaklanan sirozun varlığı, HSK gelişme riskini önemli ölçüde artırmaktadır. HSK gelişimi, genellikle karaciğer sirozu bağlamında meydana gelen ve temel karaciğer hastalığının çeşitliliği ile ilişkili olan karmaşık bir çok adımlı süreçtir. Sirozda HSK'nın doğal seyri, düşük dereceli displastik nodüllerin ardışık gelişimiyle başlar ve yüksek dereceli displastik nodüllerin ortaya çıkmasıyla devam eder, bu nodüller erken evre HSK'ya dönüşebilir ve daha ileri evre HSK'ya ilerleyebilir. HSK'ya malign dönüşüm, farklı hücre tiplerinden kaynaklanabilir, bunlar arasında olgun hepatositler ve kök veya progenitor hücreler bulunabilir (45).

Siroz bağlamında gerçekleşen karsinogenezin erken adımları hakkında bazı ipuçları sağlayan moleküler belirteçler, pre-kanserli nodüllerden erken evre HSK'yı ayırt etmek için tanımlanmıştır (46, 47). Bu belirteçlere dayanarak, hepatositlerin kötü huylu dönüşüm mekanizmasının sirozda HSK'nın başlangıcında ve ilerlemesinde Wnt/ β -katenin yolak aktivasyonunu, fetal genlerin yeniden ifade edilmesini, protein katlanma mekanizmasının düzensizleşmesini ve oksidatif stres yanıtını içerdiği gösterilmiştir (48). Ayrıca, birçok çalışma, sirozda HSK'nın başlangıcında ve ilerlemesinde telomer bakımının ve kromozomların sonundaki

tekrarlayan TTAGGG nükleotid dizisini kontrol eden telomeraz kompleksinin önemli bir rol oynadığını göstermektedir (48, 49). Öncelikle, telomeraz ve ribonükleik asit bileşeni farelerde, katalitik ünitenin kodlandığı telomeraz kompleksinin eksikliğinden dolayı kısa telomerlere sahip olmuş ve siroz geliştirmiş ardından HSK oluşmuştur (50). Ayrıca telomeraz ters transkriptazı kodlayan TERT genindeki kalıcı inaktive edici mutasyonlar insanlarda siroz riskini artırmaktadır (51, 52). TERT promotör aktivasyonu, sirozlu hepatositlerin replikatif yaşlanmasını atlamak için dönüşümün erken bir aşamasında gereklidir. Bu sebeple genomik çeşitlilik kazanımı, karaciğer kanserinin geç bir olay gibi görünmektedir (50).

Sirotik zeminde olmayan HSK ile ilgili yapılan çalışma sayısı kısıtlıdır. Histopatolojik açıdan, bir çalışmadaki sirotik olmayan zeminde gelişen hastalardaki tümörler genellikle iyi ve orta derecede diferansiye olmuş, belirli bölgelerde nekroz ve kanama alanları göstermiştir (53). Bağışıklık yanıtlarının düzensizliği ve kronik inflamasyon da non-sirotik HSK patogenezinde rol oynayabilir, bu da tümör mikroçevresi ile tümör hücreleri arasında karmaşık bir etkileşim olduğunu düşündürmektedir (54).

2.3. Tarama ve Tanı

HSK taraması için birden fazla klinik kılavuz bulunmaktadır. En yaygın kabul gören yöntem, ultrason eşliğinde yılda iki kez görüntüleme yapmaktır (serum AFP düzeyiyle birlikte veya olmadan) (55-57). HSK teşhisi genellikle radyolojik olarak elde edilir çünkü biyopsiye bağlı yanlış negatif sonuçlar ve tümör yayılma riski gibi olumsuz riskler vardır (57). İlk tanısal görüntüleme genellikle ultrason kullanılarak yapılır ve bu yöntemin duyarlılığı %58-70'tir (58). Abdomen BT ve abdomen MR, tanıya yardımcı olmak için arteriyel ve venöz faz görüntüleri kullanır ve HSK tespitinde ultrasona göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. BT ve MRG'de karakteristik bulgular, arteriyel fazda hiper-enhansiyon ve gecikmiş venöz fazda yıkama (washout) olarak görülür (59, 60). BT'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %81 ve %93 iken, MRG'nin duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %91 ve %95'tir (61).

2.4. Evreleme

HSK'da tümör evrelendirme sistemi, bir hastanın prognozunu tahmin etmeyi ve buna uygun tedavi seçimini amaçlar. Bu doğru tedaviyi belirlemek ise araştırmacıların tedavi ve sonuçlar hakkında veri paylaşımını standartlaştıran bir evreleme platformu gerektirir (62). Bu şemalar, genellikle hayatta kalmanın önemli belirleyicileri olarak tanınan dört özelliği değişken olarak içermektedir: temel karaciğer hastalığının ciddiyeti, tümörün boyutu, tümörün komşu yapılarına yayılımı ve metastaz varlığı (63-67). Bazılarında, tümör sayısı performans durumu (Tablo 2.3), PVT varlığı, Child-Turcotte-Pugh (CHILD) (Tablo 2.2) skoru ve bazı laboratuvar parametreleri (albümin, bilirubin, alkalen fosfataz (ALP) ve AFP) de incelenmektedir (65). HSK için literatürde olan skora ve evreleme sistemleri tablo 2.1'de özetlenmiştir.

Tablo 2.1. HSK sistemlerinin karşılaştırılması

| | Yıl | Radyolojik Bulgular | | | | Laboratuvar Bulguları | | | | | Diğer | |
|---------------------|-------------|---------------------|-------|-----|-----|-----------------------|-------|-----|-----|-----|-------|------|
| | | Sayı | Boyut | MET | VI | AFP | CHILD | Alb | Bil | ALP | PD | Asit |
| Sistemler | | | | | | | | | | | | |
| OKUDA (63) | 1984 | | var | | | | | var | var | | | var |
| CLIP (64) | 1998 | var | var | | var | var | | | | | | |
| BCLC (68) | 1999 | var | var | var | var | | var | | | | var | |
| TNM (69) | 2003 | var | var | var | var | | | | | | | |
| JIS (70) | 2004 | var | var | var | var | | | | | | | |
| TOKYO (67) | 2005 | var | var | | | | | var | var | | | |
| HKLC (65) | 2014 | var | var | var | var | | var | | | | var | |
| MESH (71) | 2016 | var | var | var | var | var | | | | var | var | |
| ITA.LLCA(72) | 2016 | var | var | var | var | var | var | | | | var | |

CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; TNM, Tümör, lenf düğümü ve metastaz; JIS, Japan Integrated Staging; HKLC, Hong Kong Liver Cancer; MESH, Model to Estimate Survival for HSK; ITA.LLCA, Italian Liver Cancer Group; Sayı, Tümör Sayısı; Boyut, Maksimum tümör çapı; Met, metastaz; VI, Vasküler invazyon; AFP, alfa-fetoprotein; CHILD, Child-Turcotte-Pugh; Alb, albümin; Bil, bilirubin; ALP, alkalin fosfat; PD, performans durumu

OKUDA Skorum Sistemi

OKUDA sistemi (63), yaklaşık 40 yıllık tarihi olsa da zamanının önemli skorum sistemlerinden biri olması ve birçok sisteme ilham olması sebebiyle önem arz etmektedir. Tümör, lenf düğümü ve metastaz (TNM) sınıflandırmasıyla karşılaştırıldığında, Okuda tarafından önerilen prognostik skorum sistemi, tümör boyutunu ve sirozu belirleyen üç parametreyi (asit miktarı, serum albümin ve bilirubin düzeyleri) içermektedir.

CLIP Sistemi

CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) skorum sistemi, HSK hastalarının prognozunu değerlendirmek için kullanılan bir prognostik araçtır. Bu sistem, tümör büyüklüğü, nodül sayısı, portal ven invazyonu ve alfa-fetoprotein düzeyleri gibi tümör özelliklerini içererek HSK'nın şiddetini ve prognozunu belirlemektedir (73). CLIP skorunun dezavantajı; tedavi için en iyi prognostik gruptan fayda sağlayabilecek hastaları tanımlayamamaktadır (70, 73). OKUDA sisteminin kötü prognozu göstermedeki yetersizliklerinden dolayı CLIP (Karaciğer Kanseri İtalyan Programı) sisteminin OKUDA sistemine üstünlükleri bazı çalışmalarda gösterilmiştir (73).

JIS Evreleme Sistemi

Japonya'da, HSK'nın entegre evrelendirmesi için en kullanışlı olan JIS (Japan Integrated Staging) skoru, hem Japonya Karaciğer Kanseri Çalışma Grubu TNM41 hem de CHILD evrelerini kullanarak hesaplanır. JIS skorunda kullanılan Tümör durumu sınıflaması, klasik T skoru numaraları ile aynı olsa da bu skorlamada tümör boyutu, lezyon sayısı ve PVT durumu parametreleri kullanılır. Yeni biyobelirteçlerin dahil edilmemesi ve Japonya nüfusunda geliştirilmiş ve doğrulanmış bir sistem olarak batıda kullanımını yaygın değildir (70).

TOKYO Sistemi

TOKYO sisteminde tümör boyutu, tümör sayısı, serum albümin ve bilirubin, hastaları farklı risk gruplarına ayırmak için kullanılarak, sağkalım sonuçlarına göre değerlendirme yapılmaktadır (67). Ama yapılan çalışmalarda, JIS sisteminin TOKYO sisteminden daha üstün olduğu gösterilmiştir (74).

BCLC Evreleme Sistemi

BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) evreleme sistemi , yayımlandığı yıldan bu yana Avrupa ve birçok diğer ülkede geniş bir şekilde kullanılan bir skor sistemidir. Bu sistemde tümör boyutu, tümör sayısı, performans durumu, damar invazyonu, metastaz durumu ve karaciğer fonksiyonları değerlendirilerek derecelendirme yapılır (66, 68). 2022 yılında sınıflama ve tedavi modalite değişimi için en güncel versiyonu belirlenmiştir (şekil 2.3) (75).

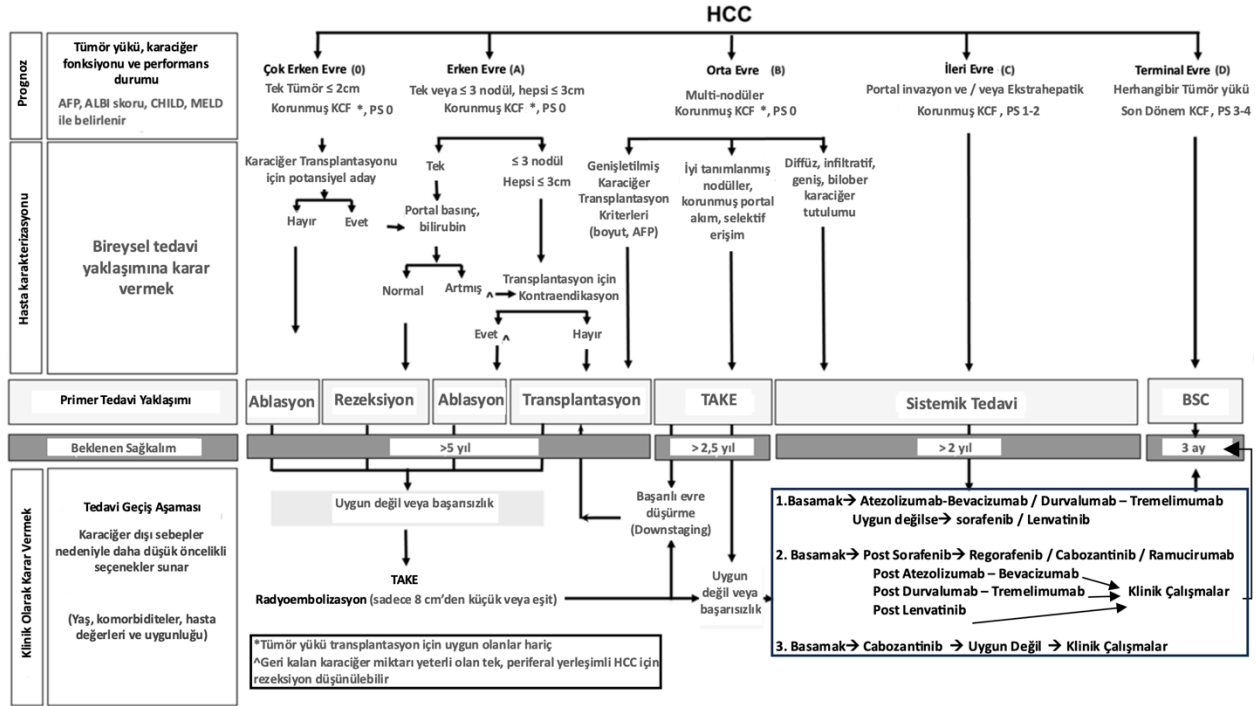
Tablo 2.2. Child-Turcotte-Pugh sınıflaması (Pugh, R.N. et al'den uyarlanmıştır.) (76)

| Faktörler | 1 puan | 2 puan | 3 puan |
|-------------------------|--------|---------------------------------------|---------------------------|
| Total Bilirubin (mg/dL) | >3 | 2-3 | <2 |
| Albümin (g/dL) | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| PT INR | <1,7 | 1,7-2,3 | >2,3 |
| Asit | Yok | Hafif | Orta-masif |
| Hepatik ensefalopati | Yok | Evre 1-2 (veya medikasyon ile regüle) | Evre 3-4 (veya refraktör) |
| | Evre A | Evre B | Evre C |
| Toplam Puan | 5-6 | 7-9 | 10-15 |
| 1 yıllık Sağkalım | %100 | %80 | %45 |

INR, International normalized ratio

BCLC sınıflandırmasının temel sorunu veya dezavantajı, ara evre hastalarıyla ilgilidir, çünkü daha ileri bir alt sınıflandırmayla, bu hastalar daha etkili tedavi rejimlerine yönlendirilebilir. Güney Kore'de yapılan bir çalışmada, cerrahi rezeksiyonun TAKE'ye göre genel medyan sağkalım süresi önemli ölçüde daha iyiydi (61'e karşı 30 ay) (77). 4958 hastanın yer aldığı dokuz çalışmanın yapıldığı son bir meta-analiz, BCLC evre B HSK hastalarında karaciğer rezeksiyonunun, sadece TAKE ile karşılaştırıldığında muhtemelen genel sağkalımı

artırdığını ve tedaviye bağlı komplikasyonların insidansını artırmadan etkili olduğunu göstermiştir (78).



Şekil 2.3. BCLC evreleme sistemi ve tedavi algoritması

2022 yılında güncellenen BCLC sistemi (79), birinci basamak tedavi önerilerine bağlı olarak 5 aşamaya göre bir prognost belirler. Mevcut bilimsel kanıtlara göre, her tümör aşamasının beklenen sonucu ortanca sağkalım olarak ifade edilir. Karaciğer fonksiyonu (KCF), geleneksel CHILD evrelemesine ek olarak AFP, ALBI skoru ve MELD ile belirlenir. Kullanılan kısaltmalardan bazıları; AFP, Alfa-fetoprotein; ALBI, Albümin-bilirubin; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, En iyi destekleyici tedavi; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group-performans durumu; MELD, End-stage liver disease modeli; TACE, Transarteriyel kemoembolizasyon

TNM Sistemi

İlk TNM sistemi 1954 yılında tanımlanmıştır. 2004 yılında yayınlanan bir çalışma, HSK'nın evrelendirilmesi konusunda Amerikan Hepato-Pankreato-Biliyer Derneği ve Amerikan Kanser Ortak Komitesi arasında sağlanan uzlaşmayı vurgulamaktadır ve bu uzlaşımın klinik uygulamalara rehberlik edeceği önemli bir adımdır (69). Bu skorlama sisteminde T: TX - Primer tümör değerlendirilemez, T0 - Primer tümör bulgusu yok, T1 - Vasküler invazyon olmadan tek tümör, T2 - Vasküler invazyon ile tek tümör veya <5 cm olmayan çoklu tümörler, T3a - En az bir tümörün >5 cm olduğu çoklu tümörler, T3b - Portal venin veya hepatik venin ana dalını içeren tek tümör veya herhangi bir boyutta çoklu tümörler, T4 - Safra kesesinden başka bitişik organlara doğrudan invazyonu olan tümörler veya visseral peritonun perforasyonu şeklindedir. N; nodül durumunu belirtir ve lenf düğümü metastazı belli değilse X, yoksa 0 ve varsa 1 puan alır. M; metastazı temsil etmektedir ve yoksa 0, varsa 1 puan verilir.

HKLC Sistemi

HKLC (Hong Kong Liver Cancer) sisteminde Hasta performans durumu, CHILD sınıfı, tümör durumu (boyut, nodül sayısı ve intrahepatik vasküler invazyon varlığı) ve ekstrahepatik vasküler invazyon veya metastaz varlığıyla ilgili veriler parametre olarak kullanılmaktadır (65). Doğu Asya ülkelerinde daha yaygın olarak kullanılsa da tüm dünyada HKLC sisteminin BCLC sistemine prognostik doğruluk açısından üstünlükleri gösterilmiştir (80). BCLC'ye kıyasla HKLC sisteminin tedavi şemasında daha agresif tedavi önerilmektedir (81).

MESH Skorlama Sistemi

MESH (Model to Estimate Survival for HSK) sistemi (0 ila 6 puan arasında değişen) Milan Kriterleri, vasküler invazyonun varlığı ve türü, CHILD skoru, performans durumu ve laboratuvar parametrelerini (AFP ve ALP) içerir (71).

ITA.LI.CA Sınıflaması

ITA.LI.CA (Italian Liver Cancer Group) sınıflamasında tümör evresi ve fonksiyonel skorlama sistemleri kombinasyonu kullanılır. Aşama 0: Tümör çapı 2 santimetreden küçüktür ve sadece bir nodül bulunmaktadır. Vasküler invazyon veya metastaz belirtisi bulunmamaktadır. Aşama A: Tümör çapı 2 santimetreden büyüktür veya birden fazla nodül bulunmaktadır, ancak hepsi 5 santimetreden küçüktür. Vasküler invazyon veya metastaz belirtisi bulunmamaktadır. Aşama B1: Tümör çapı 2 santimetreden büyüktür veya birden fazla nodül bulunmaktadır, ancak hepsi 5 santimetreden küçüktür. Vasküler invazyon belirtisi bulunmaktadır, ancak metastaz yoktur. Aşama B2: Tümör çapı 5 santimetreden büyüktür veya çapı 3 santimetreden büyük olan bir nodül bulunmaktadır. Vasküler invazyon belirtisi bulunmamaktadır, ancak metastaz mevcuttur. Aşama C: Herhangi bir tümör boyutu veya nodül sayısı bulunmaktadır, var veya yok, metastazlar mevcuttur' şeklindedir (72). BCLC, CLIP, MESH, HKLC ve JIS gibi en yaygın kullanılan evrelendirme sistemleriyle karşılaştırıldığında, ITA.LI.CA hem Avrupa hem de Asya popülasyonlarında geniş bir uygulanabilirlik göstermektedir. Bununla birlikte, ITA.LI.CA prognostik evrelendirme sistemi, geriye dönük bir çalışma olması ve tüm hastaların neredeyse iyi performans durumuna sahip olması nedeniyle, kötü performans durumuna ve karaciğer dekompansemanına sahip popülasyonlarda prospektif çalışmalarla daha fazla doğrulama gerektirmektedir (82).

Sağkalımı tahmin etmek için sistemler olarak Okuda, JIS, TOKYO, CLIP ve MESH kullanılırken, tedavi kararını yönlendiren evrelendirme sistem olarak TNM kullanılmaktadır. ITA.LI.CA, HKLC ve BCLC sistemleri kombine sistemlerdir (83).

Tablo 2.3. ECOG Performans Skorlama Sistemi (Oken, M.M. et al'den uyarlanmıştır.)(84)

| PUAN | PERFORMANS DÜZEYİ |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PD 0 | Asemptomatik (Tam aktif, tüm hastalık öncesi aktivitelerini kısıtlama olmaksızın yapabilir) |
| PD 1 | Semptomatik fakat tamamen ayakta (Zorlu fiziksel aktivitelerde kısıtlama var ama ofis işi gibi basit işlerde çalışabilir) |
| PD 2 | Semptomatik, günün %50'sinden fazla ayakta (Ayakta ve kendi bakımını yapabilir ancak düzenli işlerde çalışamaz) |
| PD 3 | Semptomatik, günün %50'sinden fazla yatakta (Kendi bakımını yapmakta zorlanıyor) |
| PD 4 | Yatalak (Kendi bakımını yapamıyor, tam olarak yatağa veya sandalyeye bağımlı) |
| PD 5 | Ölüm |

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PD, Performans durumu

2.5. Mevcut Tedavi Seçenekleri

HSK için çeşitli tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Karaciğer rezervlerine de zarar verici tedavi olmaları ve hastaların birçoğunun siroz zemininde HSK geliştirmesi sebebiyle uygun tedavi bireysel olarak seçilmelidir (85). HSK için farklı tedavi seçenekleri şekil 2.4'te özetlenmiştir ve HSK evresine göre seçilen tedaviler şekil 2.5'te ve Tablo 2.4'te sunulmuştur.

2.5.1. Cerrahi Müdahaleler

Cerrahi Rezeksiyon

HSK vakalarında ileri düzey karaciğer fibrozisi ve portal hipertansiyon belirtileri olmayan durumlarda cerrahi rezeksiyon tercih edilen tedavi yöntemidir. Kronik karaciğer hastalığı olan hastalarda karaciğer cerrahisi, özellikle genişletilmiş rezeksiyon sonrası hepatik yetmezlik riski artmıştır. Yaklaşık olarak tekrarlayan lezyonların %80'i karaciğerde yer almaktadır. Nüks tümörlerin sadece %15'i cerrahi olarak çıkarılabilir (86). Cerrahi rezeksiyon, tedavi edici bir seçenek olmasına rağmen, kan kaybı, morbidite ve mortalite gibi birçok faktörün

etkisiyle uygulaması sınırlıdır (87). HSK rezeksiyonu ayrıca sirozlu hastalarda ileri evrelerde (CHILD skorları B ve C veya MELD (End-stage Liver Disease Model) 10 üzerinde) kontrendikedir (88).

HSK vakalarının yaklaşık yarısı erken teşhis edilmektedir ve bu yüzden cerrahi önemli bir tedavi seçeneğidir (89). Avrupa Karaciğer Araştırmaları Derneği (EASL) ve Avrupa Araştırma ve Tedavi Kılavuzları önerisi, cerrahinin hastalığın çok erken veya erken evrelerindeki (BCLC 0-A) hastalara sınırlı olduğunu belirtmektedir (90). Bu nedenle, cerrahi rezeksiyon için en iyi adaylar, izole bir karaciğer tümörü olan hastalar, radyolojik olarak vasküler invazyon belirtisi olmayan hastalar ve korunmuş sentetik karaciğer fonksiyonu olan hastalardır (91). Son çalışmalar, portal hipertansiyon belirtisi olmayan siroz vakalarında ölüm oranının %5'in altında olduğunu bildirmiştir (92).

HSK için kısmi hepatektomi sonrası 5 yıllık sağkalım oranları %60 ila %70 arasında değişmektedir (93, 94). Nüks oranı, yeni HSK oluşumu, mikrovasküler invazyonun varlığı veya uydu nodüllerinin varlığından kaynaklanabilir (95, 96). Rekürrensler bimodal olarak pik yapar: İlk zirve, rezeksiyondan yaklaşık 1 yıl sonra gerçekleşirken, ikinci zirve 4 ila 5 yıl sonra meydana gelir. Geç rekürrensin de novo HSK'yı temsil ettiği bildirilmektedir (97).

Bozulmuş karaciğer fonksiyonu ve/veya belirgin portal hipertansiyon ve bölgesel lenf düğümü metastazları azalmış sağkalımla ilişkilidir (98). Anatomik rezeksiyon, non-anatomik rezeksiyona göre daha iyi rekürrenssiz sağkalım ile ilişkilidir (99).

Karaciğer rezeksiyonu sonrası görülen yaygın komplikasyonlar arasında venöz kateter kaynaklı enfeksiyon, plevral efüzyon, insizyon enfeksiyonu, pulmoner atelettazi veya enfeksiyon, asit, subfrenik enfeksiyon, idrar yolu enfeksiyonu, intraperitoneal kanama, gastrointestinal kanama, safra yolu kanaması, pıhtılaşma bozuklukları, safra sızıntısı ve karaciğer yetmezliği yer almaktadır (100).

Karaciğer rezeksiyonu için postoperatif morbidite genellikle kesim kenarından kanama, asit (özellikle sirozlu hastalarda veya kistli hastalarda) ve karın içi sıvı birikimi veya apse ile ilişkilidir ve bildirilen oranlar %11 ila %34 arasında değişmektedir ve rezeksiyon büyüklüğü ile morbidite ile mortalite artmaktadır (101, 102). Bir çalışmada HSK hastalarında 60 yaş üzeri

olmak, diabetes mellitus, obezite, siroz, intraoperatif kan transfüzyonu, 180 dakikayı aşan operasyon süresi ve büyük karaciğer rezeksiyonu postoperatif enfeksiyon komplikasyonları için bağımsız risk faktörleri olarak belirlenmiştir (103). Başka bir çalışmada 300 dakikadan uzun operasyon süresi ve safra sızıntısının enfeksiyöz komplikasyonlar için bağımsız risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca düşük trombosit sayısı, siroz ve 1.000 mL'den fazla kan kaybı, enfeksiyon olmayan komplikasyonlar için risk faktörleri olarak belirlenmiştir (104).

Karaciğer Transplantasyonu

Kadavradan veya canlı donörden alınan karaciğer dokusu ile transplantasyon gerçekleştirilebilir (105). Ancak, rezektabl olmayan lokal HSK'lı hastalar için yapılan nakil deneyimleri başlangıçta hayal kırıklığı yaratmıştır. Yüksek 90 günlük mortalite oranları, hastaların %80'inde tümör nüksü olması ve düşük sağ kalım oranları hastalığın ileri evre hastalıkla ilişkilendirilmiştir. (106). Mazzaferro ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptığı çalışma, karaciğer naklini HSK'lı hastalarda büyük bir başarı hikayesine dönüştürmüştür (107). Dahası, takip eden çok sayıda çalışmada, karaciğer naklinin, dikkatle seçilmiş hasta alt gruplarında alternatif tedavilere göre en azından aynı derecede etkili ve muhtemelen daha etkili olduğunu önermektedir (108).

HSK'nın tedavisi için karaciğer nakli önemli bir seçenektir çünkü hem malign tümörün rezeksiyonu gerçekleştirilmekte hem de sirozlu karaciğer değiştirilmektedir (109).

Karaciğer nakli, karaciğer fonksiyonlarının bozulduğu, şiddetli portal hipertansiyonun geliştiği veya tümör yerleşimi nedeniyle cerrahi ekzizyonun mümkün olmadığı durumlarda endikedir. Tümörler, tek tümörün ≤ 5 cm veya iki ila üç tümörün ≤ 3 cm olması, büyük damar invazyonu veya ekstrahepatik tümör yayılımının olmaması temelinde görüntüleme çalışmalarına göre Milan kriterlerini karşılamalıdır (107). Milan kriterleri, kadavra vericili karaciğer nakli için dahil edilme kriteri olarak Amerikan Organ Paylaşımı Ağı (UNOS) tarafından benimsenmiştir. Aynı zamanda Amerikan Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği, Avrupa Karaciğer Hastalıkları Araştırma Derneği kılavuzları ve uluslararası bir HSK uzlaşısı konferansı tarafından da benimsenmiştir (110, 111).

Milan kriterlerini karşılayan ve karaciğer nakli geçiren hastaların 4 yıllık hasta sağkalım oranı %75'tir ve nüks etmeme oranı ise %83'tür (107). UNOS verilerine göre, Milan kriterlerine uygun karaciğer nakli yapılan hastaların 5 yıllık sağkalım oranı %61'dir (112). Bir derleme, tümör evresini düşürme >40% başarı oranı ile 1 yıllık genel sağkalım oranı %87 ile %100 arasında değişirken, 4 ile 5 yıllık sağkalım oranı %90 ile %70 arasında değişmekte ve nüks oranı %16 olarak raporlanmıştır (112).

Farklı üç zaman dilimi (1987-1991, 1992-1995 ve 1996-2001) karşılaştırıldığında, yıllar içinde kadavra bekleme süreleri uzamasına rağmen (sırasıyla 37, 103 ve 215 gün) , HSK nedenli ortotropik karaciğer transplantasyonu yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım oranları önemli ölçüde artmıştır (sırasıyla %25, %47 ve %61). Buna karşılık, malign olmayan nedenlerle ortotropik karaciğer transplantasyonu geçiren kontrol hastalarının beş yıllık sağkalım oranı %71 idi ve yıllar içinde benzer düzeylerde kalmıştır. Bu veriler, HSK için ortotropik karaciğer transplantasyonundaki daha iyi sonuçların daha iyi hasta seçimine bağlı olduğunu düşündürmektedir (114).

