



Hepatoselüler karsinomun yönetimi: Tek merkez deneyimi

Management of hepatocellular carcinoma: Experience of a single center

Hasan Tankut KÖSEOĞLU¹, Duran Deha ÇETİN², Diler TAŞ KILIÇ³,
Mahmut YÜKSEL¹, Mevlüt HAMAMCI¹, Orhan COŞKUN¹,
Nuretdin SUNA⁴, Muhammet Yener AKPINAR⁵, Mustafa KAPLAN⁶,
Derya ARI¹

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, ¹Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Adana Şehir Hastanesi, ²Gastroenteroloji Kliniği, Adana

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ³Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, ⁴Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara Hastanesi, Ankara

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Eğitim ve Araştırma Hastanesi, ⁵Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Kayseri Memorial Hastanesi, ⁶Gastroenteroloji Bölümü, Kayseri

ÖZET • Giriş ve Amaç: Hepatoselüler karsinom, dünya çapında en yaygın kanserlerden biridir ve önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Etiyolojide en büyük risk faktörü sirozdur. Hepatoselüler karsinom tanısı, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerin birlikte kullanılmasıyla birçok hastada biyopsiye gerek kalmadan konulabilir. Tedavi seçimi; karaciğer rezerv durumu, lezyonların boyutu ve sayısı ile invazyon durumu göz önünde bulundurularak planlanır. Bu çalışmada, tek merkezde hepatoselüler karsinom yönetimi deneyimini sunmayı amaçladık. **Gereç ve Yöntem:** Hepatoselüler karsinomlu hastalar üzerinde retrospektif, gözlemsel, tek merkezli bir çalışma gerçekleştirildi. Hastaların tümöral özellikleri, yönetimi ve sağkalım süreleri tanımlandı. Veri seti SPSS programıyla analiz edildi. **Bulgular:** 2013-2020 yılları arasında hepatoselüler karsinom tanısı almış, ortanca yaşı 63 olan toplam 164 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %59.1'inde kronik hepatit B virüs enfeksiyonu, %21.3'ünde kronik hepatit C virüs enfeksiyonu, %7.9'unda hepatit Delta virüs enfeksiyonu ve %85.4'ünde siroz mevcuttu. On iki hastaya karaciğer nakli yapıldı, 11 hastaya rezeksiyon, 57 hastaya transarteriyel kemoembolizasyon, 8 hastaya perkütan etanol enjeksiyonu, 30 hastaya ablasyon uygulandı ve 57 hasta palyatif bakım ile izlendi. Nakil yapılan hastaların tamamı Child A idi. Child A hastalarında palyatif bakım oranı %19.4, Child B hastalarında %50 ve Child C hastalarında %62.5 olarak bulundu. Lezyonları 20 ila 50 mm arasında olan bireylerin %11.8'inde, 50 mm'den fazla olanların ise %32'sinde hepatit B virüs-DNA pozitif bulundu. Lezyonları 50 mm'den büyük olan hastaların %45'i, lezyonları 20 ila 50 mm arasında olan hastaların ise %16'sı palyatif bakım ile izlendi. **Sonuç:** Tedavi stratejisi lezyonların sayısı, büyüklüğü ve invazyon durumuna göre belirlenir. Bu nedenle hepatit B virüs-DNA'nın yönetimi ve hepatoselüler karsinomun erken tespiti hastalığın sonlanımı için kritik öneme sahiptir.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler karsinom, viral hepatit, siroz, karaciğer nakli