Komplikasyonlar hem post-transplantasyonun ilk günlerinde hem de uzun vadeli olarak ortaya çıkabilir. Hemen postoperatif dönemdeki ana komplikasyonlar, greft fonksiyonuyla ilgili sorunlar (disfonksiyon ve greft reddi), cerrahi teknik, enfeksiyonlar (bakteriyel, fungal ve viral) ve sistemik sorunlar (solunum, böbrek veya nörolojik) ile ilişkilidir (115, 116). Uzun vadeli olarak ise, komplikasyonlar genellikle uzun süreli immünsüpresif tedavinin bir sonucu olarak ortaya çıkar ve bunlar arasında kronik rejeksiyon, böbrek yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, nörolojik komplikasyonlar, obezite, sekonder kanser gelişimi yer alır (117).

HSK hastalığının nüksü, uzun vadeli sağkalımı ve greft kaybını tehdit edebilecek ana sorunlardan biridir, ancak bu, nakilden kaynaklanan bir komplikasyon olarak değerlendirilmez. Aslında, çoğu durumda, nakil işlemi, HSK'lı karaciğerin başarısızlığına neden olan temel hastalığı ortadan kaldırmaz (118).

2.5.2. Lokorejyonel Tedaviler

Radyofrekans Ablasyon

RFA HSK için en yaygın uygulanan minimal invaziv tedavilerden biridir (119). RFA hızlı bir elektromanyetik darbe sağlayarak dokunun koagülatif nekrozuna yol açan termal bir hasar oluşturur. Isı hasarı, ulaşılan sıcaklık ve ısıtma süresine bağlıdır. RFA, tecrübeli bir merkezde yapıldığı takdirde HSK'nın ana tedavilerinden biri olarak kabul edilmektedir. Bu tedaviyle 3 cm altındaki HSK lezyonlarının yaklaşık %90-100'ünde tam yanıt oranları elde edilebilmektedir. EASL'a göre, operabl BCLC 0-1 hastalarda cerrahi rezeksiyon için etkili bir alternatif olarak kabul edilmektedir (120). Literatürde RFA tedavisi ile ilgili kesin bir uzlaşma bulunmamaktadır. HSK boyutunun 5 cm'yi aştığı durumlarda RFA ile tedavi edilmemesi belirten çalışmalar vardır (121). Fakat, RFA'nın lokal ileri evre HSK'da olumlu sonuçlar gösterdiği kanıtlar da literatürde yerini almıştır (122). RFA'nın karaciğer transplantasyonuna kadar HSK ilerlemesini engellemek için kullanılabileceği bildirilmektedir (123).

RFA'nın güvenlik profili yüksektir, yaklaşık %5 hastada kendini sınırlayan hafif yan etkiler görülebilir. RFA ile %0.3 mortalite ve %2 major komplikasyonlar bildirilmiştir; bunlar arasında safra yolları yaralanması, kanama, hepatik abse ve intestinal perforasyon bulunur (124, 125). İğne geri çekilirken düşük dereceli ısı uygulanarak önlenmesi gereken başka bir endişe verici komplikasyon ise %0.5 civarında rapor edilen tümör ekimidir (seeding) (126).

Termo-Ablasyon

HSK için termo-ablasyon (MWA) tedavisi de kullanılmaktadır. MWA, 1-300 GHz aralığında olan elektromanyetik dalgaları içerir. İntraoperatif, laparoskopik ve perkütan olmak üzere çeşitli yollarla uygulanabilir. MWA, RFA'ya kıyasla bazı avantajlı özelliklere sahiptir, bunlar arasında hedef dokuya iletilen daha yüksek sıcaklık derecesi, tedavi seansının daha kısa süresi ve cilt yanma riskinin olmaması yer alır (127). RFA ile MWA'yı karşılaştırmayı amaçlayan önceki randomize kontrollü çalışmalar, iki tedavi yönteminin benzer etkinliğini bildirmiş olsa da, RFA'nın lokal tümör kontrolü ve komplikasyon oranlarında nispeten daha iyi

olduğu görülmüştür (128). Ayrıca, MWA ile tedavi edilen malign karaciğer tümörüne sahip 1000'den fazla hastayı içeren yakın tarihli büyük bir çalışma, %2.6 oranında major komplikasyon ve ağrı, ateş, plevral effüzyon ve cilt yanığı gibi daha yüksek oranda minor komplikasyon bildirmiştir (129).

Transarteriyel Kemoembolizasyon

Transarteriyel kemoembolizasyon (1) ilk olarak 1970'lerde geliştirildi ve o dönemde cerrahi olarak çıkarılamayan HSK hastaları için sistemik kemoterapiye alternatif olarak değerlendirilmekteydi (130). Tümör nekrozu elde etmek için gereken yüksek dozlar, yalnızca %12-20 oranında tümör remisyon oranlarıyla birlikte önemli düzeyde sistemik ve hepatik toksisiteye neden oluyordu (130, 131). TAKE, BCLC evre B'ye sahip orta düzeyde HSK hastaları için ilk tedavi seçeneği olarak belirtilmiştir (132).

Konvansiyonel TAKE'nin uygulanması, sırasıyla 1, 3 ve 5 yıl süresince %80, %43 ve %23 gibi artmış sağkalım oranlarına yol açmıştır (65). Son zamanlarda yapılan büyük çaplı meta-analizde (9 randomize kontrollü çalışma dahil edildi) semptomatik tedaviye kıyasla genel olarak iyileşmiş bir sağkalım görülmüştür (HR = 0.705, %95 GA: 0.5-0.99) (133).

Pawlik ve arkadaşları (134) tarafından yapılan prospektif bir tek merkezli çalışma, ileri evre HSK'lı hastalarda kombinasyon halinde doksorubisin içeren TAKE ve sorafenibin uygulanmasını incelemiş ve yanıt değerlendirme kriterlerine göre hastalık kontrol ve objektif tedavi yanıtı oranlarının literatüre göre daha iyi olduğu bulunmuştur.

TAKE her zaman etkili olmayabilir ve tümör nüks oranı yüksektir. Bunun nedenlerinden biri, HSK tümörlerinin genellikle vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kökenli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) düzeylerinin yüksek olmasıdır. Bu moleküller, anjiyogenez sürecinde rol alır, yani yeni kan damarlarının oluşumunu sağlar. HSK tümörleri, VEGF ve PDGFR'yi up-regüle ederek kendilerini oksijen ve besin maddeleri ile besleyen yeni kan damarları oluşturabilir, bu da TAKE'ye karşı daha dirençli hale gelmelerine neden olabilir (135).

TAKE işlemi ile ilişkili olumsuz olaylar görülebilir. Bu olaylardan en yaygın olanı embolizasyon sendromudur ve karın ağrısı, yüksek ateş ve işlem sonrası 1-2 gün içinde yüksek karaciğer enzimleri ile karakterizedir (136, 137). Diğer olumsuz olaylar arasında iyatrojenik safra kanalı yaralanması, hipoksik kolesistit ve karaciğer apsesi yer alır (138). Ayrıca, TAKE ile ilişkili mortalite oranı yaklaşık olarak %0.38 olarak bildirilmiştir (139). Bununla birlikte, ileri evre siroz durumunda karaciğer fonksiyonlarında bozulma gelişebilir ve bir çalışmada sirozu ve asiti olan hastaların %17.3'ünde işlem sonrası karaciğer yetmezliği gelişmiş ve bu hastaların %94'ü TAKE işleminden sonraki 1 yıl içinde hayatını kaybetmiştir (140). 1348 hastaya 2012 TAKE işlemi uygulandığı bir çalışmada; 3 olguda karaciğer kanserinin spontan rüptürü, 1 olguda duodenum perforasyonu, 3 olguda karaciğer apsesi (bunlardan biri sepsis ile ilişkiliydi), 1 olguda pulmoner emboli, 1 olguda hepatik arter spazmı, 40 olguda hepatik arter oklüzyonu, 3 olguda femoral sinir yaralanması, 1 olguda biliyoma ve 1 olguda akut böbrek yetmezliği bildirilmiştir (137).

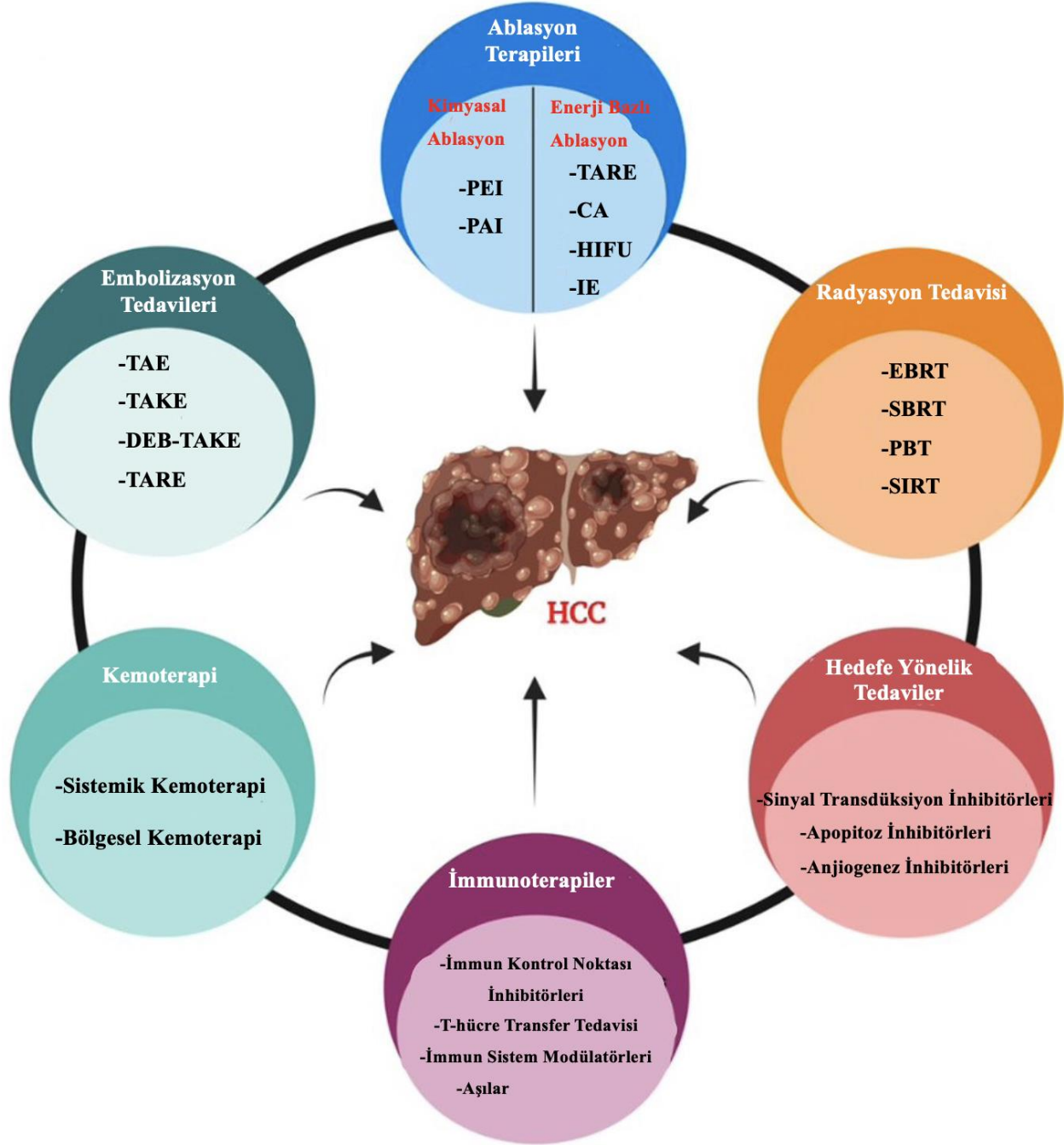
Transarteriyel Radyoembolizasyon

TARE, radyoizotop iytriyum 90 (90Y) kullanılarak gerçekleştirilen bir transkateter intra-arteriyel tedavidir ve aynı zamanda TARE, seçici internal radyasyon terapisi (SIRT) ve 90Y tedavisi olarak da adlandırılır (141). TARE öncesi bir ön tedavi simülasyon testini gerektirir, bu da karaciğer anjiyografisi ve nükleer taramayı içerir. Anjiyografik değerlendirme, çölyak gövde ve hepatik arter anatomisini, hepatik arterden olmayan arterleri, olası ekstrahepatik kollateral arterleri, portal ven açıklığını ve arteriyoportal şantın varlığını incelemelidir. HSK, ekstrahepatik kollateral arterlerden kan akışını kullanabilir ve tümörü besleyen bir damarı tanıyamamak eksik tedaviye yol açabilir (142).

TARE daha çok orta ve ileri evre HSK'da kullanılırken son zamanlarda erken evre HSK'da BCLC tedavi algoritmasında yerini almıştır (79). Bu durumun temel nedeni, randomize kontrollü çalışmalardır. Ayrıca, son 20 yılda TARE uygulaması, dünya çapında yapılan çalışmalarda sürekli bir artış göstermiştir (7, 143). Biriken kanıtlar ve deneyim, bazı üçüncü basamak merkezlerin TARE'yi BCLC evrelerine bağlı olarak HSK'lı hastaların birincil

tedavisinde kullanmasına yol açmıştır (144, 145). Bunun için korunmuş karaciğer fonksiyonu (CHILD A), normal serum bilirubin seviyesi, sınırlı tümör yükü (B 50% karaciğer) ve anlamlı akciğer şantı olmaması?? (kontrol et) gereklidir (146). TARE ile TAKE'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Bunun nedeni ise bahsi geçen iki tedavi yönteminin birbirine üstünlüğünün değerlendirilebilmesi için yüksek sayıda hasta gerekmesidir. Literatürde opere edilemeyen HSK hastalarında TARE ile TAKE karşılaştıran bir çalışmada benzer sağkalım oranları elde edilmiş ancak TARE ile daha uzun progresyonsuz sağ kalım (13,3 ay karşı 8,4 ay) ve daha az yan etki gösterilmiştir (147).

TAKE tedavisinde olduğu gibi TARE tedavisinde de görülen komplikasyonlar; tedaviden sonra bulantı, kusma, ateş ve yorgunluktur (148). Gastrointestinal ülser, radyasyon pnömoniti, radyasyon ile indüklenen karaciğer hastalığı gibi yan etkiler TARE tedavisinde radyasyon uygulaması sebebiyle görülen yan etkilerdir ve işlem öncesi kapsamlı anjiyografik değerlendirme ile bu komplikasyonlar önlenabilmektedir (149-151). Post embolizasyon sendromu, TAKE ve TARE işlemlerinde uygulanan embolizan maddelere bağlı olarak ortaya çıkabilen bir sendrom olup karın ağrısı, yüksek ateş ve yüksek karaciğer enzimleri gibi belirtilerin birleşimini ifade eder (152). Lance ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (153), TAKE ve TARE arasında postembolizasyon sendromu oranlarının benzer olduğu gösterilmiştir.



Şekil 2.4. HSK tedavisi için farklı terapi seçenekleri (Suresh et al. 2023'ten uyarlanmıştır.)

(154) PEI, perkütan etanol enjeksiyonu; PAI, perkütan asetik asit enjeksiyonu; TAE, transarteriyel embolizasyon; TAKE, transarteriyel kemoembolizasyon; DEB-TAKE, ilaç yüklü partiküllerle transarteriyel kemoembolizasyon; TARE, transarteriyel radyoembolizasyon; EBRT, dış ışın radyoterapisi; SBRT, stereotaktik vücut radyoterapisi; PBT, foton ışını terapisi; SIRT, selektif internal radyoterapi

2.5.3. Tümörün Evresini Azaltma ve Köprüleme Tedavileri

Çoklu HSK tedavi yöntemleri için kanıtlanmış fayda sağlayan iki önemli senaryo, transplantasyon yapılamaz durumdaki Milan dışı HSK'nın Milan kriterlerine göre küçültülmesi, hastanın liste dışı kalmasının engellenmesi ve HSK'nın transplantasyona köprülenmesidir. Küçültme ve köprüleme için en yaygın kullanılan tedavi yöntemi TAKE'dir. Bununla birlikte, TARE, RFA, etanol ablasyonu, cerrahi rezeksiyon ve radyasyon da bu amaçla kullanılmıştır.(155). BCLC, HKLC, JIS ve ITA.LI.CA evreleme sistemlerine göre tercih edilen tedavi yöntemleri şekil 2.4'te sunulmuştur.

Tahminlere göre, küçültme tedavisi alan hastaların %6-28'i cerrahi rezeksiyona aday hale gelir. Transplantasyon için uygunluk değerlendirmesinde kullanılan kriterlere bağlı olarak, küçültmenin başarı oranı %24-90 arasında değişmektedir (155). Lezyondaki küçülmeyi inceleyen ilk prospektif çalışmalardan biri, TAKE, RFA, etanol ablasyonu veya rezeksiyon kullanılarak %70,5 tümör boyutunda azalma başarı oranı göstermiş ve 1 ve 4 yıl sonrası transplantasyon sağkalım oranları sırasıyla %96,2 ve %92,1 olarak bildirilmiştir (156). TAKE sıklıkla 3 cm'den büyük tümörlerde kullanılır ve bir çalışmada %54 oranında başarı ile küçülme sağlandığı gösterilmiştir (157). RFA de kullanılan bir yöntem olup, bu yöntemle 3 cm'den küçük tümörler başarılı şekilde tedavi edilmektedir. RFA sonrası tam tümör nekrozu oranı %90'a kadar yüksek bildirilmiştir ve bir çalışmada ortalama %58 olarak rapor edilmiştir (157, 158).

Literatürde, TAKE sonrası %3,0-9,3 oranında ve RFA sonrası %0-21 oranında tümör boyutunda azalma olduğunu belgelemiştir (159). TARE, T3 lezyonları T2'ye küçültme konusunda TAKE ile karşılaştırılmış ve TARE'nin (%58'lik oranla TAKE'ye kıyasla %31'lik oranla) daha başarılı olduğu bulunmuştur. Aynı çalışmada, TARE'nin TAKE'ye göre daha iyi genel sağkalım (41,6-19,2 ay) sağladığı da bildirilmiştir (158). TAKE'nin %27-57 oranında tam tümör nekrozu sağladığı ve TAKE için %77 tam tümör nekrozu oranı bildiren bir çalışma da mevcuttur (159). Bununla birlikte, sistematik bir derleme, TAKE ve TARE arasında transplantasyon sonrası başarı veya nüks oranlarında fark olmadığını göstermiştir (82). Karaciğer rezeksiyonu sonrası karaciğer transplantasyonu geçiren HSK hastalarının, yalnızca karaciğer transplantasyonu olan hastalarla benzer 3 ve 5 yıllık sağkalımlara sahip olmuştur (160).

2.5.4. Kemoterapi

Kemoterapötik ajanlar, örneğin oksaliptatin ve gemsisitabin, HSK tedavisinde minimal başarı göstermişlerdir ve bu nedenle sistemik toksisite ve kısa süreli sağkalım avantajları nedeniyle önerilmemektedir (161). HSK'lı 37 hastanın değerlendirildiği bir retrospektif çalışma, kapetsitabin alan hastalarda 8.1 aylık ortalama genel sağkalım göstermiştir (162). GEMOX (gemsisitabin ve oksaliptatin kombinasyonu) alan ileri evre HSK hastalarını inceleyen başka bir retrospektif çalışma, ortalama genel sağkalımı 11 ay olarak göstermiştir (163). Doksorubisin ve FOLFOX4 (florourasil, lökovorin ve oksaliptatin) arasında yapılan bir Faz II randomize kontrollü çalışma, her iki tedavi arasında anlamlı bir farklılık göstermeyen ortalama sağkalım sonuçlarına sahiptir. (164).

2.5.5. Hedeye Yönelik Tedaviler

Sorafenib

HSK'da hedeye yönelik tedavilerin geliştirilmesi uzun yıllardır devam etmektedir ve bu süreçte 1990 yılında sorafenib geliştirilmiştir. Sorafenib, hücre proliferasyonunu güçlü bir şekilde inhibe eden bir oral multi-kinaz inhibitörüdür ve pro-anjiojenik VEGF ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörünü inhibe ettiği gösterilmiştir (165). HSK için tıbbi tedavi eksikliği nedeniyle, sorafenib, siroz derecesine bakılmaksızın hızlı bir şekilde FDA (Amerika Gıda ve İlaç İdaresi) tarafından onaylanmıştır (166).

Sorafenib'in etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir. SHARP randomize kontrollü çalışmasında, sorafenib tedavi grubunda genel sağkalım 10.7 ay iken plasebo grubunda 7.9 aydı ve HSK hastalarında iyi bir güvenlik profili sergilemiştir (167), bu da sorafenib'i ileri evre HSK tedavisi için tek onaylı sistemik ajan yapmıştır. Mevcut durumda yeni, etkili tedavilere büyük bir ihtiyaç olduğu açıktır. İleri evre HSK için en iyi seçenek olarak kabul edilen sorafenib, sadece sınırlı bir sağ kalım avantajı sağlamaktadır (168).

Gelecekte HSK sürecindeki birden fazla yolak üzerinde hedefe yönelik kombinasyon tedavileri ile genel sağkalımın artırılması hedeflenmektedir.. (169). Gadani ve arkadaşları (170), yaptıkları çalışmada CHILD A ve B sınıfı karaciğer kanserli hastaların retrospektif bir analiz sonuçlarını sunmuştur. Bu çalışmada, hastalar, TARE tedavisi öncesinde sorafenib kullanmaktaydılar ve tedaviden sonra sorafenib tedavisine devam etmişlerdir. Hastaların genel sağkalımı, sadece sorafenib kullanan önceki çalışmalarda bildirilenlerden daha yüksek saptanmıştır. Sorafenib, adjuvan sistemik tedavi için en umut verici adaylardan biridir ancak rezeksiyon veya ablasyon sonrası HSK hastalarında etkisiz kalmıştır. 2005 yılında yapılan STORM çalışmasının sonuçları, rezeksiyon veya ablasyon sonrası HSK hastalarında adjuvan sorafenibin plaseboya kıyasla sağkalım süresini anlamlı bir şekilde iyileştirmediğini göstermiştir (171). SORAMIC çalışmasında, selektif internal radyoembolizasyon tedavisinin sorafenib'e eklenmesi, sadece sorafenib'e kıyasla genel sağ kalımı iyileştirmemiştir. Alt grup analizinde, genç yaş, nonsirotik vakalar ve alkol dışı etiyolojilerde artan fayda gösterilmiştir (172).

Sorafenib'e bağlı olarak ishal, hipertansiyon, kanama ve cilt toksisiteleri gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (173-175). Di Costanzo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sorafenib ile ilişkili yan etki geliştiren hastalar, geliştirmeyen hastalara göre tedaviden daha iyi sonuç elde etmiştir; dahası, 2 veya daha fazla sorafenib ilişkili toksisite geliştiren hastalar tedaviden daha iyi bir sonuç almıştır (176).

Regorafenib

Regorafenib, normal hücre fonksiyonları ile birlikte, onkojenez, tümör anjiyogenez ve tümör mikroçevrenin sürdürülmesi gibi patolojik süreçlere dahil olan çeşitli membran bağlı ve hücre içi kinazların inhibitörüdür. Regorafenib onayı, sorafenibe direnç gelişen 573 HSK hastasının yer aldığı bir faz üç randomize kontrollü çalışmanın bulgularına dayanılarak verilmiştir. Regorafenib için ortanca sağkalım (10.6 ay), plaseboya kıyasla anlamlı ölçüde daha yüksekti (7.8 ay) (177).

Regorafenib'in yan etkileri arasında hipertansiyon, kardiyak iskemi ve enfarktüs, cilt toksisite, hepatotoksisite, gastrointestinal perforasyon veya fistül, kanama ve teratojenik toksisite (tavyaşnlarda bu yan etki gösterilmiştir) sayılabilir (178-180).

Lenvatinib

Lenvatinib, VEGF reseptörleri 1-3, fibroblast büyüme faktörü reseptörleri 1-4, PRDGFR alfa ve RET ve KIT proto-onkogenleri üzerinde etkisi olan oral bir reseptör tirozin kinaz inhibitörüdür (181). REFLECT çalışmasında elde edilen sonuçlara dayanarak, lenvatinib ileri evre HSK için birinci basamak tedavi olarak çalışmalarda kullanılmıştır. Bu, Kudo ve ark. yayınladığı randomize faz III non-inferiyorite çalışmasının sonuçlarına dayanmaktadır (168). Bu çalışmada Lenvatinib ile medyan genel sağkalım, sorafenib ile karşılaştırıldığında 13.6 aydı, sorafenib ile ise 12.3 ay olarak bulunmuştur.

Lenvatinib tedavisinin yan etkileri arasında hipertansiyon, proteinüri, ishal, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı, hepatotoksisite, hipotiroidizm, embolik olaylar ve ses kısıklığı bulunmaktadır (168, 182).

Son olarak, cabozantinib ve ramucirumab HSK'nın ikinci basamak hedefe yönelik tedavileri arasındadır (183). AFP düzeyi ≥ 400 ng/mL olan hastaların, plaseboya kıyasla ramucirumab ile anlamlı derecede daha yüksek bir genel ortanca sağkalıma sahip olduğu bir çalışmada bulunmuştur(184).

2.5.6. İmmunoterapiler

İmmün kontrol noktası inhibitörleri (IKNI), immün yanıtı düzenleyen moleküllerin bloke edilmesi yoluyla antitümör immüniteyi artıran yeni bir tedavi stratejisidir. Bu inhibitörler, antitümör T hücre yanıtlarının kısıtlanmasından sorumlu olan immün kontrol mekanizmalarının engellenmesini hedefler.

FDA, ileri evre HSK'nın ikinci basamak tedavisi için hem tek başına kullanılan anti-PD-1 antikoru pembrolizumab'a hem de anti-PD-1 antikoru olan nivolumab ile anti-CTLA4 antikoru ipilimumab kombinasyonuna hızlandırılmış onay verse de, IKNI monoterapileri daha önce bahsedilen sistemik tedavilere kıyasla HSK tedavisinde yeterli başarıyı elde edememiştir (185, 186).

Bir çalışmada yanıt oranı %20, hastalık kontrol oranı %64, progresyonsuz sağkalım 4.0 ay ve yanıt süresi medyan 9.9 ay olarak belirlendi ve bu durumun IKNI'ların uzun süreli yanıt oluşturma potansiyeline işaret ettiği düşünüldü (187). Tek kollu evre II KEYNOTE-224 çalışmasında, sorafenib tedavisi altında progresyonu olan 104 HSK vakasının pembrolizumab ile tedavi yanıtı değerlendirilmiştir. Genel yanıt oranı %17 ve hastalık kontrol oranı %62 olarak bulunmuştur (188).

(189). Angiogenezi hedefleyen ajanlarla IKNI'lerin yeni kombinasyonları, primer tedavi olarak hastalarda umut vaat etmektedir (190). Ayrıca, insan sitotoksik T-lenfosit antijen 4 (CTLA-4) blokaj antikoru ile anti-PD-1 antikoru birleştiren stratejiler, daha önce sorafenib tedavisi alan hastalarda sağ kalımı arttırdığı gösterilmiştir (191).

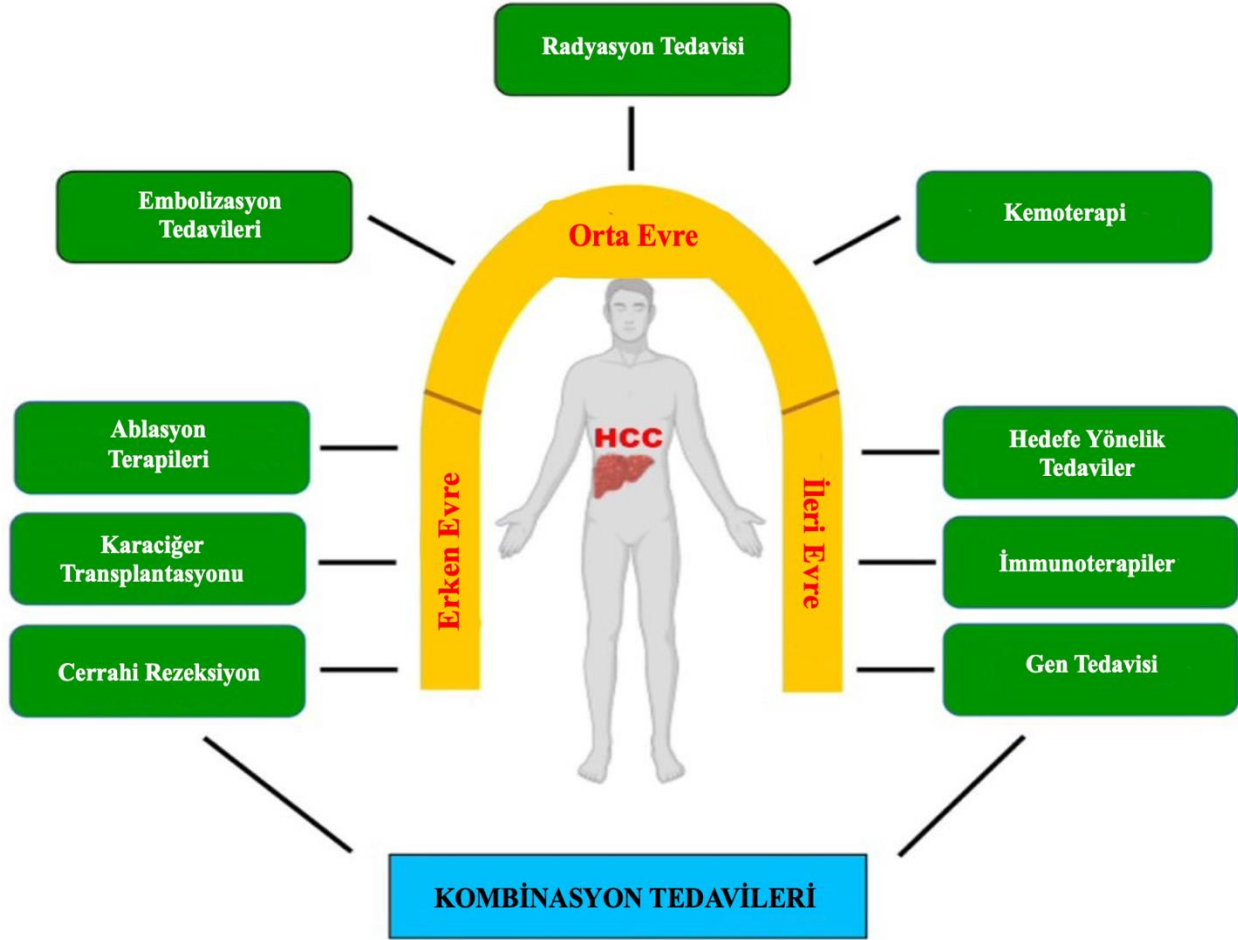
IKNI'ların kullanımının, bağışıklık sistemi üzerinde önemli etkileriolabilir ve immün yanıtın aşırı aktivasyonuna bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir (192). Bu yan etkiler arasında immün yanıtın otoimmün reaksiyonlara yol açması, otoimmün hastalıkların alevlenmesi ve inflamatuvar yanıtın oluşması sayılabilir. Ayrıca, IKNI kullanımına bağlı olarak hastalarda yorgunluk, deri döküntüleri, gastrointestinal bozukluklar ve endokrin disfonksiyonlar, kardiyotoksisite gibi yan etkiler de görülebilir (193). IKNI, bazı hastalarda immün yanıtın aşırı baskılanmasına neden olabilir, bu da enfeksiyon riskini artırabilir, nadir ancak ciddi bir yan etki olarak immün yanıtın neden olduğu otoimmün nörolojik reaksiyonlar ve akciğer toksisitesi görülebilir (192, 194).

2.5.7. Radyoterapi

Radyoterapi (RT), özellikle stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), HSK tedavisi için başka bir seçenektir. İnoperabl HSK, portal ven tümör invazyonu ve ekstrahepatik metastazları olan hastaların RT'den fayda sağladığı gösterilmiştir (1, 147, 156, 195, 196). Uzmanlar, bu tedavi için uygun adaylar konusunda farklı önerilerde bulunmaktadır. Bir grup, SBRT'nin özellikle ≤ 3 lezyona sahip, en büyük lezyonun 6 cm'den küçük ve ekstrahepatik metastaz olmayan, CHILD A veya B hastalığına sahip ve Karnofsky performans skorunun 70'ten büyük olduğu hastalar için kullanılmasını önermiştir (195). (1). (196). Farklı HSK evrelerinde kabul edilen tedavilerle SBRT'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmalar yapılmamış olsa da, çalışmalar SBRT kullanıldığında %72-100 oranında 1 yıl lokal kontrol oranları, %20-60 tam yanıt oranları ve %21-69 2 yıl genel sağkalım oranlarını göstermiştir (195-199).

2.5.8. Palyatif Bakım

Palyatif bakım, ağır hastalık nedeniyle sağlıkla ilgili ciddi ıstırap çeken her yaşta ve özellikle yaşamın sonuna yaklaşan bireylerin aktif bütüncül bakımınıdır. Hastaların, ailelerinin ve bakım verenlerin yaşam kalitesini artırmayı amaçlar (200). Palyatif Bakımın Küresel Atlasına göre, Türkiye'nin palyatif bakım gelişim düzeyi 3B grup olarak listelenmiştir ve "genelleşmiş palyatif bakım sağlanması" olarak tanımlanmaktadır. Genelleşmiş sağlama, "çok sayıda konumda palyatif bakım aktivizminin gelişmesi, bu alanlarda yerel desteklerin büyümesi, çeşitli finansman kaynaklarının bulunması, morfinin bulunabilirliği, sağlık hizmeti sisteminden bağımsız olan bir sağlayıcı topluluğundan hizmet veren birçok hospis-palyatif bakım hizmeti ve hospis organizasyonları tarafından bazı eğitim ve öğretim girişimlerinin sunulması" şeklinde tanımlanır (201). Palyatif bakımın terminal evre karaciğer hastalığı olan hastalarda yaşam kalitesini, fiziksel ve duygusal sıkıntıları iyileştirmede etkili olduğu gösterilmiştir (202).



Şekil 2.5. HSK evresine göre tedavi modaliteleri (Suresh et al. 2023'ten uyarlanmıştır.)
(154)

Tablo 2.4. HSK'nın Evreleme Sistemlerinin Tedavi Stratejileri

| | Evre 0 | Evre 1/ A | Evre 2/ B | Evre 3/ C | Evre 4/ D |
|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| JIS (70) | Rezeksiyon Ablasyon TAKE | Ablasyon TAKE | Ablasyon TAKE TAKE+ Hedefe yönelik tedavi | Sistemik Tedavi Kombinasyon Tedavisi Destek Tedavisi | |
| BCLC (75) | Rezeksiyon Ablasyon | Rezeksiyon Ablasyon Transplantasyon TARE | TAKE Transplantasyon Sistemik Tedavi | Sistemik Tedavi | Destek Tedavisi |
| HKLC (65) | Rezeksiyon Transplantasyon Ablasyon | Rezeksiyon Transplantasyon Ablasyon | TAKE | Sistemik Tedavi | Destek Tedavisi |
| ITA.LI.CA. (206) | Transplantasyon Rezeksiyon Lokorejyonel Tedavi Sistemik Tedavi | Transplantasyon Rezeksiyon Lokorejyonel Tedavi Sistemik Tedavi | Transplantasyon Rezeksiyon Lokorejyonel Tedavi Sistemik Tedavi | Sistemik Tedavi Lokorejyonel Tedavi Rezeksiyon Transplantasyon | Destek Tedavisi Transplantasyon |

BCLC, Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri; HKLC, Hong Kong Karaciğer Kanseri; JIS, Japonya Entegre Evrelendirme; TAKE, Transarteriyel kemobolizasyon; TARE, Transarteriyel radyoembolizasyon; ITA.LI.CA, Italian Liver Cancer. ITA.LI.CA sınıflamasında tedavi sırasına göre öncelik düzenlenmiştir. Evre 3/C'de sistemik tedavi ön planda iken; Evre 0, 1/A ve 2/B'de transplantasyon ön planda terih edilmektedir.

2.6. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi

EASL yönergelerine göre, tam yanıt, tümörün tamamen yok olduğunu ifade eder ve dolayısıyla tam doku nekrozu anlamına gelir. Kısmi yanıt, %50'den fazla bir azalmayı ifade eder ve dolayısıyla kısmi doku nekrozu anlamına gelir. İlerleyici hastalık, tek bir ölçülebilir lezyonun %25'ten fazla bir büyüme göstermesi veya yeni lezyonların ortaya çıkması durumunu ifade eder. Stabil hastalık, parsiyel yanıt ve progresif hastalık arasında bir tümör yanıtını ifade eder (66).

Son dönemde geliştirilen fonksiyonel görüntüleme tekniklerindeki ilerlemeler, tümör mikroçevresinde ve mikroyapısında mikroskobik değişiklikleri tespit etme imkanı sağlamıştır. Bu sayede, tümör canlılığı, perfüzyonu veya vasküleritesindeki değişiklikleri gözlemleyerek,

lojorejyonel tedavi sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesi mümkün olmaktadır (207). Perfüzyon BT veya dinamik kontrastlıMR, TAKE veya lokal ablasyon tedavisi sonrasında tümör vasküleritesi ve perfüzyonundaki değişikliği değerlendirebilir (208). WHO ve RECIST kılavuzları gibi büyüklük kriterleri, RFA tedavisinin tümör yanıtını değerlendirmek için kullanılamaz. RFA tedavisinin tedaviye yanıtını değerlendirmek için genellikle seri takip görüntülemesi en değerli yöntemdir (209).

Sorafenib'in tümör vaskülerizasyonunu azaltması ve buna bağlı olarak tümör nekrozu ve kanama indüklemesi beklenmektedir. Bir çalışmada, sorafenib tedavisi sırasında tümörün geçici olarak genişlediği HSK hastalarında görülebilmektedir; (210). Bu nedenle, WHO, RECIST veya EASL kılavuzları gibi geleneksel tümör yanıtı değerlendirme kriterleri, yeni hedefe yönelik tedavileri değerlendirirken güvenilir değildir (211).

Yapılan bir çalışmada, aboratuvar parametrelerinden DCP (des-gamma-carboxy prothrombin), HSK'lı hastalarda tedavi yanıtının izlenmesinde AFP ve AFP-L3'den daha iyi bir tümör belirteci olarak gösterilmiştir (212).

2.7. Sağkalıma Etki Eden Prognostik Faktörler

HSK tanısından sonra 5 yıllık sağkalım oranı evrensel olarak %20'nin altında ve Asya'da %7-9, Batı'da ise %19'dur. Sağkalım, tanı anındaki evre tarafından belirlenir ve tümör yükü, altta yatan karaciğer hastalığının ciddiyeti ve hasta performans durumundan etkilenir(120).

HSK'nın kötü prognozu, sıklıkla geç tanı konulmasından kaynaklanır. Hastaların yarısından fazlası tanı anında tedavi edilemez hastalığa sahiptir. Surveillance, Epidemiology and End Results 2009-2015 veritabanına göre, vakaların %44'ü karaciğere lokalize olmuş, %27'si bölgesel lenf nodlarına yayılmış ve %18'i metastatik olarak tanı almıştır (213). Metastatik HSK için 5 yıllık sağkalım oranı %2.4 iken lokalize hastalık için %32.6'dır. Ameliyat edilemeyen HSK hastalarının %43'ü, kanserden ziyade siroz komplikasyonlarından dolayı hayatını kaybeder (214). (35).

NASH ilişkili HSK, yapılan çalışmalara göre genellikle ileri yaş bireylerde (ortalama 73 yaş) görülür ve teşhisi viral hepatit ilişkili HSK'ya göre daha geç aşamada konur. Yani NASH ilişkili HSK daha ileri evrede tanı alıp ve viral hepatit-ilişkili HSK'ya kıyasla daha kötü bir sağkalım ile ilişkili olabilir (26, 215). Sirotik zeminde gelişmeyen NASH-HSK'da klinik bulgular geç ortaya çıkmakta ve bu nedenle hastaların daha geç tanı aldığı düşünülmektedir (54).

Çalışmalar, kadın hastaların (14 ay) genellikle erkek hastalara (4 ay) kıyasla daha yüksek sağkalım oranlarına sahip olduğunu göstermektedir (216). Bir çalışmada erkek cinsiyet, 40 yaşından genç olma ve hepatit B virüsü (HBV) varlığının 1 yıllık sağkalımı kötüleştirdiği gösterilmiştir. (217). Obezite, HSK ilerlemesini inflamatuvar ortamdan kaynaklanan bağ dokusu yeniden yapılanması ve immün supresyon yoluyla kolaylaştırabilir. Bu etkilerin hepsi HSK'nın ortaya çıkmasından sonra tümörün büyümesine etki gösterebileceği için kötü prognostik faktördür (218). 81 çalışmanın meta-analizinin incelendiği bir çalışmada, HSK gelişiminin sigara içmeyenlere göre mevcut sigara içenlerde 1.55 (%95 CI 1.46-1.65) ve sigara içme öyküsü olanlarda 1.39 (%95 CI 1.26-1.52) kat daha yüksek olduğu bulunmuştur (219).

Diyabet mellitus, özellikle HBV/HCV pozitif olmayan hastalarda HSK gelişiminde bir risk faktörü olarak kabul edilir (220). Oral antidiyabetikler açısından, metformin'in rolü hala belirsizdir. Bir kohort analizde, rezektabl olmayan HSK'da metformin ve radyasyon terapisinin kombinasyonu genel sağkalım oranını (iki yıl, %76 vs. %37, $p = 0.022$) artırdığı gösterilmiştir. (221).

HSK'lı 1004 hasta dahil edildiği ve hastaların ortanca 4.2 yıl takip edildiği bir çalışmada, tümör büyüklüğü ve tümör farklılaşması genel sağkalımın bağımsız prognostik belirleyicileri olarak saptanmıştır (223). 72 çalışmada toplam 23968 hastanın yer aldığı sistematik bir derlemede ölümün en güçlü belirleyicileri PVT varlığı, tümör büyüklüğü, alfa-fetoprotein ve CHILD skoru olarak saptanmıştır (224). (225).

HSK'da prognozu gösteren bir sisteme ihtiyaç devam etmektedir. Bir çalışmada transarteriyel kemoterapi embolizasyonu ve SIRT uygulanan hastalarda, tümör boyutunun ve ALBI indeksin (albümin bilirubin oranı) sağkalımda önemli bir yeri olduğu vurgulanmıştır

(227). Ek olarak, nötrofil sayısının lenfosit sayısına oranı, sirotik zeminde olmayan HSK hastalarında küratif cerrahide prognostik faktör olarak bulunmuştur (228).

Karaciğer hastalık durumunu gösteren bir dizi non-invaziv biyobelirteç önerilmiştir, bunlar arasında serum kreatinin, bilirubin ve INR (International normalized ratio) kullanılarak elde edilen MELD en sık kullanılanıdır. Karaciğer nakli adaylarını önceliklendirmede faydalı olsa da (229), MELD skoru özellikle HSK hastalarının prognoz tayininde kullanımı sınırlıdır(230).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Çalışmada 01 Ocak 2013 ile 31 Mayıs 2023 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Erişkin Hastanesi'ne başvurmuş, 18 yaşından büyük, klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular veya biyopsi sonuçları ile HSK tanısı konulmuş hastalar retrospektif olarak incelenmiş ve 311 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaşından büyük olmak
2. Etiyolojiden bağımsız olarak, klinik, laboratuvar, radyolojik bulgular veya biyopsi sonuçları ile HSK tanısı almış olmak

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. HSK tanısı almamış olmak
2. 18 yaşından küçük olmak
3. Yeterli laboratuvar veya görüntüleme verilerinin olmaması

3.2. Değerlendirilen Parametreler

Çalışmaya dahil edilen 311 hastanın demografik, radyolojik, laboratuvar ve klinik bilgilerine hastanede kullanılan medikal bilgi sistemi (NUCLEUS MBS) üzerinden erişildi. Hastaların çeşitli bilgileri retrospektif olarak toplandı;

Demografik ve klinik bilgileri (yaş, cinsiyet, alkol kullanımı, sigara kullanımı, eşlik eden hastalıklar, kullandığı ilaçlar vb.),

Radyolojik bulguları (tümör sayısı, tümör çapı, tümör lokalizasyonu, portal ven invazyonu, splenomegali vb.),

Tanı anındaki laboratuvar bulguları (hemoglobin, trombosit, Lökosit, Nötrofil / Lenfosit Oranı, Sedimentasyon, CRP, ESH, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), gama glutamil transferaz (GGT), ALP, total bilirubin, direk bilirubin, albümin, total protein, serum kreatinin, kan üre azotu, sodyum, potasyum, klor, fosfor, plazma açlık glukozu, INR, total kolesterol, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve AFP değerleri,

Birinci yılında mevcut olan laboratuvar parametreleri ,

HSK'ya yönelik uygulanan tedavileri.

Ölen hastaların sağkalım süreleri, tanı tarihi ile ölüm bildirimini arası geçen süre olarak hesaplandı. Nakil hastaların takip süreleri nakil tarihine geçen süre olarak hesaplandı. 1 ve 2 yıldan uzun süre yaşayan hastaların 1. ve 2. yıl takiplerindeki görüntüleme yöntemlerinde progresyon durumu belirlendi.

Her hasta için MELD-Na skoru, CHILD skoru, ALBI indeksi, BCLC sistemi, ITA.LI.CA sistemi, TNM evremele sistemi, HKLC sistemi, CLIP skoru, TOKYO skoru, OKUDA skoru, JIS skoru, MESH skoru nötrofil/lenfosit oranı hesaplandı. 2022 yılında güncellenmiş BCLC sistemine (75) uygun primer tedavi verilen ve verilmeyen hastalar iki ayrı gruba ayrıldı.

Hastalığın sirotik zeminde gelişen HSK olup olmadığı, radyolojik ve laboratuvar bulgulara göre belirlendi: (1) Trombosit sayısı $<100.000 \text{ mm}^3$ olması ve görüntülemelerde splenomegali ($>12\text{cm}$)'ye eşlik eden karaciğer kenar düzensizliği ve/veya parankimde nodüler görünüm olması; (2) kollateral venöz yapıların izlenmesi (özefagus varisleri, umbilikal ven patensi vb.); (3) siroz komplikasyonlarının (hepatik ensefalopati, asit ve varis kanaması) gelişmiş olması, ayrıca hastaların dekompanseasyon durumu belirlendi (233).

Radyoloji raporlarında belirtilen tümör sayısı, hastalığın lokalizasyonu (sağ lob, sol lob ve unilobar/bilobar) ve maksimum tümör çapı kaydedildi.

Hastalara uygulanan tedavinin durumu; (9) RF, TARE, TAKE, cerrahi, nakil, sorafenib, KT ve/ veya immunoterapi, palyatif tedavi, TAKE+RF, TARE+TAKE tedavileri gruplandırılarak; birinci, ikinci, üçüncü ve dördüncü basamak tedaviler (10) olarak gruplandırıldı.

Multimodal tedavilerin incelenmesi amacıyla: (1) lokorejyonel tedaviler (2) cerrahi tedaviler (3) sistemik tedaviler (4) sadece lokorejyonel ve cerrahi tedavi alanlar (5) sadece lokorejyonel ve sistemik tedavi alanlar (6) sadece cerrahi ve moleküler tedavi alanlar (7) lokorejyonel sistemik ve cerrahi tedavilerinin üçünü de alanlar (8) küratif tedavi yapılan ve yapılmayan hastalar şeklinde gruplar oluşturuldu. Hastalar ayrıca 13 farklı tedavi grubuna ayrıldı Bunlar küratif tedavi; küratif tedavi ile TARE veya TAKE; küratif tedavi ile sistemik tedavi; küratif tedavi ile TARE, TAKE, sistemik tedavilerden ikisi; TARE; TAKE; TARE ve TAKE; TARE ve sistemik; sadece sistemik tedavi alanlar ve tedaviyi alamayan veya reddeden hastalar.

Cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve ≤ 3 cm soliter lezyonlara uygulanan ablasyon işlemi küratif tedavi olarak kabul edildi (234, 235).

3.3. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesi bilgisayar ortamında SPSS 25.0 paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiksel ölçütler (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler ve yüzdelik sayılar) kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde parametrik

test varsayımlar yerine getirildiğinden iki bağımsız grubun ortalamaları arasındaki farkın belirlenmesinde Independent Sample t testi, kategorik veriler arasındaki farkın belirlenmesinde Ki-Kare testi, sağkalım üzerinde etkisi olduğu değişkenlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi (Nagelkerke R Square değeri kullanılmıştır), HSK'lı hastalarda uygulanan tedavilerin etkinliğini değerlendirmek için sağkalım analizi (Kaplan-Meier, Cox regresyon) uygulanmış ve yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

3.4. Araştırmanın Etik Kurul Onayı

Bu çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nda 01/11/2022 tarihinde değerlendirilmiş 2022/01-11 numaralı karar ile etik açıdan uygun bulunmuştur (Proje No: GO 22/1104). 20/06/2023 tarihinde bu çalışma 2023/11-40 numaralı karar ile tez çalışmasına uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

4.1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular

Bu bölümde Hepatoselüler Karsinom (HSK) tanısı almış hastaların demografik ve klinik özelliklerinin sağkalım durumlarına göre dağılımlarına ve karşılaştırmalarına yer verilmiştir.

Tablo 4.1.1. HSK'lı hastaların cinsiyete göre demografik ve klinik verilerinin dağılımı (N = 311)

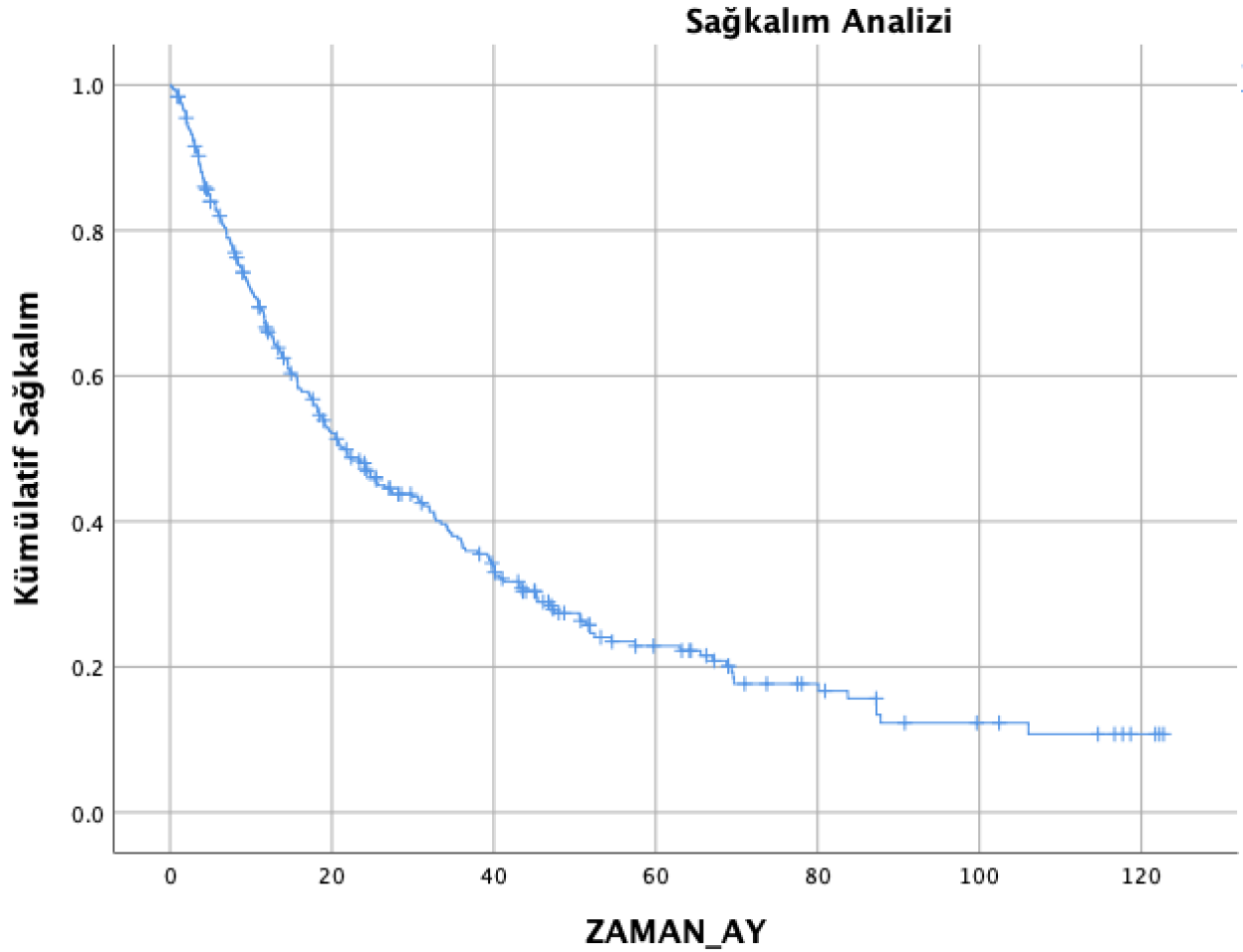
| | Kadın (n=66) n (%) | Erkek (n=245) n (%) | Toplam (n=311) n (%) |
|----------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| Yaş ($\bar{X} \pm SS$ (min-max)) | 62,59 ± 15,66 (18-84) | 61,39 ± 10,64 (18-83) | 61,65 ± 11,86 (18-84) |
| BMI ($\bar{X} \pm SS$ (min-max)) | 27,89 ± 5,93 (17,20-47,30) | 26,09 ± 3,69 (17,58-41,70) | 26,47 ± 4,32 (17,20-47,30) |
| Sigara kullanımı* (n=300) | | | |
| Sigara >20 paket/yıl | 6 (%9,4) | 118 (%48,2) | 124 (%39,9) |
| Sigara 10-20 paket/yıl | 2 (%3,1) | 22 (%9,0) | 24 (%7,7) |
| Sigara <10 paket/yıl | 58 (%87,5) | 105 (%42,8) | 163 (%52,4) |
| Alkol kullanımı** | 0 (0,0) | 13 (5,3) | 13 (%4,2) |
| Alkol+HBV | 0 (0,0) | 6 (%2,4) | 6 (%1,9) |
| HBV | 23 (%34,9) | 133 (%54,3) | 156 (%50,2) |
| HBV+HDV | 1 (%1,5) | 8 (%3,3) | 9 (%2,9) |
| HCV | 11 (%16,7) | 12 (%4,9) | 23 (%7,4) |
| HBV+HCV | 1 (%1,5) | 3 (%1,2) | 4 (%1,3) |
| NASH | 16 (%24,2) | 43 (%17,6) | 59 (%19,0) |
| Diğer Etiyoloji | 12 (%19,7) | 27 (%10,6) | 39 (%12,6) |
| Dekompanse Siroz | 34 (%51,5) | 99 (%40,4) | 133 (%42,8) |
| Sirotik | 54 (%81,8) | 201 (%83,3) | 255 (%82,0) |
| Non-Sirotik | 12 (%18,2) | 44 (%16,7) | 56 (%18,0) |
| Çoklu Malignite | 3 (%4,5) | 26 (%10,6) | 29 (%9,3) |
| Diyabet | 26 (%39,4) | 122 (%49,8) | 148 (%47,6) |
| Hipertansiyon | 44 (%66,7) | 120 (%49,0) | 164 (%52,7) |
| Hiperlipidemi | 7 (%10,6) | 68 (%27,8) | 75 (%24,1) |

11 hastanın sigara verisine ulaşılamadı. * Sigara öyküsü: 10 paket/yılından az veya hiç içmeyen grup, ** Ağır alkol kullanımı: 80 gram/günden fazla alkol tüketimi, HBV: hepatit B virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, HCV: hepatit C virüsü, NASH: Non-alkolik yağlı karaciğer.

HSK'lı kadın hastaların yaş ortalamasının ve BMI'nin erkeklerden daha yüksek olduğu; 10 yıldan daha az sigara kullanımının ve HCV pozitifliğinin kadınlarda daha yüksek; alkol kullanımı, alkol+HBV durumu, HBV, HBV+HDV oranlarının erkeklerde daha yüksek, HBV+HCV, NASH,

kriptojenik siroz, diğ er etiyo loji, dekompanse siroz, non-siro tik ve hipertansiyon durum larının kadı nlar da da ha yük sek; siro tik, çok lu ma lignite ve hiperlipidemi durum larının ise er ke kle re da ha yük sek ol du ğ u sa pta nmış tır (Tab lo 4.1.1).

Hastalar ın k ü m ü la tı f sa ğ ka lı m gra fi ğ i Gra fik 4.1.1'de yer almaktadır.



Gra fik 4.1.1 HSK hastalar ının k ü m ü la tı f sa ğ ka lı m ana lizi.

Tüm HSK hasta grubunda medyan k ü m ü la tı f sa ğ ka lı m sü re si 21,5 (1-222) ay olarak bulunmuş tur.