ABSTRACT • Background and Aims: Hepatocellular carcinoma is one of the most common cancers worldwide and is a significant cause of mortality and morbidity. Cirrhosis is the greatest risk factor in etiology. Hepatocellular carcinoma diagnosis can be made in many patients without the need for biopsy by using laboratory and radiological methods together. Treatment selection is planned by considering liver reserve status, size and number of lesions, and invasion status. In this study, we aimed to present the experience of hepatocellular carcinoma management in a single center. **Materials and Method:** We performed a retrospective, observational, single centre study of patients with hepatocellular carcinoma. We defined patients tumoral specialities, management and survival times. The data set was analyzed with SPSS programme. **Results:** A total of 164 patients diagnosed with hepatocellular carcinoma from 2013 to 2020 were included, with a median age of 63 years. Chronic hepatitis B virus infection was seen in 59.1% of patients, chronic hepatitis C virus in 21.3%, hepatitis Delta virus infection in 7.9%, and cirrhosis in 85.4%. 12 patients underwent liver transplantation, 11 underwent resection, 57 underwent trans-arterial chemoembolization, 8 underwent percutaneous ethanol injection, 30 underwent ablation, and 57 received palliative care. All patients who underwent transplantation were followed up as Child A. The rate of palliative care was 19.4% in Child A patients, 50% in Child B patients, and 62.5% in Child C patients. Hepatitis B virus-DNA was found to be positive in 11.8% of individuals with lesions measuring 20 to 50 mm, and 32% of those measuring more than 50 mm. Palliative care was noted for 45% of patients with lesions larger than 50 mm and 16% of patients with lesions between 20 and 50 mm. **Conclusion:** The treatment strategy is determined on the number and size of lesions, as well as the stage of the invasion. So the management of Hepatitis B virus-DNA and early detection of hepatocellular carcinoma are critical to the disease's outcome.

Key words: Hepatocellular carcinoma, viral hepatitis, cirrhosis, liver transplantation

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HSK) tüm dünyada en sık görülen 5. kanser olmakla beraber kansere bağlı ölüm nedenleri arasında 3. sırada yer almaktadır. Primer karaciğer tümörlerinin yaklaşık %75'ini oluşturmaktadır ve 5 yıllık sağ kalım oranları gelişen tedavilere rağmen %10'un altında seyretmektedir (1). HSK genellikle siroz olsun ya da olmasın kronik karaciğer hastalığı zemininden gelişmektedir. Sirozun kendisi ise HSK için en büyük risk faktörüdür. HSK risk faktörleri arasında kronik hepatit C (HCV) ve B enfeksiyonları, aflatoksin maruziyeti, alkol ve sigara alışkanlığı, metabolik disfonksiyon ilişkili steatohepatit (MASH), herediter hemakromatozis ve alfa-1 antitripsin eksikliği gibi kronik nedenler olduğundan insidansı da coğrafik olarak değişkenlik göstermektedir. Sirotik olmayan karaciğerdeki adenomlardan gelişen HSK'ların %30'a yakınının hepatik adenomlardan kaynaklandığı bilinmektedir (2). Amerika'da nakil yapılan HSK'larda en sık neden kronik HCV enfeksiyonu olsa da son yıllarda MASH sıklığı giderek artış göstermekte ve en sık 2. neden olarak izlenmektedir (3). Çeşitli etiyojilerden kaynaklanan somatik mutasyonlar birçok malignitenin gelişmesinde önemli role sahiptir. Bu ilerleyici mutasyonlar kontrolsüz hücre çoğalması, hiperplazi ve displaziye kadar uzanan bir süreç neden olmaktadır. Bu model birçok malignitede olduğu gibi HSK için de geçerlidir (4). HSK'da moleküler hepatokarsinogenez oldukça karmaşıktır ve etiyojistik nedenlerden etkilenebildiği gibi histolojik alt tiplerine göre de moleküler patogeneze değişiklik gösterebilmektedir. Telomeraz revers transkriptaz (TERT) promotör mutasyonları HSK'da en yaygın görülen somatik mutasyonlardır. Özellikle alkol kullanımını olan ve kronik HCV enfeksiyonlu bireylerde sıkça görülür. Aflatoksin ya da kronik hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonlarında TP53 ve

NCOR 1 mutasyonları, steatohepatik HSK'larda interlökin 6/janus kinaz/sinyal iletimi ve transkripsiyon aktivatörü (IL-6/JAK/STAT) aktivasyonu, kolestatik HSK'larda CTNNB1 mutasyonu ile ilişki tanımlanmıştır (5).