HSK'lı hastalar ın cin si yet, yaş, al kol kul lanı mı, si ga ra kul lanı mı ve BMI'ne gö re sa ğ ka lı m durum lar ının da ğ ı lı mı ve kar ş ı la ş tır ma sı Tab lo 4.1.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.1.2. HSK'lı hastaların cinsiyet, yaş, alkol kullanımı, sigara kullanımı ve BMI'ne göre sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|
| | Sağ (n=89) n (%) | Ölü (n=222) n (%) | |
| Cinsiyet | | | |
| Kadın (n=66) | 21 (23,6) | 45 (20,3) | 0,396/0,529 |
| Erkek (n=245) | 68 (76,4) | 177 (79,7) | |
| Yaş | | | |
| 18-30 yaş (n=9) | 3 (3,4) | 6 (2,7) | 4,429/0,109 |
| 31-64 yaş (n=161) | 54 (60,6) | 107 (48,2) | |
| 65 yaş ve üzeri (n=141) | 32 (36,0) | 109 (49,1) | |
| Yaş ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) | 61,65 \pm 11,86 (18-84) | | |
| Alkol kullanım öyküsü | | | |
| Var (n=13) | 0 (0,0) | 13 (5,9) | 5,439/0,020 |
| Yok (n=298) | 89 (100,0) | 209 (94,1) | |
| Sigara kullanım öyküsü | | | |
| Kullanmayan (n=163) | 55 (61,8) | 108 (48,6) | 7,363/0,025 |
| 0-20 yıl kullanan (n=24) | 9 (10,1) | 15 (6,8) | |
| 20 yıl üzeri kullanan (n=124) | 25 (28,1) | 99 (44,6) | |
| BMI | | | |
| Zayıf (<18,5 kg/m ²) (n=4) | | | 5,439/0,365 |
| Normal (18,5-24,9 kg/m ²) (n=115) | 0 (0,0) | 4 (1,8) | |
| Kilolu (25,0-29,9 kg/m ²) (n=140) | 30 (33,7) | 85 (38,3) | |
| 1. derece obezite (30,0-34,9 kg/m ²) (n=38) | 43 (48,4) | 97 (43,7) | |
| 2. derece obezite (35,0-39,9 kg/m ²) (n=10) | 13 (14,6) | 25 (11,3) | |
| 3. derece obezite (>40,0 kg/m ²) (n=4) | 1 (1,1) | 9 (4,1) | |
| | 2 (2,2) | 2 (0,9) | |
| BMI ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) | 26,47 \pm 4,32 (17,20-47,30) | | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı kadın ve erkek hastaların sağkalım oranları değerlendirildiğinde erkek hastaların kadın hastalardan daha fazla ölüm oranına sahip olduğu belirlenmiş olup cinsiyet ile sağkalım durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık olmadığı saptanmıştır (p>0,05) (Tablo 4.1.2).

HSK'lı hastaların yaş ortalaması 61,65 \pm 11,86 olup %63,7'sinin (n=170) 65 yaş altı olduğu belirlenmiştir. Sağ olan hastaların %60,6'sının (n=54) 31-64 yaş aralığında, ölü olan hastaların %49,1'inin (n=109) 65 yaş ve üzeri olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre sağkalım durumunun gençlerde daha fazla olduğu söylenebilir. Yaş ile sağkalım durumu arasında yapılan

karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1.2).

HSK'lı hastaların %95,8'inin ($n=298$) alkol kullanım öyküsünün olmadığı, sağ olan hastaların hiçbirinin, ölü olan hastaların %5,9'unun ($n=13$) alkol kullanım öyküsünün olduğu belirlenmiştir. Bu verilere göre HSK'lı hastalarda alkol kullanımının sağkalım durumunu etkilemediği söylenebilir. Alkol kullanım öyküsü ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.2).

HSK'lı hastaların %52,3'ünün ($n=162$) sigara kullanmadığı, sağ kalanların %61,8'inin ($n=55$), ölü olanların %48,6'sının ($n=108$) sigara kullanmadığı belirlenmiştir. Bu verilere göre sigara kullananların ölüm oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Sigara kullanım öyküsü ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) sağkalım durumunu sigara kullanım öyküsünün etkilediği belirlenmiştir (Tablo 4.1.2).

HSK'lı hastaların BMI ortalaması $26,47 \pm 4,32$ olup %44,8'inin ($n=139$) kilolu olduğu belirlenmiştir. Sağ olan hastaların %48,4'ünün ($n=43$) kilolu, ölü olan hastaların %43,7'sinin ($n=97$) kilolu olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre ölüm durumunun BMI'ne göre kilolu ve obez hastalarda daha fazla olduğu söylenebilir. BMI ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1.2).

HSK'lı hastalarda etiyoloji durumu ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.1.3. HSK'lı hastalarda etiyoloji durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması ($N = 311$)

| | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|-----------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Ağır alkol kullanımı | | | |
| Yok ($n=298$) | 89 (100,0) | 209 (94,1) | 5,439/0,020 |
| Var ($n=13$) | 0 (0,0) | 13 (5,9) | |
| Alkol+HBV | | | |
| Yok ($n=305$) | 87 (97,8) | 218 (98,2) | 0,067/0,796 |
| Var ($n=6$) | 2 (2,2) | 4 (1,8) | |

Tablo 4.1.3. (Devam) HSK'lı hastalarda etiyoloji durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| HBV Yok (n=155) Var (n=156) | 37 (41,6) 52 (58,4) | 118 (53,2) 104 (46,8) | 3,405/0,065 |
| HBV+HDV Yok (n=302) Var (n=9) | 84 (94,4) 5 (5,6) | 218 (98,2) 4 (1,8) | 3,292/0,070 |
| HCV Yok (n=288) Var (n=23) | 84 (94,4) 5 (5,6) | 204 (91,9) 18 (8,1) | 0,575/0,448 |
| HBV+HCV Yok (n=307) Var (n=4) | 88 (98,9) 1 (1,1) | 219 (98,6) 3 (1,4) | 0,026/0,872 |
| NASH Yok (n=252) Var (n=59) | 70 (78,7) 19 (21,3) | 182 (82,0) 40 (18,0) | 0,458/0,498 |
| Kriptojenik siroz Yok (n=309) Var (n=2) | 89 (100,0) 0 (0,0) | 220 (99,1) 2 (0,9) | 0,807/0,369 |
| Diğer etiyoloji varlığı Yok (n=277) Var (n=34) | 83 (93,3) 6 (6,7) | 194 (87,4) 28 (12,6) | 2,249/0,134 |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. NOT: diğer etiyoloji varlığı; Buddchiari, VonGierke, Konjenital Hepatik fibrozis ve idiyopatik hastalar. Alkol İlişkili: 80 gram/günden fazla alkol tüketimi, HBV: hepatit B, HDV: Hepatit D virüs, HCV: hepatit C virüs, NASH: Non-alkolik yağlı karaciğer.

HSK'lı hastaların etiyolojisinde etken olduğu düşünülen değişkenler ile yapılan karşılaştırmada ağır alkol kullanımı ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) ağır alkol kullanımı arttıkça sağkalım oranının azaldığı belirlenmiştir. Alkol+HBV, HBV, HBV+HDV, HCV, HBV+HCV, NASH, kriptojenik siroz ve diğer etiyolojik etkenlerin sağkalım durumu aile anlamlı farklılık oluşturmadığı (p>0,05) bu etkenlerin sağkalım üzerinde etkili olmadığı sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.1.3).

HSK'lı hastalarda ECOG skora göre sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.1.4. HSK'lı hastalarda ECOG skorlama sistemine göre sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| ECOG | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|------------------------------------------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| PD 0 (Asemptomatik) | 39 (43,8) | 39 (17,6) | 30,086/0,000 |
| PD 1 (Semptomatik fakat tamamen ayakta) | 43 (48,3) | 119 (53,5) | |
| PD 2 (Semptomatik, günün %50'sinden fazla ayakta) | 4 (4,5) | 41 (18,5) | |
| PD 3 (Semptomatik, günün %50'sinden fazla yatakta) | 3 (3,4) | 23 (10,4) | |
| PD 4 (Yatağa bağımlı) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| PD 5 (Ölüm) | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| ECOG ortalaması $\bar{X} \pm SS$ (min-max) | 1,06 ± 0,85 (0-3) | | |

*ki-kare testi kullanılmıştır, ECOG; Eastern Cooperative Oncology Group, PD: Performans durumu. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı hastalarda ECOG ortalaması $1,06 \pm 0,85$ olup %52,3'ünün (n=162) semptomatik fakat tamamen ayakta olduğu belirlenmiştir. Sağ olan hastaların %48,3'ünün (n=43) kilolu, ölü olan hastaların %53,5'inin (n=119) semptomatik fakat tamamen ayakta olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre ölüm durumunun ECOG skoru arttıkça daha fazla olduğu söylenebilir. ECOG skoru ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiş ($p < 0,05$) olup HSK'lı hastalarda ECOG skorlama sisteminin sağkalım durumu değerlendirmede kullanılabileceği söylenebilir (Tablo 4.1.4).

HSK'lı hastalarda eşlik eden başka primer kanseri olma durumu ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.5'te yer almaktadır.

Tablo 4.1.5. HSK'lı hastalarda eşlik eden başka primer kanser varlığı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| Başka primer kanser varlığı | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-----------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Var (n=29) | 9 (31,0) | 20 (69,0) | 0,091/0,762 |
| Yok (n=282) | 80 (28,4) | 202 (72,6) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır

HSK'lı hastaların %9,4'ünde (n=24) eşlik eden başka primer kanser olduğu, bu hastaların %31'inin (9) sağ olduğu, %69'unun (20) ölü olduğu bulunmuştur. Başka primer kanser varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği, başka eşlik eden primer kanser varlığının sağkalım durumu üzerinde etkili olmadığı söylenebilir (Tablo 4.1.5).

HSK'lı hastalarda dekompanse siroz gelişme durumu ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.6'da yer almaktadır.

Tablo 4.1.6. HSK'lı hastalarda dekompanse siroz gelişme durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| Dekompanse siroz gelişme durumu | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|---------------------------------|-----------------|--------------|-------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Var (n=68) | 14 (20,6) | 54 (79,4) | 2,746/0,097 |
| Yok (n=243) | 75 (30,9) | 168 (69,1) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır

HSK'lı hastaların %21,9'unda (n=68) dekompanse siroz geliştiği, bu hastaların %20,6'sının (14) sağ olduğu, %79,4'ünün (54) ölü olduğu bulunmuştur. Siroz gelişme durumu ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği, dekompanse siroz gelişen hastaların ölüm oranının daha yüksek olduğu söylenebilir (Tablo 4.1.6).

HSK'lı hastalarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve aspirin kullanımı ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.7'de yer almaktadır.

Tablo 4.1.7. HSK'lı hastalarda hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi varlığı ve aspirin kullanımı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|--------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Hipertansiyon | | | |
| Var (n=164) | 54 (60,7) | 110 (49,5) | 3,154/0,076 |
| Yok (n=146) | 35 (39,3) | 112 (50,5) | |
| Diyabet | | | |
| Var (n=148) | 45 (50,6) | 103 (46,4) | 0,442/0,506 |
| Yok (n=163) | 44 (49,4) | 119 (53,6) | |
| Hiperlipidemi | | | |
| Var (n=75) | 23 (25,8) | 52 (23,4) | 0,203/0,652 |
| Yok (n=236) | 66 (74,2) | 170 (76,6) | |
| Aspirin kullanımı | | | |
| Kullanıyor (n=78) | 24 (27,0) | 54 (24,3) | 0,236/0,627 |
| Kullanmıyor (n=233) | 65 (73,0) | 168 (75,7) | |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı hastaların %52,9'unda (n=164) hipertansiyon olduğu, sağ kalanların %60,7'sinde (n=54), ölü olanların %49,5'inde (n=110) hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Hipertansiyon varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği, hipertansiyon varlığının ölüm oranını etkilemediği söylenebilir (Tablo 4.1.7).

HSK'lı hastaların %47,7'inde (n=148) diyabetüs mellitüs olduğu, sağ kalanların %50,6'sinde (n=45), ölü olanların %46,4'ünde (n=103) diyabetüs mellitüs olduğu belirlenmiştir. Diyabetüs mellitüs varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği, diyabetüs mellitüs varlığının ölüm oranını etkilemediği söylenebilir (Tablo 4.1.7).

HSK'lı hastaların %24,2'sinde (n=75) hiperlipidemi olduğu, sağ kalanların %25,8'inde (n=45), ölü olanların %23,4'ünde (n=52) hiperlipidemi olduğu belirlenmiştir. Hiperlipidemi varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği, hiperlipidemi varlığının ölüm oranını etkilemediği söylenebilir (Tablo 4.1.7).

HSK'lı hastaların %25,2'sinin (n=78) aspirin kullandığı, sağ kalanların %27,0'sinin (n=24), ölü olanların %24,3'ünün (n=54) aspirin kullandığı belirlenmiştir. Aspirin kullanımı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği, aspirin kullanımının ölüm oranını etkilemediği söylenebilir (Tablo 4.1.7).

HSK'lı hastalarda GİS kanama öyküsü, tanı anında; ensefalopati, asit varlığı, varis varlığı ve portal hipertansiyon varlığı ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.1.8'de yer almaktadır.

Tablo 4.1.8. HSK'lı hastalarda GİS kanama öyküsü, tanı anında; ensefalopati, asit varlığı, varis varlığı ve portal hipertansiyon varlığı ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|-------------------------------------|-----------------|--------------|--------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| GİS kanama öyküsü | | | |
| Var (n=89) | 17 (19,1) | 72 (32,4) | 5,527/0,019 |
| Yok (n=222) | 72 (80,9) | 150 (67,6) | |
| Ensefalopati varlığı | | | |
| Bilinmiyor (n=2) | 2 (2,2) | 0 (0,0) | 8,523/0,036 |
| Yok (n=288) | 84 (94,4) | 204 (91,9) | |
| Hafif (n=19) | 2 (2,2) | 17 (7,6) | |
| İleri derecede (n=2) | 1 (1,2) | 1 (0,5) | |
| Asit varlığı | | | |
| Yok (n=239) | 74 (83,1) | 165 (74,3) | 5,728/0,057 |
| Hafif düzeyde (n=37) | 11 (12,4) | 26 (11,7) | |
| Fazla düzeyde (n=35) | 4 (4,5) | 31 (14,0) | |
| Varis varlığı | | | |
| Yok (n=153) | 51 (57,3) | 102 (45,9) | 4,197/0,123 |
| Var (n=138) | 35 (39,3) | 103 (46,4) | |
| Bilinmiyor (n=20) | 3 (3,4) | 17 (7,7) | |
| Portal hipertansiyon varlığı | | | |
| Yok (n=155) | 51 (57,3) | 104 (46,8) | 2,779/0,096 |
| Var (n=156) | 38 (42,7) | 118 (53,2) | |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. GİS; gastrointestinal sistem. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı hastaların %28,6'sında (n=89) GİS kanaması olduğu, sağ kalanların %19,1'inde (n=17), ölü olanların %32,4'ünde (n=72) GİS kanaması olduğu belirlenmiştir. GİS kanaması ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) GİS kanaması olma durumunun sağkalım oranını etkilediği, GİS kanama öyküsü olan HSK hastalarında genel sağkalımın azaldığı, GİS kanamasının progresyonu etkilediği söylenebilir (Tablo 4.1.8).

HSK'lı hastaların %6,7'sinde (n=21) tanı anında ensefalopati olduğu, sağ kalanların %2,2'sinde (n=2), ölü olanların %7,6'sında (n=17) ensefalopati olduğu belirlenmiştir. Ensefalopati varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) ensefalopati varlığının sağkalım oranını etkilediği, ensefalopatisi olan HSK hastalarında genel sağkalımın azaldığı, ensefalopatinin progresyonu olumsuz etkilediği söylenebilir (Tablo 4.1.8).

HSK'lı hastaların %23,2'sinde (n=72) tanı anında asit olduğu, sağ kalanların %16,9'unda (n=15), ölü olanların %25,7'sinde (n=57) asit olduğu belirlenmiştir. Asit varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) asit olma durumunun sağkalım oranını etkilemediği, asit olan HSK hastalarında sağkalım oranının daha düşük olduğu söylenebilir (Tablo 4.1.8).

HSK'lı hastaların %44,4'ünde (n=138) tanı anında varis olduğu, sağ kalanların %39,3'ünde (n=35), ölü olanların %46,4'ünde (n=103) varis olduğu belirlenmiştir. Varis varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) varis olma durumunun sağkalım oranını etkilemediği, varisi olan HSK hastalarında sağkalım oranının daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.1.8).

HSK'lı hastaların %50,2'sinde (n=156) tanı anında portal hipertansiyon olduğu, sağ kalanların %57,3'ünde (n=51), ölü olanların %46,8'inde (n=104) portal hipertansiyon olduğu belirlenmiştir. Portal hipertansiyon varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) portal hipertansiyon varlığının sağkalım oranını etkilemediği, tanı anında portal hipertansiyonu olan HSK'lı hastaların sağkalım oranının daha düşük olduğu, prognozu olumsuz etkilediği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.1.8).

HSK tanısı olan ve 1 yıldan uzun süredir sağkalımı olan hastalarda kan hemoglobün, sodyum, klor, fosfor, albümin, trombosit düzeylerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.1.9'da yer almaktadır.

Tablo 4.1.9. HSK tanılı hastalarda tanı anındaki bazı kan testlerinin ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması (N = 311)

| Kan değerleri | Sağkalım durumu | | | | t/p* |
|-------------------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|------------------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| Hemoglobin (gr/dL) | 13,18±1,96 | 8,20-17,10 | 12,60±1,93 | 7,60-17,40 | 2,058/0,041 |
| Sodyum (mg/dL) | 137,93±3,48 | 120,00-145,00 | 136,95±3,56 | 120,00-146,00 | 2,197/0,029 |
| Klor (mEq/L) | 102,52±10,37 | 11,00-110,00 | 103,07±7,23 | 11,00-114,00 | -0,529/0,597 |
| Fosfor (mg/dL) | 3,10±0,56 | 2,00-4,60 | 3,55±6,74 | 1,20-103,00 | -0,630/0,529 |
| Albümin (g/dL) | 3,87±0,64 | 0,91-5,06 | 3,56±0,69 | 1,99-4,91 | 3,639/0,000 |
| Trombosit ($\times 10^3$ /uL) | 143011,24±65636,65 | 12000,00-396000,00 | 168540,54±96151,35 | 12000,00-820000,00 | -2,690/0,008 |
| AFP (ng/L) | 415,60±1529,75 | 1-10552 | 7392,53±26234,98 | 1-233564 | -3,928/0,000** |
| AFP (n=308) | | | | | 25,798/0,000*** |
| <9 (ng/L) | 52 (%59,1) | | 69 (%31,4) | | |
| 9-200 (ng/L) | 24 (%27,3) | | 63 (%28,6) | | |
| 201 ve üzeri (ng/L) | 12 (%13,6) | | 88 (%40,0) | | |
| LDL (mg/dL) | 110,68±32,71 | 46-188 | 107,81±33,71 | 33-269 | 0,682/0,496 |
| Total kolesterol (mg/dL) | 171,77±42,39 | 97-347 | 170,48±41,83 | 53-373 | 0,245/0,807 |
| CRP (mg/dL) | 1,59±3,89 | ,20-23,60 | 2,28±3,38 | 0,10-19,60 | -1,562/0,119 |
| Sedimentasyon (mm/saat) | 22,85±29,65 | 2-229 | 29,59±23,12 | 2-120 | -2,121/0,035 |

*Independent sample t testi; AFP, alfa-feto protein; LDL, düşük dansiteli lipoprotein; CRP, C-reaktif protein

HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile bazı kan değerlerinin karşılaştırmasında hemoglobin, sodyum, albümin, LDL, total kolesterol düzeylerinin sağ olanlarda daha yüksek, klor, fosfor ve PLT değerlerinin ölü olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kan değerleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre hemoglobin, sodyum, albümin, PLT, AFP ve sedimentasyon değerleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) bu değerlerin sağkalım üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.9).

HSK'lı hastalarda tanı anındaki lökosit, NLR, BUN, kreatinin, potasyum, glukoz, ALP, GGT, total ve direk bilirubin, ALT, AST, INR düzeylerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.1.10'da yer almaktadır.

Tablo 4.1.10. HSK tanılı hastalarda bazı laboratuvar testlerinin ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması (N = 311)

| Değerler | Sağkalım durumu | | | | t/p* |
|--------------------------------|------------------|------------|------------------|------------|---------------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| lökosit (x10/uL) | 5,68±2,22 | 1,50-11,20 | 6,68±3,69 | 1,70-29,20 | -2,164/0,032 |
| NLR | 2,89±1,85 | 0,70-10,00 | 4,95±4,20 | 0,40-37,00 | -4,066/0,000 |
| BUN (mg/dL) | 16,45±5,26 | 0,30-35,70 | 20,31±13,13 | 6,50-74,60 | -2,861/0,005 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,81±0,22 | 0,40-1,50 | 0,94±0,72 | 0,40-6,80 | -1,791/0,075 |
| Potasyum (mEq/L) | 4,15±0,40 | 3,00-5,20 | 4,33±0,52 | 2,60-5,60 | -2,738/0,007 |
| Glukoz (mg/dL) | 127,89±54,91 | 61-395 | 125,23±63,44 | 51-581 | 0,305/0,761 |
| ALP (U/L) | 121,65±81,32 | 37-495 | 204,72±221,62 | 1-1460 | -3,710/0,000 |
| GGT (U/L) | 86,52±114,60 | 11-683 | 172,66±195,69 | 15-903 | -3,894/0,000 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 1,10±0,71 | 0,19-3,90 | 1,74±1,67 | 0,34-9,91 | -3,725/0,000 |
| Direk bilirubin (mg/dL) | 0,29±0,30 | 0,07-2,30 | 0,64±0,98 | 0,08-6,57 | -3,614/0,000 |
| ALT (U/L) | 34,26±33,95 | 8-267 | 42,52±40,25 | 5-323 | -1,516/0,131 |
| AST (U/L) | 41,86±42,97 | 14-363 | 63,24±56,16 | 16-301 | -3,044/0,003 |
| INR | 1,15±0,25 | 0,85-2,70 | 1,21±0,37 | 0,12-3,40 | -1,383/0,168 |

*Independent sample t testi; NLR, nötrofil lenfosit oranı; BUN, kan üre azotu; ALP, alkalen fosfataz; GGT, gama-glutamil transferaz; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz

HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile bazı kan testlerinin ortalamaları değerlendirildiğinde lökosit, NLR, BUN, kreatinin, potasyum, glukoz, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, ALT, AST ve INR düzeylerinin sağ olanlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kan değerleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre lökosit, NLR, BUN, potasyum, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin ve AST değerleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) bu değerlerin sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.10).

Sirotik ve non-sirotik hastaların biyokimyasal parametlerinin karşılaştırması Tablo 4.1.11'de yer almaktadır.

Tablo 4.1.11. Sirotik ve non-sirotik HSK'lı hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırması

| Değerler | Sirotik durum (n=305) | | | | t/p* |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------------|--------------|---------------------|
| | Non-sirotik (n=51) | | Sirotik (n=254) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| Lökosit (x10³/uL) | 8,13±3,37 | 2,80-20,30 | 6,58±5,89 | 1,60-91,60 | 1,811/0,071 |
| NLR | 4,30±5,48 | 1,00-32,00 | 3,62±2,97 | 0,50-21,00 | 0,870/0,388 |
| BUN (mg/dL) | 17,43±7,18 | 6,90-43,00 | 17,77±7,90 | 0,40-61,60 | -0,278/0,781 |
| Kreatinin (mg/dL) | 0,80±0,21 | 0,36-1,35 | 0,88±0,68 | 0,35-8,31 | -0,821/0,412 |
| Potasyum (mEq/L) | 4,31±0,32 | 3,60-5,20 | 4,24±0,48 | 2,60-6,80 | 1,260/0,210 |
| Glukoz (mg/dL) | 114,61±37,49 | 70-222 | 133,53±71,30 | 40-589 | -2,743/0,007 |
| ALP (U/L) | 163,67±108,18 | 52-478 | 153,62±129,44 | 33-1365 | 0,519/0,604 |
| GGT (U/L) | 136,08±138,67 | 15-697 | 157,29±177,97 | 10-1707 | -0,803/0,422 |
| Total bilirubin (mg/dL) | 1,05±0,76 | 0,19-3,86 | 1,57±1,48 | 0,34-9,91 | -1,973/0,049 |
| Direk bilirubin (mg/dL) | 0,32±0,43 | 0,08-2,28 | 0,53±0,84 | 0,07-6,57 | -1,388/0,167 |
| ALT (U/L) | 48,38±60,61 | 5-323 | 37,29±31,33 | 6-267 | 1,039/0,306 |
| AST (U/L) | 52,06±48,69 | 16-199 | 55,10±53,00 | 14-363 | -0,309/0,758 |
| INR | 1,09±0,19 | 0,90-2,00 | 1,21±0,35 | 0,12-3,40 | -1,899/0,059 |
| Hemoglobin (gr/dL) | 13,45±1,74 | 8,9-16,70 | 12,71±1,98 | 7,6-17,40 | 1,988/0,048 |
| Sodyum (mg/dL) | 135,03±17,63 | 13-146 | 137,19±8,45 | 13-148 | -1,339/0,181 |
| Klor (mEq/L) | 101,34±13,77 | 11-113 | 103,31±6,89 | 11-115 | -0,994/0,324 |
| Fosfor (mg/dL) | 8,66±27,80 | 1,6-177,00 | 3,26±0,57 | 1,70-4,80 | 1,388/0,171 |
| Albümin (g/dL) | 3,86±0,59 | 2,47-5,06 | 3,61±0,70 | 0,91-4,97 | 2,398/0,017 |
| Trombosit (x10³/uL) | 214094,34±117871,71 | 64000-820000 | 150375,97±77977,91 | 12000-672000 | 4,913/0,000 |

*Independent sample t testi. NLR, nötrofil lenfosit oranı; BUN, kan üre azotu; ALP, alkalin fosfataz; GGT, gama-glutamil transferaz; ALT, alanin aminotransferaz; AST, aspartat aminotransferaz

Sirotik ve sirotik olmayan HSK'lı hastalarda biyokimyasal parametreler ile sirotik durum arasında yapılan karşılaştırmaya göre glukoz, total bilirubin, hemoglobin ve trombosit değerleri ile sirotik durum arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) bu değerlerin siroz gelişimi üzerinde etkisinin olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.12).

Hastaların demografik ve klinik özelliklerine ait bulgulardan HSK'lı hastalar üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenlerin sağkalımı ne şekilde yordadığını belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi Tablo 4.1.12'de yer almaktadır.

Tablo 4.1.12. HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile değişkenler arası regresyon analizi

| Bağımsız Değişkenler | B | S.E. | p | 95% CL | |
|---------------------------|--------|-------|-------|--------|--------|
| | | | | Lower | Upper |
| Yaş | 0,008 | 0,071 | 0,907 | 0,877 | 1,159 |
| Sigara kullanımı | 0,018 | 0,476 | 0,970 | 0,400 | 2,587 |
| ECOG skoru | 1,241 | 1,331 | 0,351 | 0,255 | 46,947 |
| GİS kanama öyküsü | -0,099 | 0,980 | 0,920 | 0,133 | 6,185 |
| Ensefalopati varlığı | 0,624 | 1,625 | 0,701 | 0,077 | 45,071 |
| Bir yıl sonra progresyon | 0,809 | 0,550 | 0,141 | 0,765 | 6,600 |
| İkinci yıl progresyon | 1,547 | 1,374 | 0,414 | 0,318 | 69,460 |
| $R^2 = 0,347$ $p = 0.276$ | | | | | |

Yapılan lojistik regresyon analizinde Tablo 14'te verilen değişkenler ile HSK'lı hastalarda oluşturulan model ile sağkalım durumu arasında ilişki olmadığı ($p=0,276$; $p>0,05$), değişkenler ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$) (Tablo 4.1.14).

4.2. HSK Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeye İlişkin Bulgular

Bu bölümde HSK tanısı almış hastaların klinik ve radyolojik değerlendirmelerine ilişkin bulguların sağkalım durumlarına göre dağılımlarına ve karşılaştırmalarına yer verilmiştir.

Tablo 4.2.1. HSK'lı hastalarda tanı anında bazı klinik ve radyolojik bulgular ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|--------------------------------|-----------------|--------------|-------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Splenomegali varlığı | | | |
| Bilinmiyor (n=2) | 1 (1,1) | 1 (0,5) | 1,014/0,908 |
| Yok (n=195) | 57 (64,0) | 138 (62,1) | |
| Var (n=110) | 30 (33,8) | 80 (36,0) | |
| 1 (KML) (n=1) | 0 (0,0) | 1 (0,5) | |
| Splenektomi (n=3) | 1 (1,1) | 2 (0,9) | |
| Nodüler görünüm varlığı | | | 2,558/0,278 |
| Bilinmiyor (n=3) | 1 (1,1) | 2 (0,9) | 0,045/0,987 |
| Yok (n=273) | 74 (83,1) | 199 (89,6) | |
| Var (n=35) | 14 (15,8) | 21 (9,5) | |
| Rüptür varlığı | | | |
| Yok (n=220) | 88 (98,9) | 221 (99,5) | 0,045/0,987 |
| Var (n=2) | 1 (1,1) | 1 (0,5) | |

Tablo 4.2.1. (DEVAM) HSK'lı hastalarda tanı anında bazı klinik ve radyolojik bulgular ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| | Sağkalım Durumu | | X^2/ p^* |
|------------------------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| İrregüler kontür görünümü | | | 0,172/0,918 |
| Bilinmiyor (n=3) | 1 (1,1) | 2 (0,9) | |
| Yok (n=78) | 21 (23,6) | 57 (25,7) | |
| Var (n=230) | 67 (75,3) | 163 (73,4) | |
| Lezyon sayısı | | | 8,069/0,045 |
| 1 lezyon (n=185) | 61 (68,6) | 124 (55,8) | |
| 2 lezyon (n=56) | 17 (19,1) | 39 (17,6) | |
| 3 lezyon (n=21) | 2 (2,2) | 19 (8,6) | |
| 3'ten fazla lezyon (n=49) | 9 (10,1) | 40 (18,0) | |
| Tümör çapı | | | 10,305/0,016 |
| 7-37 mm (n=130) | 49 (55,1) | 81 (36,5) | |
| 38-68 mm (n=84) | 22 (24,7) | 62 (27,9) | |
| 69-99 mm (n=47) | 9 (10,1) | 38 (17,1) | |
| 100 mm ve üzeri (n=50) | 9 (10,1) | 41 (18,5) | |
| Portal&hepatik ven trombüsü varlığı | | | 2,908/0,88 |
| Yok (n=212) | 67 (75,3) | 145 (65,3) | |
| Var (n=99) | 22 (24,7) | 77 (34,7) | |
| Metastaz veya lenfadenopati varlığı | | | 3,910/0,048 |
| Yok (n=259) | | | |
| Var (n=52) | 80 (89,9) | 179 (80,6) | |
| | 9 (10,1) | 43 (19,4) | |
| Satellit lezyon varlığı | | | 5,704/0,017 |
| Yok (n=276) | 85 (95,5) | 191 (86,0) | |
| Var (n=35) | 4 (4,5) | 31 (14,0) | |
| Uniloberin yeri (n=217) | | | 2,811/0,094 |
| Sağ (n=158) | 43 (65,2) | 115 (76,2) | |
| Sol (n=59) | 23 (34,8) | 36 (23,8) | |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı hastaların tanı anında bazı klinik ve radyolojik bulguları değerlendirildiğinde lezyon sayısı, tümör çapı, metastaz veya lenfadenopati varlığı ile satellit lezyon varlığı ile sağkalım arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) lezyon sayısı arttıkça sağkalım oranının azaldığı, tümör çapının büyümesinden progresyonun olumsuz etkilendiği, metastaz veya lenfadenopati varlığının sağkalım durumunu etkilediği, satellit lezyon varlığının sağkalımı olumsuz etkilediği sonuçlarına ulaşılmıştır (Tablo 4.2.1).

Hastaların klinik ve radyolojik bulgularından HSK'lı hastalar üzerinde etkili olduğu düşünülen değişkenlerin sağkalımı ne şekilde yordadığını belirlemek amacıyla yapılan regresyon analizi Tablo 4.2.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.2.2. HSK'lı hastaların klinik ve radyolojik bulgularının sağkalım durumu ile regresyon analizi

| Bağımsız Değişkenler | B | S.E. | p | 95% CL | |
|---------------------------------------|-------|-------|--------------|--------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Lezyon sayısı | 0,284 | 0,131 | 0,030 | 1,027 | 1,719 |
| Tümör çapı | 0,326 | 0,128 | 0,011 | 1,078 | 1,782 |
| Tanı anında metastaz veya LAP varlığı | 0,601 | 0,402 | 0,135 | 0,829 | 4,011 |
| Satellit lezyon varlığı | 1,094 | 0,558 | 0,049 | 1,001 | 8,904 |

$R^2 = 0,101$ $p = 0.000$

LAP; lenfadenopati

Yapılan lojistik regresyon analizinde Tablo 4.2.1'de verilen değişkenler ile HSK'lı hastalarda oluşturulan model ile sağkalım durumu arasında ilişki olduğu ($p=0,000$; $p<0,05$) bulunmuştur. Ayrıca oluşturulan bu modelde HSK'lı hastaların sağkalımı üzerinde lezyon sayısı, tümör çapı ve satellit lezyon varlığının etkili olduğu bulunmuştur($p<0,05$) (Tablo 4.2.2). Tanı anında metastaz veya lenfadenopati varlığı sağkalım üzerine etkisi bulunamamıştır.

Hastaların bir yıllık takiplerinde ve 2. yıl takiplerinde progresyon durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırmasını içeren bulgular tablo 4.2.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.2.3. HSK'lı hastalarda birinci yıl ve ikinci yıl takiplerinde progresyon durumu ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması

| | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|---------------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Birinci yıl progresyon (n=199) | | | |
| Yok (n=72) | 49 (60,5) | 23 (19,5) | 42,343/0,000 |
| Var (n=116) | 25 (30,9) | 91 (77,1) | |
| Stabil (n=11) | 7 (8,6) | 4 (3,4) | |
| İkinci yıl progresyon (n=146) | | | |
| Yok (n=71) | 50 (68,5) | 21 (28,8) | 92,197/0,000 |
| Nüks veya progresyon var (n=74) | 22 (30,1) | 52 (71,2) | |
| Bilinmiyor (n=1) | 1 (1,4) | 0 (0,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

HSK'lı hastaların %80,5'inde (n=127) 1 yıl içinde progresyon ve stabil hastalık olduğu, sağ kalanların %30,9'unda (n=25), ölü olanların %77,1'inde (n=91) bir yıl sonrasında progresyon görüldüğü belirlenmiştir. En az iki yıl yaşayan HSK'lı hastalarda 2. yılda %50,7'sinde (n=74) progresyon olduğu, sağ kalanların %30,1'inde (n=22), ölü olanların %71,2'sinde (n=52) progresyon görülmüştür. Birinci yıl progresyon ve ikinci yıl progresyon durumu ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) birinci yıl progresyonun hastalığın ilerlemesi veya nüksü olan hastalara göre 2 yıllık takipte progresyonun daha iyi uzun vadeli genel sağkalım gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (Tablo 4.2.3).

4.3. HSK Evreleme ve Klinik Skalalara İlişkin Bulgular

Bu bölümde HSK tanısı almış hastaların evreleme ve klinik skalalara ilişkin bulgularının sağkalım durumlarına göre dağılımlarına ve karşılaştırmalarına yer verilmiştir.

HSK tanısı olan hastalarda tanı anında kullanılan MELD ve CHILD skorlama sistemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.3.1'de yer almaktadır.

Tablo 4.3.1. HSK tanılı hastalarda tanı anındaki MELD ve CHILD ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması (N = 311)

| Skorlama sistemleri | Sağkalım durumu | | | | t/p* |
|---------------------|------------------|---------|------------------|---------|--------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| MELD | 9,07±3,08 | 6-20 | 9,55±3,89 | 6-25 | -1,053/0,293 |
| CHILD | 5,70±1,21 | 5-11 | 6,00±1,43 | 5-12 | -1,756/0,080 |

*Independent sample t testi, MELD; End-Stage Liver Disease Modeli; CHILD, Child-Turcotte-Pugh Sınıflaması

HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile MELD ve CHILD skorlarının karşılaştırmasında her iki skor sisteminin de sağ olanlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. MELD ve CHILD skorlama sistemleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenlerle aralarında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) ancak ölü olan bireylerde skorların yüksek olması düşük genel sağkalımı sergilediği görölmektedir (Tablo 4.3.1).

HSK tanısı olan hastalarda ALBI grade değerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.3.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.3.2. HSK tanılı hastalarda ALBI grade ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması (N = 311)

| Skorlama sistemleri | Sağkalım durumu | | | | t/p* |
|---------------------|------------------|---------|------------------|---------|---------------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| ALBI grade | 1,52±0,58 | 1-3 | 1,72±0,57 | 1-3 | -2,770/0,006 |

*Independent sample t testi; ALBI albümin bilirubin indeksi

HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile ALBI grade skorunun karşılaştırmasında sağ olanlarda skorun daha düşük olduğu belirlenmiştir. ALBI grade skoru ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre aralarında istatistiksel anlamda farklılık olduğu ($p<0,05$) skor arttıkça sağkalımın azaldığı sonucuna varılmıştır (Tablo 4.3.2).

HSK tanısı olan hastalarda BCLC, CLIP, OKUDA, TOKYO, MESH skorlama sistemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.3.3'de yer almaktadır.

Tablo 4.3.3. HSK'lı hastaların BCLC, CLIP, OKUDA, TOKYO, MESH ortalama değerleri ve sağkalım durumu ile karşılaştırması (N = 311)

| Skorlama sistemleri | Sağkalım durumu | | | | t/p* |
|---------------------|------------------|---------|------------------|---------|---------------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| BCLC | 0,48±0,50 | 0-1 | 0,36±0,48 | 0-1 | 1,994/0,048 |
| CLIP | 1,08±1,16 | 0-4 | 1,82±1,44 | 0-6 | -4,701/0,000 |
| OKUDA | 0,33±0,54 | 0-2 | 0,64±0,77 | 0-4 | -3,346/0,000 |
| TOKYO | 2,02±1,07 | 0-4 | 2,65±1,06 | 0-5 | -4,621/0,000 |
| MESH | 1,53±1,21 | 0-5 | 2,55±1,49 | 0-6 | -6,273/0,000 |

*Independent sample t testi; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; MESH, Model to Estimate Survival for HSK

HSK'lı hastalarda kullanılan bazı skorlama sistemlerinin değerlendirildiği Tablo 19'a göre BCLC, CLIP, OKUDA, TOKYO ve MESH skorlama sistemlerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu, CLIP, OKUDA, TOKYO ve MESH skorlama sistemlerinin ölü hastalarda daha yüksek, BCLC skorlama sisteminin sağ hastalarda daha yüksek olduğu BCLC skalasına uyulduğu belirlenmiştir. Sağkalım durumu ile skorlama sistemleri arasında yapılan karşılaştırmaya göre tüm skorlama sistemleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$) CLIP, OKUDA, TOKYO ve MESH skoru arttıkça sağkalım oranının azaldığı tespit edilmiştir (Tablo 4.3.3).

HSK tanısı olan hastalarda HKLC, TNM, ITA.LI.CA, JIS ve BCLC skorlama sistemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması Tablo 4.3.4'te yer almaktadır.

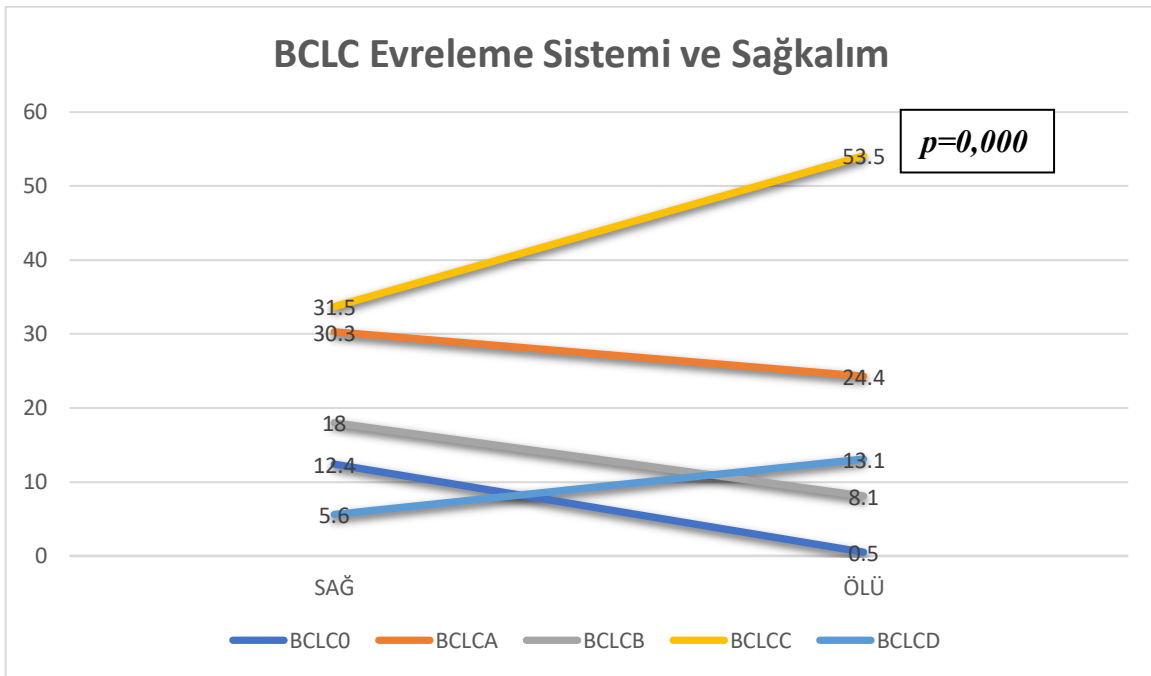
Tablo 4.3.4. HSK'lı hastalarda HKLC, TNM, ITA.LI.CA, JIS ve BCLC skorlama sistemleri ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması

| | Sağkalım Durumu | | χ^2 / p^* |
|------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| HKLC | | | |
| 1 (n=24) | 18 (20,2) | 6 (2,7) | 44,406/0,000 |
| 1a (n=1) | 1 (1,1) | 0 (0,0) | |
| 2a (n=80) | 25 (28,1) | 55 (24,8) | |
| 2b (n=57) | 17 (19,1) | 40 (18,0) | |
| 3a (n=8) | 2 (2,2) | 6 (2,7) | |
| 3b (n=26) | 4 (4,5) | 22 (9,9) | |
| 4a (n=20) | 5 (5,6) | 15 (6,8) | |
| 4b (n=5) | 3 (3,4) | 2 (0,9) | |
| 5a (n=27) | 4 (4,5) | 23 (10,4) | |
| 5b (n=60) | 8 (9,1) | 52 (23,2) | |
| TNM | | | |
| 1a (n=25) | 18 (20,2) | 7 (3,2) | 30,817/0,000 |
| 1b (n=86) | 26 (29,3) | 60 (27,0) | |
| 2 (n=52) | 13 (14,6) | 39 (17,6) | |
| 3a (n=28) | 5 (5,6) | 23 (10,4) | |
| 3b (n=66) | 16 (18,0) | 50 (22,5) | |
| 4a (n=29) | 5 (5,6) | 24 (10,8) | |
| 4b (n=22) | 4 (4,5) | 18 (8,0) | |
| ITA.LI.CA | | | |
| 0 (n=27) | 18 (20,2) | 9 (4,1) | 26,864/0,000 |
| A (n=86) | 25 (28,1) | 61 (27,5) | |
| B1 (n=53) | 16 (18,0) | 37 (16,7) | |
| B2 (n=29) | 6 (6,7) | 23 (10,4) | |
| B3 (n=73) | 14 (15,7) | 59 (26,5) | |
| C (n=40) | 8 (9,1) | 32 (14,3) | |
| JIS | | | |
| 1 (n=27) | 19 (21,3) | 8 (3,6) | 30,977/0,000 |
| 2 (n=114) | 37 (41,7) | 77 (34,7) | |
| 3 (n=95) | 19 (21,3) | 76 (34,2) | |
| 4a (n=55) | 10 (11,2) | 45 (20,3) | |
| 4b (n=20) | 4 (4,5) | 16 (7,2) | |
| BCLC | | | |
| 0 (n=12) | 11 (12,4) | 1 (0,5) | 35,568/0,000 |
| A (n=81) | 27 (30,3) | 54 (24,3) | |
| B (n=34) | 16 (18,0) | 18 (8,1) | |
| C (n=147) | 28 (31,5) | 119 (53,5) | |
| D (n=34) | 5 (5,6) | 29 (13,1) | |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. 3 hastanın skorlama verisine ulaşamadı. Bu tabloda sütun yüzdeleri kullanılmıştır; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; TNM, Tümör, lenf düğümü ve metastaz; JIS, Japan Integrated Staging; HKLC, Hong Kong Liver Cancer; ITA.LI.CA, Italian Liver Cancer Group.

HSK'lı hastalarda kullanılan bazı skorlama sistemlerinin değerlendirildiği Tablo 4.3.4'te göre HKLC, TNM, ITA.LI.CA, JIS ve BCLC skorlama sistemlerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu, puan arttıkça sağkalım oranının düştüğü belirlenmiştir. Sağkalım durumu ile skorlama sistemleri arasında yapılan karşılaştırmaya göre tüm skorlama sistemleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) saptanmıştır. Sağkalımı belirlemede en iyi skorlama sistemi olarak istatistik katsayısına göre HKLC olduğu görülmektedir (Tablo 4.3.4).

HSK'lı hastaların BCLC evreleme sistemi ile sağkalım oranlarının dağılımı ve karşılaştırması Grafik 4.3.1'de yer almaktadır.



Grafik 4.3.1 BCLC Skorlama Sisteminin Sağkalım Durumu ile Karşılaştırması ve Dağılımı

3 hastanın skorlama verisine ulaşamadı.

BCLC skorlama sistemine göre BCLC0 sağ olanlarda %12,4 iken ölü olanlarda %0,5; BCLCA sağ olanlarda %30,3 iken ölü olanlarda %24,4; BCLCB sağ olanlarda %18,0 iken ölü olanlarda %8,1; BCLCC sağ olanlarda %31,5 iken ölü olanlarda %53,5; BCLCD sağ olanlarda %5,6 iken ölü

olanlarda %13,1 olduğu belirlenmiştir. Elde edilen bu sonuçlara göre BCLC0-A-B’de sağ olanların oranı ölü olan hastalardan daha yüksektir (Grafik 4.3.1).

HSK’lı hastalarda BCLC skorlamasına uyulmasının sağkalım durumu ile karşılaştırması ve dağılımı Tablo 36’da yer almaktadır.

Tablo 4.3.5. HSK’lı hastalarda BCLC skorlamasına uyulmasının sağkalım ile karşılaştırılması (N = 308)

| BCLC skalasına uyulma | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-----------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Uyulmamış (n=187) | 44 (23,5) | 143 (76,5) | 4,318/0,038 |
| Uyulmuş (n=121) | 43 (35,5) | 78 (64,5) | |
| Toplam | 87 | 221 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. 3 hastanın BCLC skorlama verisine ulaşılamadı

HSK’lı hastaların %39,2’sinde (n=121) BCLC skalasına uyulduğu, uyulan hastaların %35,5’inin (43) sağ, %64,5’inin (78) ölü olduğu belirlenmiştir. BCLC skalasına uyulma durumu ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) BCLC skalasının primer tedavi yöntemine uyulma durumu arttıkça sağkalım oranının arttığı saptanmıştır (Tablo 4.3.5).

4.4. HSK Tedavi Yöntemlerine İlişkin Bulgular

Bu bölümde Hepatoselüler Karsinom (HSK) tanısı almış hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine ilişkin bulgularının sağkalım durumlarına göre dağılımlarına ve karşılaştırmalarına yer verilmiştir. HSK’lı hastaların küratif tedavi alma durumu ile sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.4.1’de yer almaktadır.

Tablo 4.4.1. HSK'lı hastalarda küratif tedavi alma ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| Tedavi şekli | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|---------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Nonküratif tedavi (n=214) | 35 (16,4) | 179 (83,6) | 50,503/0,000 |
| Küratif tedavi(n=97) | 54 (55,7) | 43 (44,3) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır,

HSK'lı hastaların %31,2'sine (n=97) küratif tedavi uygulandığı, bu hastaların %55,7'sinin (54) sağ, %44,3'ünün (43) ölü olduğu belirlenmiştir. Küratif tedavi ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) küratif tedavi alanların sağkalım oranı daha yüksektir (Tablo 4.4.1).

HSK'lı hastalarda cerrahi rezeksiyon uygulaması ile sağkalım durumunun karşılaştırması ve dağılımı Tablo 4.4.2'de yer almaktadır.

Tablo 4.4.2. HSK'lı hastalarda uygulanan cerrahi rezeksiyon ile sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması (N = 311)

| Cerrahi rezeksiyon | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|--------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Yapılmadı (n=237) | 54 (22,8) | 183 (77,2) | 16,587/0,000 |
| Yapıldı (n=74) | 35 (47,3) | 39 (42,7) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır,

HSK'lı hastaların %23,8'ine (n=74) cerrahi rezeksiyon uygulandığı, bu hastaların %47,3'ünün (35) sağ olduğu, %42,7'sinin (39) ölü olduğu belirlenmiştir. Cerrahi rezeksiyon ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) cerrahi rezeksiyon uygulamasının sağkalım oranını artırdığı belirlenmiştir (Tablo 4.22).

HSK'lı hastaların aldıkları primer tedavi yöntemleri ile sağkalım durumunun karşılaştırması ve dağılımı Tablo 4.4.3'te yer almaktadır.

Tablo 4.4.3. HSK'lı hastaların primer tedavi yöntemleri ile sağkalım durumu ile karşılaştırması (n=290)

| Primer tedavi yöntemleri | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|-----------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Ablasyon (n=23) | 17 (22,9) | 6 (2,8) | 67,991/0,000 |
| TARE (n=62) | 9 (12,1) | 51 (23,7) | |
| TAKE (n=70) | 11 (14,9) | 59 (27,5) | |
| Cerrahi (n=51) | 22 (29,8) | 29 (13,5) | |
| Sorafenib (n=25) | 4 (5,4) | 21 (9,9) | |
| KT ve/veya immunoterapiler (n=25) | 3 (4,1) | 22 (10,2) | |
| Palyatif bakım (n=24) | 2 (2,7) | 22 (10,2) | |
| TAKE+ablasyon (n=7) | 4 (5,4) | 3 (1,3) | |
| TARE+TAKE (n=4) | 2 (2,7) | 2 (0,9) | |
| Toplam | 74 (100,0) | 216 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır, nakil yapılan 21 hasta tedavi yöntemlerine dahil edilmemiştir. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir. TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon, TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

HSK'lı hastaların %24,5'ine (n=70) primer tedavi olarak TAKE uygulanmış olup sağ olanların %29,8'ine (n=22) cerrahi, ölü olanların %27,5'ine (n=59) TAKE yöntemi uygulandığı belirlenmiştir. Uygulanan tedavi yöntemi ile sağkalım durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olduğu ($p < 0,05$), primer tedavi olarak tek başına TARE ve TAKE uygulanan hastaların ölüm oranının daha yüksek olduğu, sistemik kemoterapi/immunoterapi tedavisi olan hastaların genel sağkalım oranının daha yüksek olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.4.3).

Primer tedavisi sistemik KT olan HSK'lı hastaların sağkalım durumunun dağılımı ve karşılaştırması Tablo 4.4.4'te yer almaktadır.

Tablo 4.4.4. Primer tedavisi sistemik KT olan hastaların sağkalım durumlarının dağılımı ve karşılaştırması

| Sistemik KT tedavisi alma durumu | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|----------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Evet (n=25) | 3 (12,0) | 22 (88,0) | 16,320/0,000 |
| Hayır (n=286) | 86 (30,1) | 200 (69,9) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır

HSK'lı hastaların %8'ine (n=25) primer tedavi olarak sistemik KT uygulandığı, bu hastaların %12'sinin (3) sağ olduğu, %88'inin (22) ölü olduğu belirlenmiştir. Sistemik KT uygulama durumu ile sağkalım durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu (p<0,05) sistemik KT uygulanan hastalarda sağkalım oranının daha az olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4.4).

Sirozlu HSK hastalarında uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması ve dağılımı Tablo 4.4.5'te yer almaktadır.

Tablo 4.4.5. Sirotik zeminde gelişen HSK hastalarında uygulanan primer tedavilerin sağkalım durumu ile karşılaştırılması (n=258)

| Tedavi şekli | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|------------------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | Sağ (n=70) n (%) | Ölü (n=182) n (%) | |
| Ablasyon (n=28) | 21 (30,0) | 7 (3,9) | 60,521/0,000 |
| TARE (n=50) | 8 (11,4) | 42 (23,1) | |
| TAKE (n=64) | 14 (20,0) | 50 (27,5) | |
| Cerrahi rezeksiyon ve nakil (n=36) | 16 (22,9) | 20 (11,0) | |
| Sorafenib (n=22) | 3 (4,3) | 19 (10,4) | |
| KT/immunoterapiler (n=20) | 1 (1,4) | 19 (10,4) | |
| Palyatif bakım (n=22) | 2 (2,9) | 20 (11,0) | |
| TAKE+ablasyon (n=7) | 4 (5,7) | 3 (1,6) | |
| TARE+TAKE (n=3) | 1 (1,4) | 2 (1,1) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir. RF: Radyofrekans, TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon, TAKE: Transkateter arteriyel kemoembolizasyon, KT; Kemoterapi

Sirotik zeminde gelişen HSK hastalarının %24,4'üne (n=64) TAKE uygulandığı, sağ olanların %30,0'una (n=21) ablasyon, ölü olanların %27,5'ine (n=50) TAKE yöntemi uygulanmıştır. Sirotik zeminde gelişen HSK hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri ile sağkalım durumu arasında istatistiksel anlamda farklılık olduğu (p<0,05) cerrahi rezeksiyon ve karaciğer naklinin uzun vadede sağkalım oranını artırdığı, sirozlu HSK hastalarına uygulanan tedavi şeklinin sağkalım durumunu etkilediği saptanmıştır (Tablo 4.4.5).

Cerrahi tedavi alan HSK'lı hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım durumu ile karşılaştırması ve dağılımı Tablo 4.4.6'da yer almaktadır.

Tablo 4.4.6. Cerrahi tedavi alan HSK'lı hastalarda cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım durumu ile karşılaştırılması (n=73)

| Cerrahi sınır pozitifliği | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Cerrahi sınır intakt (n=49) | 21 (42,9) | 28 (57,1) | 0,828/0,363 |
| Cerrahi sınır pozitif (n=24) | 13 (54,2) | 11 (45,8) | |
| Toplam | 34 | 39 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır

Cerrahi tedavi alan HSK'lı hastaların %32,9'unda (n=24) cerrahi sınırın pozitif olduğu, bu hastalarının %54,2'sinin (13) sağ, %45,8'inin (11) ölü olduğu belirlenmiştir. Cerrahi sınır pozitifliği ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği, cerrahi sınır pozitifliğinin sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.4.6).

HSK'lı hastalarda uygulanan farklı tedavi yöntemlerinin birleştirilme durumunun sağkalım durumu ile karşılaştırması ve dağılımı Tablo 28'de yer almaktadır.

Tablo 4.4.7. HSK'lı hastalarda farklı tedavi yöntemi uygulamanın sağkalım durumu ile karşılaştırılması (N = 311)

| Tedavi | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-------------------------------------------|-----------------|--------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Bir veya iki farklı tedavi çeşidi (n=291) | 86 (29,6) | 205 (70,4) | 1,940/0,164 |
| En az 3 farklı tedavi çeşidi (n=20) | 3 (5) | 17 (95) | |
| Toplam | 89 | 222 | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. En az 3 farklı tedavi çeşidi, cerrahi tedavi, lokorejyonel tedavi ve sistemik tedavilerin hepsini alan hastalar

HSK'lı hastaların %6,4'ünde (n=20) en az 3 farklı tedavi yöntemlerinin (cerrahi tedavi, lokorejyonel tedavi ve sistemik tedaviler) uygulandığı, bu hastaların %5'i sağ olduğu (n=3), hastaların %95'inin ölü olduğu (n=17), farklı tedavi yöntemleri bir araya getirilerek bu tedavi yaklaşımı ile tedavi edilmeye çalışıldığı belirlenmiştir. Tedavi yöntemi ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) grupların benzer özellik gösterdiği, 3 farklı tedavi yöntemlerinin yaklaşımının bir veya 2 farklı tedavi yöntemlerine kıyasla sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.4.7).

İleri evre HSK hastalarında uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırması ve dağılımı Tablo 29'da yer almaktadır.

Lokorejyonel tedavi ardından sistemik tedavi uygulanan HSK'lı hastalarda tek modalite tedavi alma durumunun sağkalım durumu ile karşılaştırılması ve dağılımı Tablo 4.4.8'de yer almaktadır.

Tablo 4.4.8. Lokorejyonel tedavi ve sistemik tedavi alan HSK'lı hastalarda uygulanan tek modalite tedavi yöntemlerinin sağkalım durumu ile karşılaştırılması (n = 93)

| Tedavi | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-------------------------|-------------------|-------------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Ablasyon (n=4) | 0 (0,0) | 4 (5,1) | 3,547/0,738 |
| TARE (n=36) | 7 (46,7) | 29 (37,2) | |
| TAKE (n=30) | 3 (20,0) | 27 (34,6) | |
| Sorafenib (n=7) | 2 (13,3) | 5 (6,4) | |
| KT/ immunoterapi (n=12) | 2 (13,3) | 10 (12,8) | |
| TAKE+ablasyon (n=3) | 1 (6,7) | 2 (2,6) | |
| TARE+TAKE (n=1) | 0 (0,0) | 1 (1,3) | |
| Toplam | 15 (100,0) | 78 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir. TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon, TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon, KT, kemoterapi.

Lokorejyonel tedavi ve sistemik tedavi alan HSK'lı hastalarının %38,7'sine (n=36) TARE tedavi yönteminin uygulandığı, sağ olanların %46,7'sine (n=7), ölü olanların %37,2'sine (n=29) TARE uygulandığı belirlenmiştir. Tedavi yöntemi ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı (p>0,05) lokorejyonel tedavi ve sistemik tedavi alan HSK'lı hastalarda uygulanan tedavilerin sağkalım üzerinde etkisinin olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.4.8).

Tedavi kombinasyon uygulanmaları ile HSK'lı hastaların sağkalım durumu ile karşılaştırılması ve dağılımı Tablo 4.4.9'da yer almaktadır.

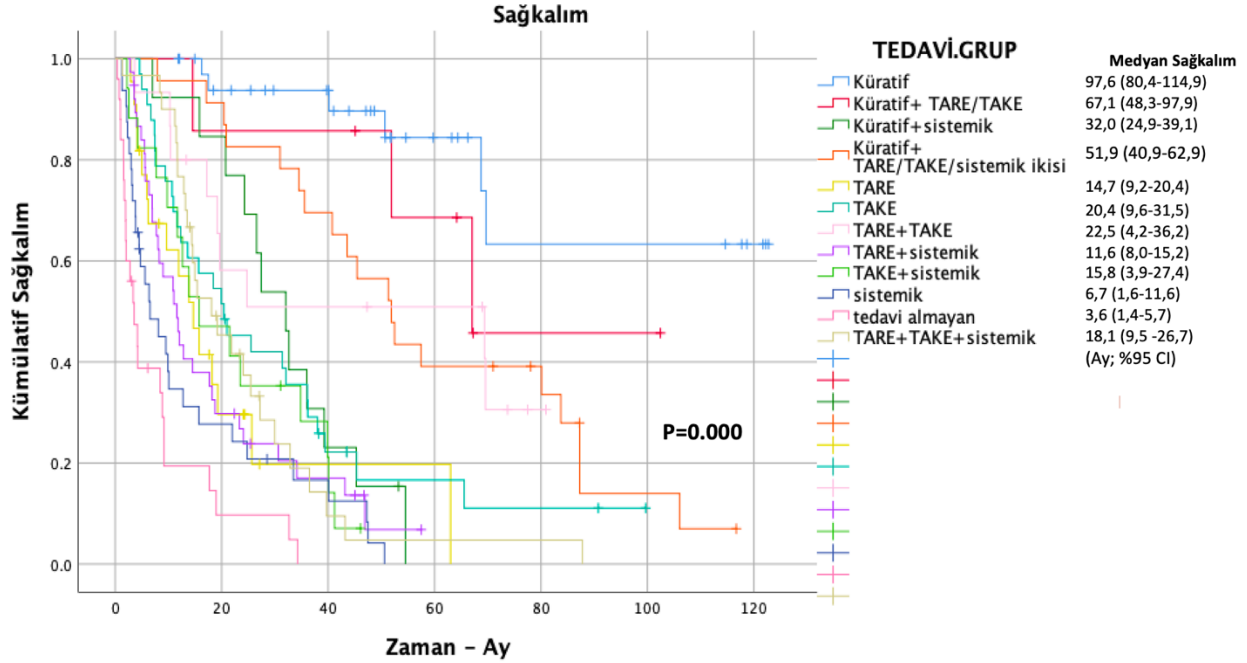
Tablo 4.4.9. Tedavi kombinasyon uygulamaları ile sağkalım durumu ile karşılaştırılması (n: 311)

| | Sağkalım Durumu | | X^2 / p^* |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Lokorejyonel+cerrahi tedavi alma Hayır (n=288) Evet (n=23) | 76 (26,4) 13 (56,5) | 212 (73,6) 10 (43,5) | 9,467/0,002 |
| Lokorejyonel+sistemik Hayır (n=218) Evet (n=93) | 74 (33,9) 15 (16,1) | 144 (66,1) 78 (83,9) | 10,129/0,001 |
| Cerrahi KT+immunoterapi Hayır (n=303) Evet (n=8) | 87 (28,7) 2 (25) | 216 (71,3) 6 (75) | 0,053/0,819 |
| TARE+TAKE+Ablasyon+cerrahi+KT immunoterapi Hayır (n=291) Evet (n=20) | 86 (29,5) 3 (15) | 205 (70,5) 17 (85) | 1,940/0,164 |
| Toplam | 89 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır, TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon, TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

HSK'lı hastalarının %7,4'üne (n=23) lokorejyonel+cerrahi tedavi yöntemi, %48,9'una (n=152) sorafenib dahil KT ve immunoterapi, %29,9'una (n=93) lokorejyonel+sistemik, %2,6'sına (n=8) cerrahi+KT/immunoterapi, %6,4'üne (n=20) tüm tedavi yöntemlerinin uygulandığı belirlenmiştir. Tedavi yöntemleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre Lokorejyonel+cerrahi, Lokorejyonel+sistemik tedavi yöntemi ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olduğu ($p>0,05$) bu tedavilerin sağkalım üzerinde etkili olduğu ve lokorejyonel+cerrahi tedavi tedavilerinin sağkalım yüzdesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4.9).

HSK'lı hastalara verilen tedavilerin sağkalım analizi Grafik 4.4.1'de yer almaktadır.



Grafik 4.4.1. HSK'da uygulanan tedavilere göre sağkalım analizi

HSK'lı hastalara uygulanan tedavi yöntemlerine göre hastaların sağkalım durumu değerlendirildiğinde küratif tedavi görenlerin sağkalım durumunun diğer tedavi yöntemlerine göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Tedavi tipi ile sağkalım zamanı arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Log Rank-Mantel Cox değerine göre $p=0,000$) ($p<0,05$) (Grafik 3).

Tablo 4.4.10. HSK'lı hastaların sağkalım durumu ile tedavi tipi ve sağkalım süresinin regresyon analizi

| Bağımsız Değişkenler | B | S.E. | p | 95% CL | |
|---------------------------|--------|-------|--------------|--------|-------|
| | | | | Lower | Upper |
| Sağkalım süresi | -0,027 | 0,006 | 0,000 | 0,961 | 0,986 |
| Tedavi tipi | 0,193 | 0,047 | 0,000 | 1,106 | 1,329 |
| $R^2 = 0,325$ $p = 0.000$ | | | | | |

Yapılan lojistik regresyon analizinde Tablo 31'de verilen değişkenler ile HSK'lı hastalarda oluşturulan model ile sağkalım durumu arasında ilişki olduğu ($p=0,000$; $p<0,05$) oluşturulan bu

modelde tedavi tipinin ve sağkalım süresinin HSK'lı hastalar üzerinde etkili olduğu saptanmıştır (p<0,05) (Tablo 31).

HSK'lı hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinin sağkalım ile karşılaştırılması ve dağılımı Tablo 4.4.11'de yer almaktadır.

Tablo 4.4.11. HSK'lı hastalarda kullanılan tedavi yöntemlerinin sağkalım ile karşılaştırılması (N = 290)

| Tedavi yöntemi | Sağkalım Durumu | | X ² / p* |
|-------------------------------------------------------|-------------------|--------------------|---------------------|
| | Sağ n (%) | Ölü n (%) | |
| Küratif (n=35) | 29 (39,8) | 6 (2,8) | 84,920/0,000 |
| Küratif + TARE/TAKE (n=7) | 4 (5,5) | 3 (1,4) | |
| Küratif + sistemik tedavi (n=13) | 1(1,4) | 12 (5,5) | |
| Küratif +TARE/TAKE/sistemik tedavilerden ikisi (n=23) | 4 (5,5) | 19 (8,8) | |
| TARE (n=22) | 6 (8,2) | 16 (7,4) | |
| TAKE (n=33) | 6 (8,2) | 27 (12,4) | |
| TARE+TAKE (n=15) | 6 (8,2) | 9 (4,1) | |
| TARE+sistemik (n=38) | 6 (8,2) | 32 (14,7) | |
| TAKE+sistemik (n=17) | 2 (2,7) | 15 (6,9) | |
| Sistemik (n=32) | 3 (4,1) | 29 (13,4) | |
| Tedavi alamayan (n=25) | 2 (2,7) | 23 (10,6) | |
| TARE+TAKE+sistemik (n=30) | 4 (5,5) | 26 (12,0) | |
| Toplam | 73 (100,0) | 222 (100,0) | |

*ki-kare testi kullanılmıştır. Nakil olan 21 hasta dahil edilmemiştir. Bu tabloda sütun yüzdeleri verilmiştir.

TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon, TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

HSK'lı hastalarının %12,1'ine (n=35) küratif tedavi uygulandığı, sağ olanların %39,8'inde (n=29) küratif, ölü olanların %14,7'sine (n=32) TARE+sistemik tedavi uygulandığı belirlenmiştir. Tedavi tipi ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu (p<0,05) saptanmıştır (Tablo 4.4.11).

HSK'lı hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerinin sağkalım ortalama sürelerinin dağılımı Tablo 4.4.12'de yer almaktadır.

Tablo 4.4.12. HSK'lı hastalarda uygulanan tedavi yöntemlerine göre sağkalım ortalamalarının dağılımı (N = 290)

| Tedavi tipi | Sağkalım süresi (ay) | | | | t/p* |
|-------------------------------------------------------|----------------------|---------|------------------|---------|--------------------|
| | Sağ (n=89) | | Ölü (n=222) | | |
| | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | $\bar{x} \pm SS$ | Alt-Üst | |
| Küratif (n=35) | 56,94±35,97 | 12-123 | 43,83±23,66 | 16-70 | 3,529/0,001 |
| Küratif + TARE/TAKE (n=7) | 69,73±23,89 | 45-102 | 44,51±27,01 | 15-67 | 1,013/0,380 |
| Küratif + sistemik tedavi (n=13) | - | - | 30,13±12,91 | 7-55 | - |
| Küratif +TARE/TAKE/sistemik tedavilerden ikisi (n=23) | 88,25±20,09 | 71-117 | 50,24±27,45 | 8-106 | 1,864/0,096 |
| TARE (n=22) | 17,67±9,33 | 5-27 | 13,99±14,70 | 3-63 | 1,060/0,359 |
| TAKE (n=33) | 56,05±31,61 | 21-100 | 20,68±15,20 | 5-66 | 2,078/0,072 |
| TARE+TAKE (n=15) | 60,31±25,87 | 13-81 | 27,12±24,81 | 4-70 | 2,390/0,039 |
| TARE+sistemik (n=38) | 33,43±19,85 | 4-58 | 13,57±11,39 | 3-47 | 3,563/0,006 |
| TAKE+sistemik (n=17) | 38,58±10,63 | 31-46 | 18,76±14,05 | 2-41 | 2,593/0,028 |
| Sistemik (n=32) | 12,44±13,96 | 4-29 | 13,38±15,45 | 1-51 | -0,833/0,435 |
| Tedavi alamayan (n=25) | 4,60±2,16 | 3-6 | 7,44±9,64 | 0-34 | -1,534/0,264 |
| TARE+TAKE+sistemik (n=30) | 20,88±5,64 | 14-27 | 21,89±16,99 | 1-88 | -0,231/0,731 |

*Independent sample t testi. Nakil olan 21 hasta dahil edilmemiştir. TARE, Transarteriyel Radyoembolizasyon; TAKE, Transarteriyel kemoembolizasyon; Küratif+ TARE/TAKE, küratif tedavi ile TARE veya TAKE tedavisi alan hastalar; Küratif+TARE/TAKE/sistemik tedavilerden ikisi, küratif tedavi ile TARE, TAKE, sistemik tedavilerin üçünden ikisini alan hastalar.

HSK'lı hastalarda kullanılan tedavi yöntemleri ile sağkalım süresi değerlendirildiğinde sağ ve ölü olan hastalarda Küratif +TARE/TAKE/sistemik tedavilerden ikisinin uygulandığı tedavinin daha uzun süre sağkalım sağladığı belirlenmiştir. Sağkalım süreleri ile tedavi tipi arasında yapılan karşılaştırmaya göre küratif, TARE+TAKE, TARE+sistemik ve TAKE+sistemik tedavi tipleri ile sağkalım süreleri arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.4.12).

5. TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom (HSK) vakalarının çoğunun potansiyel olarak önlenebilir olduğu düşünülmektedir. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonu, aşırı alkol tüketimi, diyet aflatoksin maruziyeti, sigara ve obezite dahil olmak üzere ana risk faktörleri genellikle bireysel olarak farklılıklar göstermektedir. Son yıllarda, risk altındaki HSK popülasyonları için önleme ve sürveyansın geliştirilmesi ve iyileştirilmesine önemli katkılar sağlanmıştır. Neonatal HBV aşısının HBV endemik ülkelerde HBsAg seroprevalansını etkili bir şekilde azalttığı gösterilmiştir ve artık çoğu ülkede önerilmektedir (236). HCV tarama testlerinin yapılması ve yüksek riskli bireylerde HCV antiviral tedavileri, HCV enfeksiyonuyla savaşmak için geliştirilmiştir, ancak dünya popülasyonlarındaki faydaları, büyük ölçüde taramaya düşük katılım ve yüksek asemptomatik HCV enfeksiyonu oranları nedeniyle bir tartışma konusudur (237). Sirozlu hastalarda ultrason kullanılarak (alfa-fetoproteinli ve alfa-fetoproteinsiz) HSK sürveyansı dünyanın önde gelen karaciğer hastalığı dernekleri tarafından önerilmiştir (8). Bu tavsiyeler, yüksek riskli bireylerde HSK sürveyansının erken tanı, mortalitede azalma ve uzun süreli sağkalım ile ilişkili olduğunu gösteren araştırmalardan ve gözlemsel çalışmalardan elde edilen kanıtlara dayanmaktadır (238). Bununla birlikte, çelişkili kanıtlar mevcuttur ve bu bulguların gücü ve tutarsızlığı konusundaki endişeler, HSK rutin taramasının mortalite avantajı olmadığı, ancak taramadan kaynaklanan olası komplikasyonlar olduğu sonucuna varan Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından HSK sürveyansının kabul edilmesini engellemektedir (239).

Bu araştırmada, HSK'lı hastalara uygulanan tedavilerin sağkalım üzerine etkisi ortaya konulmuştur. Araştırmada ulaşılan sonuçların HSK'lı hastaların sağkalımını artırmada kullanılacak tedavi yöntemleri konusunda daha fazla bilgi sağlayacağı, tedavi yöntemlerinin uygulanmasına yönelik temel olacağı, HSK'lı hastalara verilecek tedavi protokollerine rehber oluşturacağı, literatüre katkı sağlayacağı ve ileri düzeyde çalışmalara öncülük edeceği öngörülmektedir. Elde edilen sonuçlar literatür doğrultusunda tartışılmıştır. Bu çalışmada, HSK hastalarında zaman içinde artan sağkalım avantajı tedavi yöntemlerinin etkinliği ve sağkalım üzerine etkileri değerlendirilmiştir.

5.1. Hasta Demografisi ve Klinik Özellikleri ile İlgili Bulgular

Küresel ölçekte HBV enfeksiyonu, özellikle HBV enfeksiyonunun endemik olduğu Asya bölgelerinde HSK'nın ana nedenidir. Epidemiyolojik çalışmalar, erkeklerde enflamasyon kaynaklı HSK insidansının kadınlara göre üç kat daha fazla olduğunu göstermektedir. Son araştırmalar, cinsiyet hormonlarının HBV'nin neden olduğu HSK'nın patogeneğinde ve gelişiminde çok önemli bir rolü olduğunu göstermektedir. Östrojen/androjenin, HBV genlerinin azalmış/artmış transkripsiyonu ve replikasyonu ile ilişkili olduğunu ve HBV RNA transkripsiyonunu ve inflamatuvar sitokin düzeylerini yukarı/aşağı regüle ederek HBV enfeksiyonlarının gelişimini destekleyebildiğini ve bunun da HBV kaynaklı HSK'nın ilerlemesini yavaşlattığı bilinmektedir (240). Ayrıca, cinsiyet hormonları epigenetik değişiklikleri indükleyerek HBV ile ilişkili HSK'yi de etkilemektedir. İnsan karaciğerinin hem morfolojisinin hem de işlevinin cinsiyet hormonlarından etkilendiğine dair kanıtlar 60 yıldan uzun bir süre önce bulunmuştur. Bununla birlikte, altta yatan moleküler mekanizma büyük ölçüde aydınlatılmayı beklemektedir. Çalışmamızda HSK'lı hastaların demografik ve klinik özelliklerinin cinsiyete göre değerlendirilmesi yapıldığında HSK'lı kadın hastaların yaş ortalamasının ve BMI'nin erkeklerden daha yüksek olduğu; 10 yıldan daha az sigara kullanımının ve HCV pozitifliğinin kadınlarda daha yüksek; alkol kullanımı, alkol+HBV durumu, HBV, HBV+HDV oranlarının erkeklerde daha yüksek, HBV+HCV, NASH, kriptojenik siroz, diğer etiyojoloji, dekompanse siroz, non-sirotik ve hipertansiyon durumlarının kadınlarda daha yüksek; sirotik, çoklu malignite ve hiperlipidemi durumlarının ise erkeklerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.1).

NASH insidansı gün çektikçe artmaktadır ve HSK'nın önemli bir sebebi haline gelmiştir (241), bu sebeple 2013 yılından önce yapılan çalışmalara göre (242) HSK etiyojisinde NASH oranı %15 altındadır ve çalışmamızda daha yüksek bulunmuştur (tablo 4.1.1).

Östrojenin HSK hücrelerinin proliferasyonunu, büyümesini ve metastazını inhibe ettiği ve karaciğer kanseri gelişimini önleyebileceğini ileri sürülmüştür. Östrojenlerin ve bunlara karşılık gelen reseptörlerin meme, endometriyal ve yumurtalık karsinomları gibi bazı kanser türlerinde tümör destekleyici bir rolü olduğu yaygın olarak bilinmektedir. Çalışmamızda da kadınların HSK oranının daha düşük, sağkalım oranının daha yüksek olduğu belirlenmiş olup cinsiyet ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olmadığı saptanmıştır (Tablo 4.1.2).

Alkol tüketimi ve buna bağlı siroz, HSK gelişiminde nedensel bir ilişkiye sahiptir. Kronik alkol tüketimine bağlı olarak CYP2E1'in uyarılması, serbest radikallerin oluşumunu içerir, böylece

DNA eklentilerinin oluşumuna ve oksidatif hasara neden olur. Proinflamatuvar ortam, sitokinler ve kemokinler salan Kupffer hücrelerini aktive ederek hepatositlerin hayatta kalmasını azaltır. İtalya'da 464 vaka (380 erkek) üzerinde yapılan çalışmada ilk kez HSK tanısı alan ve 824 deneği (686 erkek) kontrol olarak > 60 g/gün alkol alımıyla içeren bir vaka kontrol çalışması, ≤ 60 g/gün alkol alımı olanlarla karşılaştırıldığında HSK için 7.0 OR ile ilişkilendirilmiştir (243). Çalışmamızda ağır alkol kullanımının sağkalımı azalttığı belirlenmiştir ($p>0,05$) (Tablo 4.1.2). Birkaç epidemiyolojik çalışmada, sigara ile HSK gelişiminde hafif bir risk olduğunu ortaya koymuştur. 2009'da karaciğer kanseri ve sigara içimi üzerine 38 kohort çalışmasını ve 58 vaka kontrol çalışmasını içeren bir meta-analiz, karaciğer kanseri için düzeltilmiş görel riskin halen sigara içenler için 1,51 (%95 GA = 1,37–1,67) ve sigarayı bırakanlar için 1,12 (%95 GA = 0,78–1,60) olduğunu göstermiştir (244). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak 20 yıl ve üzeri sigara kullananların sağkalım oranının daha düşük olduğu belirlenirken sigara kullanımı ile sağkalım arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır ($p<0,05$) (Tablo 4.1.2). Reaktif türlere dönüştürülen tütün dumanındaki kimyasallar, 4-aminobifenil ve polisiklik aromatik hidrokarbonlar, biyolojik olarak makul ilişkiyi açıklamaktadır (245). ECOG tarafından geliştirilen performans durumu ölçeği 0'dan (tamamen aktif, tüm hastalık öncesi performansı kısıtlama olmadan sürdürebilir) 5'e (32) kadar kaydedilir. Bu kriterler ve ölçekler, çeşitli maligniteleri olan hastalarda hastalıkların ilerlemesini ve hastaların günlük yaşam becerilerinin nasıl etkilendiğini değerlendirmek için doktorlar tarafından yaygın olarak kullanılır. Ayrıca performans durumu, tedavinin bir göstergesi ve uzun süreli sağkalımın öngörücüsü olarak kullanılır. Bununla birlikte, az sayıda çalışma performans durumunun HSK hastaları üzerindeki etkisini özel olarak araştırmıştır (246). Çalışmamızda HSK'lı hastalarda ECOG ortalaması $1,06 \pm 0,85$ olup %52,3'ünün semptomatik fakat tamamen ayakta olduğu belirlenmiştir. Sağ olan hastaların %48,3'ünün ve ölü olan hastaların %53,5'inin semptomatik fakat tamamen ayakta olduğu saptanmıştır. Bu verilere göre sağkalım oranı azaldıkça ECOG skorunun arttığı söylenebilir. ECOG skoru ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiş ($p<0,05$) olup HSK'lı hastalarda ECOG skorlama sisteminin sağkalım durumu değerlendirmede kullanılabileceği söylenebilir (Tablo 4.1.4). Elde edilen bulguların literatür ile uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Metabolik sendromun bir parçası olarak insülin direnci, muhtemelen görülen enflamatuvar ve anjiyojenik değişiklikler nedeniyle HSK ile ilişkilendirilmiştir. DM ile ilişkili HSK riski incelendiğinde, obeziteye benzer şekilde, DM'li hastaların büyük bir yüzdesinde (%70) yağlı

karaciğer hastalığı bulunmaktadır (247). Bazı küçük tartışmalı çalışmalar olsa da, DM, HSK riski ile ilişkilendirilmiştir. El-Serag ve ark. (248), DM ve HSK arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için DM'li 173.643 ve DM'siz 650.620 (%98 erkek) hastayı inceleyen boylamsal bir çalışmada, DM'nin kronik alkolsüz karaciğer hastalığı için 1,98'lik (%95 CI 1,88–2,09) ve HSK gelişimi için 2,16'lık (%95 CI 1,86–2,52) ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda HSK'lı hastaların %47,7'sinde DM olduğu, sağ kalanların %50,6'sında, ölü olanların %46,4'ünde DM olduğu belirlenmiştir. DM varlığı ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre değişkenler arasında anlamlı farklılık olmadığı ($p>0,05$) grupların benzer özellik gösterdiği, DM varlığının ölüm oranını etkilemediği söylenebilir (Tablo 4.1.7).

HSK'lı hastalarda gastrointestinal kanama ağırlıklı olarak özefagual varislerden kaynaklanmaktadır. Gastrointestinal metastazlar bu hastalardaki GİS kanamasının yaklaşık %5'ini oluşturur (249). HSK'da duodenal metastatik lezyonlar, genellikle akşam yemeğinde ortaya çıkan kanama, eşzamanlı siroz ve varis kanaması bağlamında gizlenmiş olabilir. Gİ kanalda metastatik lezyonların bulunduğu HSK ve GİS kanaması olan hastalarda, özellikle kanama özefagual varislerden veya diğer kaynaklar belirgin olmadığında, olası kanama kaynağı olarak düşünülmelidir. Çalışmamızda HSK'lı hastaların %28,6'sında GİS kanaması olduğu, sağ kalanların %19,1'inde, ölü olanların %32,4'ünde GİS kanaması olduğu belirlenmiştir. GİS kanaması ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), GİS kanaması olma durumunun sağkalım oranını etkilediği, GİS kanama öyküsü olan HSK hastalarında genel sağkalımın azaldığı, GİS kanamasının progresyonu etkilediği söylenebilir (Tablo 4.1.8).

HSK yeni biyobelirteçleri, ileri genomik, proteomik ve metabolomik teknolojiler kullanılarak tanımlanmıştır. Bunlar sadece HSK'nın teşhisinde değil, aynı zamanda hasta ve tedavi sonucunun öngörülmesi ve tedavinin bireyselleştirilmesi için geliştirilmektedir. Bazı HSK biyobelirteçleri şu anda sürveyansta erken evre HSK'yı saptamak ve mortaliteyi azaltmak için kullanılmaktadır. Çalışmamızda HSK'lı hastalarda sağkalım durumu ile bazı kan değerlerinin karşılaştırmasında hemoglobin, sodyum, albümin düzeylerinin sağ olanlarda daha yüksek, klor, fosfor ve trombosit değerlerinin ölü olanlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kan değerleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmada hemoglobin, sodyum, albümin ve trombosit değerleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) bu değerlerin sağkalım üzerinde etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.9). Zhou ve ark.,'nın (250) HSK'lı hastalarda radikal hepatektomi sonrası hastaların laboratuvar testlerini değerlendirdikleri çalışmada birbiriyle pozitif korelasyon

gösteren ALT ve AST'nin tümörnodemetastaz evresi ve Edmondson-Steiner derecesi ile anlamlı ilişkisinin olduğunu belirtmiş olup tek değişkenli analizlerde, ALT ve AST erken nüks, genel ve nüksüz sağkalım için öngörücü iken, ALT ve AST sırasıyla genel nüks ve nüks sonrası sağkalım ile ilişkilendirildi. Çalışmamızda da benzer bir bulgu elde edilmiş olup HSK'lı hastalarda lökosit, NLR, BUN, kreatinin, potasyum, glukoz, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin, ALT, AST ve INR düzeylerinin sağ olanlarda daha düşük olduğu belirlenmiştir. Kan değerleri ile sağkalım durumu arasında yapılan karşılaştırmaya göre lökosit, NLR, BUN, potasyum, ALP, GGT, total bilirubin, direk bilirubin ve AST değerleri ile sağkalım durumu arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) bu değerlerin sağkalım üzerinde olumsuz etkisi olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.10).

Normalde fetüste eksprese edilen bir onkofetal glikoprotein olan alfa-fetoprotein (AFP), şu anda HSK için en yaygın kullanılan tümör belirteçidir. Yetişkin insanlarda hücresel işlevi henüz belirlenmemiştir. Sağlıklı erişkinlerde serum AFP düzeyi tipik olarak 5-10 ng/mL aralığındadır (251). Öte yandan, yüksek serum AFP seviyesi sıklıkla HSK veya diğer karaciğer hastalıkları ile ilişkilidir. Çalışmalar, 400 ng/mL'nin üzerindeki bir AFP seviyesinin genellikle HSK için tanısal olarak kabul edilebileceğini göstermiştir (252). Çalışmamızda sağ olanların AFP ortalaması $415,60\pm 1529,75$ iken ölü olanların AFP ortalamasının $7392,53\pm 26234,98$ olduğu sağkalım durumu ile AFP düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.1.9). Sonuç olarak AFP, yüksek riskli hastalarda HSK için bir tanı aracı olarak sıklıkla benimsenir. Ancak, 100 ng/mL'nin altındaki AFP seviyeleri daha az spesifiktir, çünkü hafif yükselmiş AFP kronik hepatitli hastalarda da görülebilir (253). Çalışmamızda sağ olanların %59,1'inin ölü olanların ise %31,4'ünün AFP seviyesinin <9 ng/mL olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.1.9). Ayrıca, HSK'nın yaklaşık %40'ının normal AFP seviyelerine sahip olduğunu göstermiştir (254). Çalışmamızda ölü olanların %60,0'ının AFP seviyesinin 200 ng/mL'ın altında olduğu belirlenmiş olup elde ettiğimiz bulguların literatürle uyumlu olduğu saptanmıştır (Tablo 4.1.9). Bu çarpıcı rakam, klinisyenleri, HSK'nın bu alt kümesinin erken teşhisi için daha hassas ve spesifik bir biyobelirteç keşfetme gerekliliği konusunda uyarmaktadır.

Ülkemizde 2004 ve 2008 yılında yapılan çalışmalarda medyan sağkalım 16.9 ay ve 14 ay bulundu (255(Sakar, 2004 #353)), bizim çalışmamızda genel olarak medyan sağkalım 21,5 ay ile daha yüksek bulunmuştur (Grafik 4.1.1). Bu sonuç, son yıllarda artan tanı yöntemleri ve hızla gelişen tedavi modaliteleri ile açıklanabilir.

5.2. HSK'da Klinik ve Radyolojik Değerlendirmeye İlişkin Bulgular

HSK'da yapılan sağkalım analizlerinde HSK hastalarında yaş, cinsiyet, medeni durum, tümör boyutu, vasküler invazyon ve tanı evresinin prognostik önemine ilişkin önceki bulgular doğrulamıştır. Tümör boyutunun HSK sağkalımını öngörmedeki bağımsız önemine ilişkin tartışmalı kanıtlar mevcuttur. Kluger ve ark. (256) ve ve farklı evreleme sistemleri tarafından farklı eşik değerler benimsenmiştir. Ding ve Wen'nin (257) HSK'lı hastalarda sağkalım oranlarını değerlendirdiği çalışmada, vasküler invazyon varlığı, tümör sayısı, tanı anındaki evre veya yapılan cerrahiden bağımsız olarak primer tümör boyutu > 5 cm olan hastalarda anlamlı derecede daha kötü bir prognoz gözlemlemiştir. Çalışmamızda HSK'lı hastaların bazı klinik ve radyolojik bulguları değerlendirildiğinde lezyon sayısı, tümör çağı büyüklüğü, tanı anında metastaz veya LAP varlığı, satellit lezyon varlığı ile sağkalım arasında yapılan karşılaştırmada değişkenler ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$) lezyon sayısı arttıkça sağkalım oranının azaldığı, tümör çapının büyümesinden progresyonun olumsuz etkilendiği, tanı anında metastaz veya LAP varlığının sağkalım durumunu etkilediği, satellit lezyon varlığının sağkalımı olumsuz etkilediği sonuçlarına ulaşılmıştır (Tablo 4.2.1).

Ultrason görüntüleme, küçük hepatik tümörlerin <3 cm'yi saptamasına yardımcı olmak için genellikle AFP'ye ek olarak veya onun yerine uygulanır. Bir sürveyans aracı olarak yaygın kullanımı, invaziv olmayan doğası, yüksek kullanılabilirliği ve düşük maliyeti ile ilgilidir. Bununla birlikte, operatör deneyimi, obez veya sirozlu bireyleri görüntülerken sınırlamalar mevcuttur. Sirozlu bazı vakalarda duyarlılık ve pozitif öngörü değeri sırasıyla %35 ve %15 kadar düşük olabilir (258). HSK lezyonları tipik olarak 3 cm'nin altındayken çevreleyen dokuya göre hipoeoiktir. Daha büyük lezyonlar genellikle ince bir hipoeoik fibröz kapsül ile çevrelenebilen infiltratif veya mozaik bir desenle hipereoiktir. Yağ, kalsiyum ve nekroz varlığının bir sonucu olarak sonografik görünümde değişiklik vardır. Çalışmamızda tümör çapı ile sağkalım durumu değerlendirildiğinde değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu ($p<0,05$), ölü olan bireylerin %18,5'inde 100 mm ve üzeri tümör olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.2.1).

5.3. HSK'da Evreleme ve Klinik Skalalara İlişkin Bulgular

HSK tedavi paradigması, son yıllarda evreleme ve skorlama sistemlerinin uygulanması ve tedavi modalitelerindeki ilerlemelerle gelişmiştir. 1999'da önerilen BCLC, tedavi programını yönlendirmek için hastanın karaciğer fonksiyonu ve fiziksel durumu ile tümör evresini

birleştirmiştir (259). BCLC evrelemesi, American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) tarafından onaylanmıştır ve özellikle perkütan ablasyon, cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu gibi küratif amaçlı tedavilerden önemli ölçüde fayda sağlayabilecek erken evre hastalarını tanımlamak için değerli bir evreleme sistemidir (260). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlara göre sağ olan hastaların BCLC skoru $0,48 \pm 0,50$ iken ölü olan hastaların skor ortalaması $0,36 \pm 0,48$ olarak belirlenmiş olup sağkalım durumu ile BCLC skor ortalamaları arasında yapılan karşılaştırmaya göre gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Tablo 4.3.3). Ayrıca BCLC sınıflamasında (A, B, C, D) sağ olanların %33,7'sinin (n=30) ölü olanların %54,0'ünün (n=120) BCLC evreleme sistemine göre C sınıfında olduğu saptanmış olup değişkenler arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmıştır (Tablo 4.3.4). Wang ve Li'nin (261) HSK'lı hastalarda klinik durum ve iyileşmeyi değerlendirdikleri çalışmalarında BCLC evre A, B, C ve D'ye sahip HSK hastalarının medyan sağkalım süresi sırasıyla 20,0 (26,0) ay, 10,0 (17,0) ay, 4,0 (8,0) ay ve 2,0 (6,0) ay olarak, BCLC skor yüzdelerini ise BCLC-A, %21,4 (n=496), BCLC B %40 (n=929), BCLC C %30,5 (n=708) ve BCLC D %8,1 (n=187) olarak bildirilmiştir. Elde edilen sonuçlar çalışmamız ile benzerlik gösterdiği görülmektedir.

Amerika Birleşik Devletleri'nde, karaciğer nakli için HSK hastalarını seçmek üzere 1996'da Milan kriterleri getirildi ve karaciğer nakli adaylarına öncelik vermek için 2002'de MELD skoru uygulanmaya başlanmıştır. Bu skorlama sistemi HSK hastalarına fayda sağlamıştır, çünkü MELD istisna puanları HSK hastalarına tümör yüküne dayalı olarak verilmiştir, bu da 2002'den sonra HSK için karaciğer nakli patlamasıyla sonuçlanmıştır (262).

5.4. HSK'da Tedavi Yöntemlerine İlişkin Bulguların Tartışılması

HSK'da önleme ve sürveyans çabalarının yanı sıra, özellikle etkili sistemik tedavi, multidisipliner klinik karar verme ve karaciğer transplantasyonu için önceliklendirme kriterlerinin geliştirilmesi gibi giderek artan mevcut terapötik seçenekler dahil olmak üzere, HSK'da önemli terapötik ilerlemeler kaydedilmiştir (260). Bu ilerlemelerin, HSK hastalarının uzun vadeli yanıtını ve sağkalımını iyileştirmede önemli olduğu düşünülmektedir. Ancak bu terapötik ilerlemelerin, sürveyans çabalarıyla birlikte, gerçek dünya popülasyonları için klinik olarak anlamlı sonuçlara dönüşüp dönüşmediği ve ne ölçüde olduğu büyük ölçüde belirsizdir.

Ding ve Wen'in (257), HSK'lı hastalarda sağkalımı değerlendirdikleri çalışmada, HSK sağkalımı, lokalize hastalık tanısı konan hastaların önemli ölçüde artması ve yaş dağılımının daha erken zirve

yapmasına paralel olarak hastaların %28,6'sının (n=89) iyileşmesini sağladığını belirlemiştir. Bu durumun, muhtemelen hasta popülasyonunda erken tanıdaki gelişmelerden kaynaklandığı düşünülmektedir. İlk tanı dönemi, çok değişkenli analizde sağkalımı öngörmede bağımsız önemini korumaktadır. HSK sağkalımındaki geçici iyileşmenin kısmen görüntüleme tekniklerindeki ilerleme ve küratif amaçlı ortaya çıkan terapötik seçeneklerin kullanılmasından kaynaklı olduğu düşünülmekte olup bunlarla sınırlı olmamak üzere terapötik çabaların bir sonucudur. Çalışmamızda HSK'lı hastaların sağkalımı ile tedavi tipinin değerlendirildiği sağkalım analizine göre küratif tedavi gören hastaların sağkalım oranının daha yüksek olduğu, sağkalım ile tedavi tipi arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir (Grafik 4.4.1).

Ablasyon, FDA tarafından 2001 yılında HSK hastalarında genel kullanım için onaylanmış olup o zamandan beri giderek kullanımı yaygınlaşmıştır (263). Ablasyon, erken evre HSK'nın tedavisinde oldukça tatmin edici sonuçlar elde edilmesine yardımcı olmaktadır. Primer tedavi olarak ablasyonun sonuçları değerlendirildiğinde, özellikle tek lezyon ≤ 3 cm (264) için, cerrahi rezeksiyon ile karşılaştırılabilir. Kagawa ve ark.,'nın (265) HSK'lı hastalarda ablasyonun etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada ablasyon tedavisi ile birlikte TAKE'nin hastaların hayatta kalma oranlarını önemli ölçüde artırdığını belirtmiştir. Wang ve Li'nin (261) çalışmasında TAKE ve ablasyon veya ablasyon ile birlikte cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım oranı diğer hasta gruplarına göre daha yüksek olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda lokorejyonel tedavi ve cerrahi uygulanan hastalarda sağkalım oranı yüksek (Tablo 4.4.9) bulunmuştur. Ayrıca ablasyon dahil tüm tedavi yöntemlerinden bir veya ikisinin uygulandığı hastalarda sağkalım oranının %96,6 olduğu (Tablo 4.4.7), sirotik zeminde gelişen HSK hastalarında yalnız ablasyon uygulamasının sağkalım oranları içerisinde en yüksek seviyeye sahip olduğu (%28,0) belirlenmiştir (Tablo 4.4.5). Elde bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

TAKE şu anda orta evre HSK'lı hastalar için birinci basamak tedavi olarak önerilmektedir. Öneri, 2002'de yayınlanan, rezeke edilemeyen HSK'lı hastalar için en iyi destekleyici bakım veya yetersiz tedavilerle karşılaştırıldığında TAKE'nin sağkalım yararını gösteren prospektif randomize çalışmalara dayanmaktadır. TAKE aynı zamanda, tümörün Milan kriterlerinin ötesinde ilerlemesini önleyerek ve hatta tümörü nakil için Milan kriterlerine düşürerek karaciğer transplantasyonuna köprü oluşturmak için yaygın olarak uygulanmaktadır (156). Ding ve Wen'nin (257) çalışmasında lokalize ve bölgesel HSK'lı hastalarda TAKE uygulamasının sağkalımda iyileşme ve ilerlemeye pozitif etkisini olduğunu belirtmiş olup ileri evre HSK'lı hastalarda TAKE

uygulamasının sağkalımda iyileşme oluşturmamasını beklendik bir durum olarak değerlendirmiştir. Çalışmamızda primer tedavi olarak lokorejyonel tedavilerden yalnız TAKE uygulanan hastalarda sağkalım oranının TARE ye göre daha düşük olduğu (Tablo 4.4.3), sirotik zeminde gelişen HSK hastalarında yalnız TAKE uygulamasının sağkalım düzeyinin ablasyon ve cerrahiye göre daha düşük olduğu saptanmıştır (Tablo 4.4.5). Elde edilen bulguların literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

Sorafenib, 2008 yılında ileri evre HSK için ilk kemoterapötik tedavi olarak onaylanmıştır. Ancak sağkalım avantajı, karaciğer fonksiyonları yeterli ve performans durumu iyi olan hastalarda sınırlıdır (260). Ortaya çıkan diğer kemoterapötik ajanlarla birlikte Sorafenib'in uygulanması, hedeflenen sistemik tedaviye yönelik bir paradigma değişikliğine işaret ederken, bunların popülasyon düzeyinde HSK sağkalımı üzerindeki etkileri açıklanmayı beklemektedir. Sorafenib, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 1-2-3 (VEGFR1-2-3), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü beta (PDGFR- β) ve RAF ailesi kinazlarını inhibe ederek birden fazla etki alanı sağlar (121). Gauthier ve Ho'nun (266) yapmış olduğu çalışmada çoğunluğu Child Pugh Sınıf A olan 602 HSK hastasını içeren dönüm noktası niteliğindeki faz III SHARP çalışmasında sorafenib, plaseboya kıyasla medyan genel sağkalımı iyileştirdiği belirlenmiştir. Çalışmamızda primer tedavi yöntemi olarak kullanılanlarda (Tablo 4.4.3), tek başına sorafenib kullanılan hastalarda ve lokorejyonel tedavi ile sistemik tedavi alan HSK'lı hasta sağkalım oranının daha düşük (Tablo 4.4.9) olduğu tespit edilmiştir. Çalışmamızda oluşan bu farklılığın kullanılan tedavi yöntemleri, HSK'nın tespit edilme evresi ve hasta potansiyelinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Sorafenib tedavisinin maliyet etkinliği genellikle Child-Pugh skoru olan hastalarda ve genel durumu iyi olan hastalarda doğrulanır; daha ileri vakalarda genellikle belirsizdir. Bu nedenle tedavi maliyeti devlet tarafından karşılandığı için kullanılan sorafenib tedavisi için dahil etme kriterlerinin geçerli olduğu düşünülmelidir. Ayrıca, sorafenib tedavisi endikasyonlarının kriterlerle sınırlandırılması, optimal tedavi sonuçları konusunda bir miktar güvence vermektedir (267). Ayrıca HSK'da nakil dışında etkin bir tedavi olmadığı için palyatif bakımın tedavide önemli bir yeri vardır (203, 204).

HSK, büyük ölçüde virüs enfeksiyonunun neden olduğu kansere bağlı ölümlerin üçüncü önde gelen nedenidir. Virüs bulaşmış kişilerin yaklaşık %80'i, sonunda karaciğer sirozuna ve HSK'ya yol açan kronik bir enfeksiyon geliştireceği tahmin edilmektedir. Dünya çapında yaklaşık 71 milyon HCV kronik enfekte hastayla, yakın gelecekte hala yüksek HSK riskine sahiptir. Bununla birlikte, karmaşık bir epigenetik düzenleme ve hücrel sinyal içeren kronik HCV enfeksiyonundaki

karsinogenez mekanizmaları hala tam olarak anlaşılammıştır. Bulgular, potansiyel olarak önlenebilir yaklaşımların yanı sıra, HCV enfeksiyonu ile HSK tümörizasyonu arasındaki bir korelasyon hakkında yeni bir fikir vermektedir. HCV enfeksiyonu, her yıl teşhis edilen 3-4 milyon yeni enfekte vaka ile dünya çapında büyük ölçüde HSK'ya neden olur. Terapötik tedavi ve biyobelirteç keşfi için altta yatan moleküler mekanizmaları keşfetmek acildir. Çalışmamızda erkek hastaların kadın hastalardan daha fazla HCV pozitif olduğu (Tablo 4.1.1) ve hastaların HCV'li olmasının sağkalım ile ilişkili olmadığı ($p>0,05$) saptanmıştır (Tablo 4.1.3).

Türü ne olursa olsun HSK tedavisinin, cerrahi uygulanmayan hastalara kıyasla, hastalığın şiddeti, tanı süresi ve diğer faktörlerden bağımsız olarak büyük bir sağkalım avantajı ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Beklendiği gibi, karaciğer nakli diğer terapötik yaklaşımlara göre en belirgin sağkalım avantajını sağlamaktadır (257). Çalışmamızda da literatür ile uyumlu olarak benzer sonuçlar elde edilmiş olup cerrahi rezeksiyon yapılanların sağ kalım oranlarının daha yüksek olduğu cerrahi rezeksiyon yapılma durumu ile sağkalım arasında anlamlı farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$) (Tablo 4.4.2).

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Hastaların demografik özellikleri, birçok çalışmada benzer sonuçlar göstermektedir.
2. Viral etiyolojiler majör yerini korusa da dünya genelinde NASH ilişkili HSK sıklığı artmaktadır ve çalışmamızda da literatüre uygun benzer sonuçlar elde edilmiştir.
3. Sigara kullanımı ve ağır alkol kullanımının, genel sağkalımı olumsuz etkilediği çalışmamızda tespit edilmiş ve literatürle uyumlu bulunmuştur.
4. Medyan sağkalım süresi, artan tanı araçları sayesinde erken tanı ve yaygınlaşan güncel tedavi modaliteleriyle ülkemizde 10 yıl öncesine göre yüksek bulunmuştur.
5. Bu çalışmada gastrointestinal kanama ve ensefalopati durumu; laboratuvar parametrelerinden lökosit, NLR, BUN, potasyum, ALP, GGT, total ve direk bilirubin, AST, AFP ve sedimentasyon değerleri sağkalım üzerinde anlamlı farklılık göstermiştir.
6. Sirotik ve nonsirotik hastaların karşılaştırılmasında, kan glukoz, total bilirubin, albümin, trombosit ve hemoglobin düzeylerinde görülen farklılık sirotik durum açısından anlamlı bulunmuştur.
7. Klinik ve radyolojik bulgularından tanı anında lezyon sayısı, tümör çapı, metastaz veya LAP varlığı sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahiptir. Lojistik regresyon analizinde, lezyon sayısı, tümör çapı ve satellit lezyon durumu sağkalım üzerinde anlamlı etkiye sahip olduğu görülmüştür.
8. ECOG sistemi ve ALBI evreleme sisteminin; BCLC, CLIP, OKUDA, TOKYO ve MESH skorlama sistemlerinin; tedavi modalitelerinde kullanılan HKLC, TNM, ITA.LI.CA, JIS ve BCLC skorlama sistemlerinin sağkalım üzerinde etkili olduğu, puan arttıkça sağkalım oranının düştüğü belirlenmiştir. Sağkalımı belirlemede en iyi skorlama sistemi olarak, istatistiksel katsayılar göre HKLC olarak bulunmuştur.
9. Çalışmamızda, BCLC tedavi sistemine göre kullanılan primer tedavilere göre tedavi verildiği hastalarda sağkalım artmış olarak bulundu.
10. Çalışmamızda, küratif tedaviler genel sağkalımı artıran en başarılı tedavi yöntemleri olarak literatüre benzer şekilde bulunmuştur.

11. Nakil hastalarının dahil edilmediği primer tedavi yöntemleri arasında yaşayan hastalara en çok cerrahi rezeksiyon yapıldığı, ölü hastalara en çok TAKE yapıldığı ve ayrıca primer tedavi yöntemlerinden sistemik KT ve/veya immunoterapi uygulanan hastalarda sağkalım oranının daha az olduğu saptanmıştır.

7. KAYNAKLAR

1. Sanuki N, Takeda A, Kunieda E. Role of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2014;20(12):3100-11.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021;71(3):209-49.
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International journal of cancer*. 2019;144(8):1941-53.
4. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clinics in liver disease*. 2015;19(2):223-38.
5. Petrick JL, Florio AA, Znaor A, Ruggieri D, Laversanne M, Alvarez CS, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *International journal of cancer*. 2020;147(2):317-30.
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Clinical presentation and natural course of hepatocellular carcinoma. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2005;17(5):485-9.
7. Tohme S, Bou Samra P, Kaltenmeier C, Chidi AP, Varley PR, Tsung A. Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide 10-Year Experience. *J Vasc Interv Radiol*. 2018;29(7):912-9.e2.
8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.
9. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, Rich NE, Waljee AK, Hoshida Y, et al. HSK surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2022;77(1):128-39.
10. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, Haber PK, Gretten TF, Meyer T, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2021;18(5):293-313.
11. Zhang H, Zhang W, Jiang L, Chen Y. Recent advances in systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Biomarker Research*. 2022;10:1-21.
12. Page AJ, Cosgrove DC, Philosophe B, Pawlik TM. Hepatocellular carcinoma: diagnosis, management, and prognosis. *Surgical Oncology Clinics*. 2014;23(2):289-311.
13. Gupta P, Maralakunte M, Kumar-M P, Chandel K, Chaluvashetty SB, Bhujade H, et al. Overall survival and local recurrence following RFA, MWA, and cryoablation of very early and early HSK: a systematic review and Bayesian network meta-analysis 2021.
14. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson AB, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2017;109(9):djsx030.
15. Organization WH. WHO Mortality Database 2020 [updated cited June 10, 2023]. <https://www.who.int/data/data-collection-tools/who-mortality-database>].

16. Vos T, Abajobir AA, Abate KH, Abbafati C, Abbas KM, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet*. 2017;390(10100):1211-59.
17. Chayanupatkul M, Omino R, Mittal S, Kramer JR, Richardson P, Thrift AP, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Journal of hepatology*. 2017;66(2):355-62.
18. Yang JD, Mohamed EA, Aziz AOA, Shousha HI, Hashem MB, Nabeel MM, et al. Characteristics, management, and outcomes of patients with hepatocellular carcinoma in Africa: a multicountry observational study from the Africa Liver Cancer Consortium. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2017;2(2):103-11.
19. Chen C-H, Changchien C-S, Lee C-M, Hung C-H, Hu T-H, Wang J-H, et al. Combined mutations in pre-s/surface and core promoter/precore regions of hepatitis B virus increase the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study. *The Journal of infectious diseases*. 2008;198(11):1634-42.
20. Jin J, Jung HY, Lee KH, Yi N-J, Suh K-S, Jang J-J, et al. Nuclear expression of hepatitis B virus X protein is associated with recurrence of early-stage hepatocellular carcinomas: role of viral protein in tumor recurrence. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2016;50(3):181-9.
21. Kamal H, Fornes R, Simin J, Stål P, Duberg AS, Brusselaers N, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Journal of Viral Hepatitis*. 2021;28(10):1431-42.
22. Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2019;156(2):477-91. e1.
23. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2013;10(9):553-62.
24. Heffernan A, Cooke GS, Nayagam S, Thursz M, Hallett TB. Scaling up prevention and treatment towards the elimination of hepatitis C: a global mathematical model. *The Lancet*. 2019;393(10178):1319-29.
25. Huang DQ, El-Serag HB, Loomba R. Global epidemiology of NAFLD-related HSK: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(4):223-38.
26. Younossi ZM, Otgonsuren M, Henry L, Venkatesan C, Mishra A, Erario M, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) with hepatocellular carcinoma (HSK) in the United States from 2004 to 2009. *Hepatology*. 2015;62(6):1723-30.
27. Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver Cancer: Connections with Obesity, Fatty Liver, and Cirrhosis. *Annual Review of Medicine*. 2016;67(1):103-17.
28. Rushing BR, Selim MI. Aflatoxin B1: A review on metabolism, toxicity, occurrence in food, occupational exposure, and detoxification methods. *Food Chem Toxicol*. 2019;124:81-100.
29. Garner RC, Miller EC, Miller JA. Liver microsomal metabolism of aflatoxin B1 to a reactive derivative toxic to *Salmonella typhimurium* TA 1530. *Cancer research*. 1972;32(10):2058-66.
30. Bressac B, Kew M, Wands J, Ozturk M. Selective G to T mutations of p53 gene in hepatocellular carcinoma from southern Africa. *Nature*. 1991;350(6317):429-31.
31. Cs L. Alcohol and the liver: 1994 Update. *Gastroenterology*. 1994;106:1085-105.

32. Smoke T, Smoking I. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC, Lyon. 2004;1:1-1452.
33. Simon L, Souza-Smith FM, Molina PE. Alcohol-associated tissue injury: current views on pathophysiological mechanisms. *Annual Review of Physiology*. 2022;84:87-112.
34. Younossi ZM, Stepanova M, Ong J, Yilmaz Y, Duseja A, Eguchi Y, et al. Effects of alcohol consumption and metabolic syndrome on mortality in patients with nonalcoholic and alcohol-related fatty liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019;17(8):1625-33. e1.
35. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *American journal of epidemiology*. 2002;155(4):323-31.
36. Testino G, Leone S, Borro P. Alcohol and hepatocellular carcinoma: a review and a point of view. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2014;20(43):15943.
37. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S87-S96.
38. Jin F, Qu LS, Shen XZ. Association between C282Y and H63D mutations of the HFE gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2010;29(1):18.
39. Propst T, Propst A, Dietze O, Judmaier G, Braunsteiner H, Vogel W. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Journal of hepatology*. 1994;21(6):1006-11.
40. Andant C, Puy H, Bogard C, Faivre J, Soulé JC, Nordmann Y, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors. *J Hepatol*. 2000;32(6):933-9.
41. Ren H, Wang J, Gao Y, Yang F, Huang W. Metabolic syndrome and liver-related events: a systematic review and meta-analysis. *BMC endocrine disorders*. 2019;19(1):1-13.
42. Natarajan Y, Tansel A, Patel P, Emologu K, Shukla R, Qureshi Z, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Dis Sci*. 2021;66(7):2439-51.
43. Wang YH, Chuang YH, Wu CF, Jan MC, Wu WJ, Lin CL, et al. Smoking and hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma risk: the mediating roles of viral load and alanine aminotransferase. *Hepatology*. 2019;69(4):1412-25.
44. Chidambaranathan-Reghupaty S, Fisher PB, Sarkar D. Hepatocellular carcinoma (HSC): Epidemiology, etiology and molecular classification. *Advances in cancer research*. 2021;149:1-61.
45. Marquardt JU, Andersen JB, Thorgeirsson SS. Functional and genetic deconstruction of the cellular origin in liver cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2015;15(11):653-67.
46. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, Fiamengo B, Destro A, Morengi E, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology*. 2007;45(3):725-34.
47. Wurmbach E, Chen Y-b, Khitrov G, Zhang W, Roayaie S, Schwartz M, et al. Genome-wide molecular profiles of HCV-induced dysplasia and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2007;45(4):938-47.
48. Satyanarayana A, Greenberg RA, Schaetzlein S, Buer J, Masutomi K, Hahn WC, et al. Mitogen Stimulation Cooperates with Telomere Shortening To Activate DNA Damage Responses and Senescence Signaling. *Molecular and Cellular Biology*. 2004;24(12):5459-74.

49. Günes C, Rudolph KL. The Role of Telomeres in Stem Cells and Cancer. *Cell*. 2013;152(3):390-3.
50. Farazi PA, Glickman J, Jiang S, Yu A, Rudolph KL, DePinho RA. Differential Impact of Telomere Dysfunction on Initiation and Progression of Hepatocellular Carcinoma¹. *Cancer Research*. 2003;63(16):5021-7.
51. Hartmann D, Srivastava U, Thaler M, Kleinhans KN, N'Kontchou G, Scheffold A, et al. Telomerase gene mutations are associated with cirrhosis formation. *Hepatology*. 2011;53(5):1608-17.
52. Rudolph KL, Chang S, Millard M, Schreiber-Agus N, DePinho RA. Inhibition of Experimental Liver Cirrhosis in Mice by Telomerase Gene Delivery. *Science*. 2000;287(5456):1253-8.
53. Di Martino M, Saba L, Bosco S, Rossi M, Miles KA, Di Miscio R, et al. Hepatocellular carcinoma (HSK) in non-cirrhotic liver: clinical, radiological and pathological findings. *European Radiology*. 2014;24(7):1446-54.
54. Dong Y, Wang WP, Lee WJ, Meloni MF, Clevert DA, Chammas MC, et al. Hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2022;80(4):423-36.
55. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018;67(1):358-80.
56. Omata M, Cheng A-L, Kokudo N, Kudo M, Lee JM, Jia J, et al. Asia–Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatology international*. 2017;11:317-70.
57. Silva MA, Hegab B, Hyde C, Guo B, Buckels JA, Mirza DF. Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2008;57(11):1592-6.
58. Chou R, Cuevas C, Fu R, Devine B, Wasson N, Ginsburg A, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;162(10):697-711.
59. Furlan A, Marin D, Vanzulli A, Patera GP, Ronzoni A, Midiri M, et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients at multidetector CT: hepatic venous phase versus delayed phase for the detection of tumour washout. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):403-12.
60. Faria SC, Szklaruk J, Kaseb AO, Hassabo HM, Elsayes KM. TNM/Okuda/Barcelona/UNOS/CLIP International Multidisciplinary Classification of Hepatocellular Carcinoma: concepts, perspectives, and radiologic implications. *Abdom Imaging*. 2014;39(5):1070-87.
61. Sun H, Song T. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnostic imaging. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):310-8.
62. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*. 2010;17(6):1471-4.
63. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28.
64. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2000;32(3):679-80.

65. Yau T, Tang VY, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1691-700. e3.
66. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002;35(3):519-24.
67. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, Imamura H, Hasegawa K, Teratani T, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut*. 2005;54(3):419-25.
68. Llovet JM, Brú C, Bruix J, editors. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Seminars in liver disease*; 1999: © 1999 by Thieme Medical Publishers, Inc.
69. Henderson J, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB*. 2003;5(4):243-50.
70. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *Journal of gastroenterology*. 2003;38(3).
71. Liu P-H, Hsu C-Y, Hsia C-Y, Lee Y-H, Huang Y-H, Su C-W, et al. Proposal and validation of a new model to estimate survival for hepatocellular carcinoma patients. *European Journal of Cancer*. 2016;63:25-33.
72. Farinati F, Vitale A, Spolverato G, Pawlik TM, Huo T-l, Lee Y-H, et al. Development and validation of a new prognostic system for patients with hepatocellular carcinoma. *PLoS Medicine*. 2016;13(4):e1002006.
73. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut*. 2002;50(6):881-5.
74. Chung H, Kudo M, Takahashi S, Hagiwara S, Sakaguchi Y, Inoue T, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(3):445-52.
75. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of hepatology*. 2022;76(3):681-93.
76. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-9.
77. Zhao YN, Zhang YQ, Ye JZ, Liu X, Yang HZ, Cong FY, et al. Hepatic resection versus transarterial chemoembolization for patients with Barcelona Clinic Liver Cancer intermediate stage Child-Pugh A hepatocellular carcinoma. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2016;12(6):3813-9.
78. Liu W, Zhou J-G, Sun Y, Zhang L, Xing B-C. Hepatic resection improved the long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma in Asia: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2015;19:1271-80.
79. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.

80. Chapiro J, Geschwind J-F. Have we finally found the ultimate staging system for HSK? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2014;11(6):334-6.
81. Adhoute X, Penaranda G, Bronowicki J-P, Raoul J-L. Usefulness of the HKLC vs. the BCLC staging system in a European HSK cohort. *Journal of Hepatology*. 2015;62(2):492-3.
82. Parikh ND, Singal AG. The ITA. LI. CA staging system: a novel staging system for hepatocellular carcinoma. *PLoS Medicine*. 2016;13(4):e1002005.
83. Vitale A, Farinati F, Finotti M, Di Renzo C, Brancaccio G, Piscaglia F, et al. Overview of prognostic systems for hepatocellular carcinoma and ITA. LI. CA external validation of MESH and CNLC classifications. *Cancers (Basel)*. 2021;13(7):1673.
84. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*. 1982;5(6):649-56.
85. Hanounh IA, Alkhouri N, Singal AG. Hepatocellular carcinoma surveillance in the 21st century: Saving lives or causing harm? *Clinical and molecular hepatology*. 2019;25(3):264.
86. Roayaie S, Bassi D, Tarchi P, Labow D, Schwartz M. Second hepatic resection for recurrent hepatocellular cancer: a Western experience. *J Hepatol*. 2011;55(2):346-50.
87. Foster J, Berman M, Ebert P. Major problems in clinical surgery. *Solid liver tumors*. 1977;22:111-28.
88. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault PP, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2000;191(1):38-46.
89. Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular Carcinoma From Epidemiology to Prevention: Translating Knowledge into Practice. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13(12):2140-51.
90. Finn RS, editor *Emerging targeted strategies in advanced hepatocellular carcinoma*. *Seminars in liver disease*; 2013: Thieme Medical Publishers.
91. Wong R, Frenette C. Updates in the management of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology & hepatology*. 2011;7(1):16.
92. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V, editors. *Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. *Seminars in liver disease*; 2005: Copyright© 2005 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10014, USA.
93. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30(6):1434-40.
94. Krenzien F, Schmelzle M, Struecker B, Raschzok N, Benzing C, Jara M, et al. Liver Transplantation and Liver Resection for Cirrhotic Patients with Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Long-Term Survivals. *J Gastrointest Surg*. 2018;22(5):840-8.
95. Woerns MA, Weinmann A, Schuchmann M, Galle PR. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases*. 2009;27(2):175-88.
96. Bruix J, Boix L, Sala M, Llovet JM. Focus on hepatocellular carcinoma. *Cancer cell*. 2004;5(3):215-9.
97. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38(2):200-7.
98. Xiaohong S, Huikai L, Feng W, Ti Z, Yunlong C, Qiang L. Clinical significance of lymph node metastasis in patients undergoing partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2010;34(5):1028-33.

99. Eguchi S, Kanematsu T, Ariei S, Okazaki M, Okita K, Omata M, et al. Comparison of the outcomes between an anatomical subsegmentectomy and a non-anatomical minor hepatectomy for single hepatocellular carcinomas based on a Japanese nationwide survey. *Surgery*. 2008;143(4):469-75.
100. Jin S, Fu Q, Wuyun G, Wuyun T. Management of post-hepatectomy complications. *World J Gastroenterol*. 2013;19(44):7983-91.
101. Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Karoui M. Hépatectomies par abord coelioscopique. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. 2007;191(8):1661-82.
102. Morino M, Morra I, Rosso E, Miglietta C, Garrone C. Laparoscopic vs open hepatic resection: a comparative study. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques*. 2003;17:1914-8.
103. Yang T, Liu K, Liu C-F, Zhong Q, Zhang J, Yu J-J, et al. Impact of postoperative infective complications on long-term survival after liver resection for hepatocellular carcinoma. *British Journal of Surgery*. 2019;106(9):1228-36.
104. Kaibori M, Ishizaki M, Matsui K, Kwon A-H. Postoperative infectious and non-infectious complications after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Hepato-gastroenterology*. 2011;58(110-111):1747-56.
105. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-e22.
106. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg*. 1991;15(2):270-85.
107. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, Bongini M, Langer M, Miceli R, et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011;17 Suppl 2:S44-57.
108. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;14(4):203-17.
109. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379(9822):1245-55.
110. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
111. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012;13(1):e11-22.
112. Yoo HY, Patt CH, Geschwind JF, Thuluvath PJ. The outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States between 1988 and 2001: 5-year survival has improved significantly with time. *J Clin Oncol*. 2003;21(23):4329-35.
113. Dai WC, Chan SC, Chok KS, Cheung TT, Sharr WW, Chan AC, et al. Good longterm survival after primary living donor liver transplantation for solitary hepatocellular carcinomas up to 8 cm in diameter. *HPB (Oxford)*. 2014;16(8):749-57.
114. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl*. 2004;10(1):36-41.
115. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Surgical Clinics of North America*. 1999;79(1):109-29.

116. Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro JL, Hidalgo E, Llopart L, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplant*. 1998;12(2):123-9.
117. Munoz SJ, Rothstein KD, Reich D, Manzarbeitia C. Long-term care of the liver transplant recipient. *Clinics in Liver Disease*. 2000;4(3):691-710.
118. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL, et al., editors. *Recent advances in liver transplantation*. Mayo Clinic Proceedings; 2003: Elsevier.
119. Minami Y, Nishida N, Kudo M. Therapeutic response assessment of RFA for HSK: contrast-enhanced US, CT and MRI. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2014;20(15):4160.
120. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*. 2018;69(1):182-236.
121. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, Villanueva A, Llovet JM, Lynch M. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Molecular cancer therapeutics*. 2008;7(10):3129-40.
122. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Annals of surgery*. 2009;249(1):20-5.
123. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Annals of surgery*. 2004;240(5):900-9.
124. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with percutaneous radio-frequency ablation: complications encountered in a multicenter study. *Radiology*. 2003;226(2):441-51.
125. Fang Y, Chen W, Liang X, Li D, Lou H, Chen R, et al. Comparison of long-term effectiveness and complications of radiofrequency ablation with hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2014;29(1):193-200.
126. Minami Y, Kudo M. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a literature review. *International journal of hepatology*. 2011;2011.
127. Izzo F, Granata V, Grassi R, Fusco R, Palaia R, Delrio P, et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: an update. *The oncologist*. 2019;24(10):e990-e1005.
128. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223(2):331-7.
129. Liang P, Wang Y. Treatment of malignant liver tumors with percutaneous microwave ablation: complications among a 1136 patients cohort. *Radiology*. 2009;251(3):933-40.
130. Imai N, Ishigami M, Ishizu Y, Kuzuya T, Honda T, Hayashi K, et al. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A review of techniques. *World journal of hepatology*. 2014;6(12):844.
131. Razis DV, Petounis A, Hadziyannis SJ. Modern trends in the management of hepatocellular carcinoma. *Drugs Exp Clin Res*. 1986;12(1-3):181-90.
132. Tsilimigras DI, Mehta R, Moris D, Sahara K, Bagante F, Paredes AZ, et al. Utilizing machine learning for pre-and postoperative assessment of patients undergoing resection for BCLC-0, A and B hepatocellular carcinoma: implications for resection beyond the BCLC guidelines. *Annals of surgical oncology*. 2020;27:866-74.

133. Maluccio MA, Covey AM, Porat LB, Schubert J, Brody LA, Sofocleous CT, et al. Transcatheter arterial embolization with only particles for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008;19(6):862-9.
134. Pawlik TM, Reyes DK, Cosgrove D, Kamel IR, Bhagat N, Geschwind JF. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(30):3960-7.
135. Liem MS, Poon RT, Lo CM, Tso WK, Fan ST. Outcome of transarterial chemoembolization in patients with inoperable hepatocellular carcinoma eligible for radiofrequency ablation. *World Journal of Gastroenterology: WJG*. 2005;11(29):4465.
136. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2001;12(3):321-6.
137. Xia J, Ren Z, Ye S, Sharma D, Lin Z, Gan Y, et al. Study of severe and rare complications of transarterial chemoembolization (TACE) for liver cancer. *European Journal of Radiology*. 2006;59(3):407-12.
138. Tsochatzis EA, Fatourou EM, Triantos CK, Burroughs AK. Transarterial therapies for hepatocellular carcinoma. *Multidisciplinary Treatment of Hepatocellular Carcinoma*. 2012:195-206.
139. Fan Y, Yang Z, Yavas A. Understanding real estate price dynamics: The case of housing prices in five major cities of China☆. *Journal of Housing Economics*. 2019;43:37-55.
140. Hsin I-F, Hsu C-Y, Huang H-C, Huang Y-H, Lin H-C, Lee R-C, et al. Liver failure after transarterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and ascites: incidence, risk factors, and prognostic prediction. *Journal of clinical gastroenterology*. 2011;45(6):556-62.
141. Teyateeti A, Mahvash A, Long J, Abdelsalam M, Avritscher R, Kaseb A, et al. Disease control and failure patterns of unresectable hepatocellular carcinoma following transarterial radioembolization with yttrium-90 microspheres and with/without sorafenib. *World journal of gastroenterology*. 2021;27(47):8166-81.
142. Kim HC. Radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Clin Mol Hepatol*. 2017;23(2):109-14.
143. Cassinotto C, Nogue E, Morell M, Panaro F, Molinari N, Guiu B. Changing trends in hepatocellular carcinoma management: Results from a nationwide database in the last decade. *Eur J Cancer*. 2021;146:48-55.
144. Matsumoto MM, Mouli S, Saxena P, Gabr A, Riaz A, Kulik L, et al. Comparing Real World, Personalized, Multidisciplinary Tumor Board Recommendations with BCLC Algorithm: 321-Patient Analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2021;44(7):1070-80.
145. Salem R, Gabr A, Riaz A, Mora R, Ali R, Abecassis M, et al. Institutional decision to adopt Y90 as primary treatment for hepatocellular carcinoma informed by a 1,000-patient 15-year experience. *Hepatology*. 2018;68(4):1429-40.
146. Rognoni C, Ciani O, Sommariva S, Facciorusso A, Tarricone R, Bhoori S, et al. Transarterial radioembolization in intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: systematic review and meta-analyses. *Oncotarget*. 2016;7(44):72343-55.
147. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, Wang E, Riaz A, Ryu RK, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011;140(2):497-507.e2.

148. Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: radioembolization versus chemoembolization: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2016;39:1580-8.
149. Leung T, Lau W-Y, Ho S, Ward SC, Chow J, Chan M, et al. Radiation pneumonitis after selective internal radiation treatment with intraarterial 90yttrium-microspheres for inoperable hepatic tumors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 1995;33(4):919-24.
150. Yim SY, Kim JD, Jung JY, Kim CH, Seo YS, Yim HJ, et al. Gastrectomy for the treatment of refractory gastric ulceration after radioembolization with 90 Y microspheres. *Clinical and Molecular Hepatology*. 2014;20(3):300-5.
151. Toesca DA, Ibragimov B, Koong AJ, Xing L, Koong AC, Chang DT. Strategies for prediction and mitigation of radiation-induced liver toxicity. *Journal of radiation research*. 2018;59(suppl_1):i40-i9.
152. Lewandowski R, Kulik L, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy M, Ryu R, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *American journal of transplantation*. 2009;9(8):1920-8.
153. Lance C, McLennan G, Obuchowski N, Cheah G, Levitin A, Sands M, et al. Comparative analysis of the safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization and yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2011;22(12):1697-705.
154. Suresh D, Srinivas AN, Prashant A, Harikumar KB, Kumar DP. Therapeutic options in hepatocellular carcinoma: a comprehensive review. *Clinical and Experimental Medicine*. 2023:1-16.
155. Toso C, Mentha G, Kneteman NM, Majno P. The place of downstaging for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2010;52(6):930-6.
156. Yao FY, Kerlan RK, Jr., Hirose R, Davern TJ, 3rd, Bass NM, Feng S, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2008;48(3):819-27.
157. Majno PE, Adam R, Bismuth H, Castaing D, Ariche A, Krissat J, et al. Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 1997;226(6):688-701; discussion - 3.
158. Lewandowski RJ, Kulik LM, Riaz A, Senthilnathan S, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. A comparative analysis of transarterial downstaging for hepatocellular carcinoma: chemoembolization versus radioembolization. *Am J Transplant*. 2009;9(8):1920-8.
159. Pompili M, Francica G, Ponziani FR, Iezzi R, Avolio AW. Bridging and downstaging treatments for hepatocellular carcinoma in patients on the waiting list for liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43):7515-30.
160. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2003;238(6):885-92; discussion 92-3.
161. Ge S, Huang D. Systemic therapies for hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther*. 2015;9(5):352-62.
162. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, Nooka AK, Lozano RD, Curley SA, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer*. 2004;101(3):578-86.

163. Zaanan A, Williet N, Hebbar M, Dabakuyo TS, Fartoux L, Mansourbakht T, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEO study. *J Hepatol.* 2013;58(1):81-8.
164. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013;31(28):3501-8.
165. Ibrahim N, Yu Y, Walsh WR, Yang JL. Molecular targeted therapies for cancer: sorafenib mono-therapy and its combination with other therapies (review). *Oncol Rep.* 2012;27(5):1303-11.
166. Kane RC, Farrell AT, Madabushi R, Booth B, Chattopadhyay S, Sridhara R, et al. Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2009;14(1):95-100.
167. Gadaleta-Caldarola G, Infusino S, Divella R, Ferraro E, Mazzocca A, De Rose F, et al. Sorafenib: 10 years after the first pivotal trial. *Future Oncol.* 2015;11(13):1863-80.
168. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
169. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HSK. *Hepatology international.* 2019;13:125-37.
170. Gadani S, Mahvash A, Avritscher R, Chasen B, Kaseb A, Murthy R. Yttirum-90 resin microspheres as an adjunct to sorafenib in patients with unresectable HSK: a retrospective study for evaluation of survival benefit and adverse events. *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* 2013;24(4):S35.
171. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet oncology.* 2015;16(13):1344-54.
172. Ricke J, Klumpen HJ, Amthauer H, Bargellini I, Bartenstein P, de Toni EN, et al. Impact of combined selective internal radiation therapy and sorafenib on survival in advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology.* 2019;71(6):1164-74.
173. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of cardiovascular toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Future Oncol.* 2014;10(12):1981-92.
174. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of mucocutaneous toxicities in patients with solid tumors treated with sorafenib: an updated systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(6):751-60.
175. Abdel-Rahman O, Fouad M. Risk of thyroid dysfunction in patients with solid tumors treated with VEGF receptor tyrosine kinase inhibitors: a critical literature review and meta analysis. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2014;14(9):1063-73.
176. Estfan B, Byrne M, Kim R. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: hypertension as a potential surrogate marker for efficacy. *Am J Clin Oncol.* 2013;36(4):319-24.
177. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10064):56-66.
178. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib

- and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):295-302.
179. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
180. Horita S, Watanabe M, Katagiri M, Nakamura H, Haniuda H, Nakazato T, et al. Species differences in ocular pharmacokinetics and pharmacological activities of regorafenib and pazopanib eye-drops among rats, rabbits and monkeys. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;7(6):e00545.
181. Al-Salama ZT, Syed YY, Scott LJ. Lenvatinib: A Review in Hepatocellular Carcinoma. *Drugs*. 2019;79(6):665-74.
182. Nair A, Reece K, Donoghue MB, Yuan WV, Rodriguez L, Keegan P, et al. FDA Supplemental Approval Summary: Lenvatinib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Oncologist*. 2021;26(3):e484-e91.
183. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):6.
184. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, Pastorelli D, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(7):859-70.
185. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(3):193-202.
186. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1):77-90.
187. Colombo M, Lleo A. Is Liver Injury an Affordable Risk of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Cancer? *Gastroenterology*. 2018;155(6):2021-3.
188. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19(7):940-52.
189. Lyu N, Kong Y, Li X, Mu L, Deng H, Chen H, et al. Ablation reboots the response in advanced hepatocellular carcinoma with stable or atypical response during PD-1 therapy: a proof-of-concept study. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:580241.
190. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1894-905.
191. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020;6(11):e204564.
192. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, et al. Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2018;4(12):1721-8.

193. Cozma A, Sporis ND, Lazar AL, Buruiana A, Ganea AM, Malinescu TV, et al. Cardiac Toxicity Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(18).
194. Coskun O, Sahin H, Yalcin S, Sahin YC, Coskun U. Nivolumab-induced sensory ganglionopathy. *J Oncol Pharm Pract.* 2023:10781552231177712.
195. Meng M, Wang H, Zeng X, Zhao L, Yuan Z, Wang P, et al. Stereotactic body radiation therapy: A novel treatment modality for inoperable hepatocellular carcinoma. *Drug Discov Ther.* 2015;9(5):372-9.
196. Kondo Y, Kimura O, Shimosegawa T. Radiation therapy has been shown to be adaptable for various stages of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015;21(1):94-101.
197. Bujold A, Dawson L. Stereotactic radiation therapy and selective internal radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer/Radiothérapie.* 2011;15(1):54-63.
198. Sangro B, Bilbao JI, Boan J, Martinez-Cuesta A, Benito A, Rodriguez J, et al. Radioembolization using ⁹⁰Y-resin microspheres for patients with advanced hepatocellular carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics.* 2006;66(3):792-800.
199. Feng M, Ben-Josef E, editors. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Seminars in radiation oncology*; 2011: Elsevier.
200. Hugar LA, Wulff-Burchfield EM, Winzelberg GS, Jacobs BL, Davies BJ. Incorporating palliative care principles to improve patient care and quality of life in urologic oncology. *Nat Rev Urol.* 2021;18(10):623-35.
201. Walker DK, Edwards RL, Bagcivan G, Bakitas MA. Cancer and palliative care in the United States, Turkey, and Malawi: Developing global collaborations. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing.* 2017;4(3):209-19.
202. Lamba S, Murphy P, McVicker S, Harris Smith J, Mosenthal AC. Changing end-of-life care practice for liver transplant service patients: structured palliative care intervention in the surgical intensive care unit. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(4):508-19.
203. Laube R, Sabih AH, Strasser SI, Lim L, Cigolini M, Liu K. Palliative care in hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology and Hepatology.* 2021;36(3):618-28.
204. Woodrell CD, Hansen L, Schiano TD, Goldstein NE. Palliative care for people with hepatocellular carcinoma, and specific benefits for older adults. *Clinical therapeutics.* 2018;40(4):512-25.
205. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2015;61(1):184-90.
206. Vitale A, Farinati F, Pawlik TM, Frigo AC, Giannini EG, Napoli L, et al. The concept of therapeutic hierarchy for patients with hepatocellular carcinoma: A multicenter cohort study. *Liver International.* 2019;39(8):1478-89.
207. Harry VN, Semple SI, Parkin DE, Gilbert FJ. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *The lancet oncology.* 2010;11(1):92-102.
208. Vossen JA, Buijs M, Kamel IR. Assessment of tumor response on MR imaging after locoregional therapy. *Techniques in vascular and interventional radiology.* 2006;9(3):125-32.
209. Dromain C, de Baere T, Elias D, Kuoch V, Ducreux M, Boige V, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology.* 2002;223(1):255-62.
210. Horger M, Lauer UM, Schraml C, Berg CP, Koppenhöfer U, Claussen CD, et al. Early MRI response monitoring of patients with advanced hepatocellular carcinoma under treatment with the multikinase inhibitor sorafenib. *BMC cancer.* 2009;9(1):1-11.

211. Kim KW, Lee JM, Choi BI. Assessment of the treatment response of HSK. *Abdominal Imaging*. 2011;36(3):300-14.
212. Yamamoto K, Imamura H, Matsuyama Y, Kume Y, Ikeda H, Norman GL, et al. AFP, AFP-L3, DCP, and GP73 as markers for monitoring treatment response and recurrence and as surrogate markers of clinicopathological variables of HSK. *Journal of Gastroenterology*. 2010;45(12):1272-82.
213. Institute NC. Cancer stat facts: liver and intrahepatic bile duct cancer. 2013.
214. Couto O, Dvorchik I, Carr B. Causes of death in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Digestive diseases and sciences*. 2007;52:3285-9.
215. Desai A, Sandhu S, Lai J-P, Sandhu DS. Hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver: A comprehensive review. *World journal of hepatology*. 2019;11(1):1.
216. Tangkijvanich P, Mahachai V, Suwangool P, Poovorawan Y. Gender difference in clinicopathologic features and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2004;10(11):1547.
217. Chen CH, Chang TT, Cheng KS, Su WW, Yang SS, Lin HH, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients have worse prognosis? The paradox of age as a prognostic factor in the survival of hepatocellular carcinoma patients. *Liver international*. 2006;26(7):766-73.
218. Yang J, He J, Feng Y, Xiang M. Obesity contributes to hepatocellular carcinoma development via immunosuppressive microenvironment remodeling. *Front Immunol*. 2023;14:1166440.
219. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schöb O, Eltobgy M, Mohamed H, Schmidt J, et al. P-241 Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma; an updated systematic review of 81 epidemiological studies. *Annals of Oncology*. 2016;27:ii69.
220. El-Serag HB, Hampel H, Javadi F. The association between diabetes and hepatocellular carcinoma: a systematic review of epidemiologic evidence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2006;4(3):369-80.
221. Jang WI, Kim M-S, Lim JS, Yoo HJ, Seo YS, Han CJ, et al. Survival advantage associated with metformin usage in hepatocellular carcinoma patients receiving radiotherapy: a propensity score matching analysis. *Anticancer Research*. 2015;35(9):5047-54.
222. Casadei Gardini A, Marisi G, Scarpi E, Scartozzi M, Faloppi L, Silvestris N, et al. Effects of metformin on clinical outcome in diabetic patients with advanced HSK receiving sorafenib. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2015;16(18):2719-25.
223. Yan J, Shu M, Li X, Yu H, Chen S, Xie S. Prognostic Score-based Clinical Factors and Metabolism-related Biomarkers for Predicting the Progression of Hepatocellular Carcinoma. *Evolutionary Bioinformatics*. 2020;16:1176934320951571.
224. Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: a systematic review of 72 studies. *Liver International*. 2009;29(4):502-10.
225. Sartoris R, Gregory J, Dioguardi Burgio M, Ronot M, Vilgrain V. HSK advances in diagnosis and prognosis: Digital and Imaging. *Liver International*. 2021;41(S1):73-7.
226. Cholongitas E, Papatheodoridis G, Vangeli M, Terreni N, Patch D, Burroughs A. Systematic review: the model for end-stage liver disease—should it replace Child-Pugh's classification for assessing prognosis in cirrhosis? *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2005;22(11-12):1079-89.

227. Jeliaskova P, Umgelter A, Braren R, Kaissis G, Mustafa M, Einwächter H. Prognostic factors in hepatocellular carcinoma patients undergoing transarterial chemoembolization and radioembolization: a retrospective study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2020;32(8).
228. Galun D, Bogdanovic A, Djokic Kovac J, Bulajic P, Loncar Z, Zuvela M. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative-intent surgery for hepatocellular carcinoma: experience from a developing country. *Cancer Manag Res*. 2018;10:977-88.
229. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-6.
230. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver transplantation*. 2006;12(7):1049-61.
231. Lurie Y, Webb M, Cytter-Kuint R, Shteingart S, Lederkremer GZ. Non-invasive diagnosis of liver fibrosis and cirrhosis. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(41):11567.
232. Singh S, Fujii LL, Murad MH, Wang Z, Asrani SK, Ehman RL, et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2013;11(12):1573-84. e2.
233. Gentile I, Buonomo AR, Zappulo E, Borgia G. Is it possible to predict HCV-related liver cirrhosis non-invasively through routine laboratory parameters? *Infez Med*. 2014;22(1):11-8.
234. Shiina S, Sato K, Tateishi R, Shimizu M, Ohama H, Hatanaka T, et al. Percutaneous Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Various Ablation Techniques and Surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018;2018:4756147.
235. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS medicine*. 2014;11(4):e1001624.
236. Tang X, Allain JP, Wang H, Rong X, Chen J, Huang K, et al. Incidence of hepatitis B virus infection in young Chinese blood donors born after mandatory implementation of neonatal hepatitis B vaccination nationwide. *J Viral Hepat*. 2018;25(9):1008-16.
237. Jemal A, Fedewa SA. Recent Hepatitis C Virus Testing Patterns Among Baby Boomers. *Am J Prev Med*. 2017;53(1):e31-e3.
238. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(4):e1001624.
239. Kansagara D, Papak J, Pasha AS, O'Neil M, Freeman M, Relevo R, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2014;161(4):261-9.
240. Zheng B, Zhu YJ, Wang HY, Chen L. Gender disparity in hepatocellular carcinoma (HSC): multiple underlying mechanisms. *Sci China Life Sci*. 2017;60(6):575-84.
241. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology*. 2015;148(3):547-55.
242. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *Journal of hepatology*. 2012;56(6):1384-91.

243. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol*. 2002;155(4):323-31.
244. Lee YC, Cohet C, Yang YC, Stayner L, Hashibe M, Straif K. Meta-analysis of epidemiologic studies on cigarette smoking and liver cancer. *Int J Epidemiol*. 2009;38(6):1497-511.
245. Rawla P, Sunkara T, Muralidharan P, Raj JP. Update in global trends and aetiology of hepatocellular carcinoma. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2018;22(3):141-50.
246. Hsu CY, Lee YH, Hsia CY, Huang YH, Su CW, Lin HC, et al. Performance status in patients with hepatocellular carcinoma: determinants, prognostic impact, and ability to improve the Barcelona Clinic Liver Cancer system. *Hepatology*. 2013;57(1):112-9.
247. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology*. 2003;37(5):1202-19.
248. El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology*. 2014;60(5):1767-75.
249. Kashani A, Nissen NN, Guindi M, Jamil LH. Metastatic Periapillary Tumor from Hepatocellular Carcinoma Presenting as Gastrointestinal Bleeding. *Case Rep Gastrointest Med*. 2015;2015:732140.
250. Zhou L, Wang SB, Chen SG, Qu Q, Rui JA. Prognostic Value of ALT, AST, and AAR in Hepatocellular Carcinoma with B-Type Hepatitis-Associated Cirrhosis after Radical Hepatectomy. *Clin Lab*. 2018;64(10):1739-47.
251. Lee CW, Tsai HI, Lee WC, Huang SW, Lin CY, Hsieh YC, et al. Normal Alpha-Fetoprotein Hepatocellular Carcinoma: Are They Really Normal? *J Clin Med*. 2019;8(10).
252. Masuzaki R, Karp SJ, Omata M. New serum markers of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2012;39(4):434-9.
253. Waidely E, Al-Yuobi AR, Bashammakh AS, El-Shahawi MS, Leblanc RM. Serum protein biomarkers relevant to hepatocellular carcinoma and their detection. *Analyst*. 2016;141(1):36-44.
254. Park SJ, Jang JY, Jeong SW, Cho YK, Lee SH, Kim SG, et al. Usefulness of AFP, AFP-L3, and PIVKA-II, and their combinations in diagnosing hepatocellular carcinoma. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(11):e5811.
255. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and Survival of Hepatocellular Carcinoma in Turkey: Outcome of Multicenter Study. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2008;38(10):683-8.
256. Kluger MD, Salceda JA, Laurent A, Tayar C, Duvoux C, Decaens T, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in 313 Western patients: tumor biology and underlying liver rather than tumor size drive prognosis. *J Hepatol*. 2015;62(5):1131-40.
257. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer*. 2021;21(1):1157.
258. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26-34.
259. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2004;10(2 Suppl 1):S115-20.
260. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723-50.

261. Wang CY, Li S. Clinical characteristics and prognosis of 2887 patients with hepatocellular carcinoma: A single center 14 years experience from China. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(4):e14070.
262. Puigvehi M, Hashim D, Haber PK, Dinani A, Schiano TD, Asgharpour A, et al. Liver transplant for hepatocellular carcinoma in the United States: Evolving trends over the last three decades. *Am J Transplant*. 2020;20(1):220-30.
263. Massarweh NN, Park JO, Farjah F, Yeung RS, Symons RG, Vaughan TL, et al. Trends in the utilization and impact of radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg*. 2010;210(4):441-8.
264. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, Aravinthan AD, Issachar A, Mironov O, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol*. 2019;70(5):866-73.
265. Kagawa T, Koizumi J, Kojima S, Nagata N, Numata M, Watanabe N, et al. Transcatheter arterial chemoembolization plus radiofrequency ablation therapy for early stage hepatocellular carcinoma: comparison with surgical resection. *Cancer*. 2010;116(15):3638-44.
266. Gauthier A, Ho M. Role of sorafenib in the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatol Res*. 2013;43(2):147-54.
267. Straś W, Gotlib J, Małkowski P, Wasiak D, Śliwczyński A, Panczyk M, et al. Overall Survival in Patients with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib: A Polish Experience. *Med Sci Monit*. 2021;27:e931856.