Hepatoselüler karsinomda (HSK) klinik prezentasyon tipik değildir. Özellikle takip sırasında erken evrede tanı konulanlarda herhangi bir klinik bulgu bulunmayabilir. (6). Tanıda alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri sıkça kullanılmaktadır. Dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) kullanımı da önemli rol oynamaktadır. Özellikle HSK açısından yüksek riskli hastalarda lezyonun görüntüleme özelliklerine göre bir sınıflandırma (LI-RADS) oluşturulmuştur ve biyopsiye gerek olmadan tanı konulabilmektedir (7).

Tedavi seçenekleri lezyonun yayılımına, hastanın performansına, vasküler invazyon durumuna ve ekstrahepatik yayılıma göre değişkenlik gösteren Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evrelemesine göre değişkenlik göstermektedir. Çok erken ve erken evre hastalarda rezeksiyon ve nakil, tedavi açısından ilk sırada gelmektedir. Cerrahi için uygun olmayan hastalarda ise ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ya da sistematik tedavi (sorafenib vs) tedavi seçeneği olabilir. Kanserle ilgili majör semptomları olan ve karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozulmuş hastalarda (BCLC-D) HSK açısından spesifik tedavi önerilmez. Bu hasta grubunda beklenen yaşam süresi çok kısadır, semptomatik ve palyatif tedaviler önerilmektedir (8).

Çalışmamızda HSK ile takipli olan hastaların demografik dağılımı ve lezyon boyutları göz önüne alınarak tedavi tercihlerine yaklaşımların değerlendirilmesine odaklanılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi ve Ankara Yüksek İhtisas Hastanesinde 1 Ocak 2013 ile 1 Ocak 2020 tarihleri arasında HSK tanısı alan 18 yaşından büyük hastalar sistemden taranarak kayıt altına alındı. HSK tanısında standart yöntemler olan radyolojik görüntüleme ve patolojik inceleme kullanıldı. Bir cm ve üzerindeki lezyonlar için kontrastlı BT ve MR görüntülemelerinde tipik bulguları olan hastalar HSK olarak tanı aldı. Tipik bulguları olmayan ve < 1 cm altında olan ancak büyüme ya da karakter değişimi olan lezyonlara biyopsi ile tanı koyuldu (1). 18 yaş altı hastalar çalışmadan dışlandı. Hastalar; demografik verileri, radyolojik verileri, tedavileri ve yaşam sürelerine göre sınıflandırma yapılarak karşılaştırıldı. Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu'ndan 09 Ekim 2024 tarih ve TABED 1-24-639 numara ile onay alınmıştır.

İstatistiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS programı ile değerlendirildi. Child ve lezyon boyutlarına göre normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilk ve Kolmogorov-Smirnov testleri ile incelendi. Child skoru ve lezyon boyutlarına göre normal dağılmayan klinik özelliklerin karşılaştırılmasında Kruskal Walli H testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Dunn testi ile incelendi. Child skoru ve lezyon boyutlarına kategorik klinik özelliklerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi, Fisher's exact testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni düzeltmeli Z testi ile incelendi. Nicel veriler ortalama \pm standart sapma, ortanca (minimum – maksimum) ve kategorik veriler ise frekans (yüzde) şeklinde sunuldu. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya 164 hasta kabul edildi. Çalışmamızda medyan yaş 63 (21-90) idi. Hastaların %18.3'ü (30 hasta) kadın iken %81.7'si (134 hasta) erkek idi. Hastaların %34.7'sinde sigara ve %10.4'ünde ise alkol kullanımı mevcut idi. Hastaların %59.1'inde kronik HBV, %21.3'ünde kronik HCV, %7.9'unda hepatit Delta virüs (HDV) enfeksiyonu izlendi ve %85.4'ünde siroz mevcuttu. Sirozu olan hastaların %54'ü Child A, %28.8'i Child B ve %17.3'ü ise Child C idi. Hastaların, Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model (MELD) skor ortalaması 12, lezyon sayısı ortalaması 2, lezyon boyutu ortalaması 80.8 mm ve AFP ortalaması ise 335.69 ng/ml olarak izlendi. Hastaların radyolojik görüntülemeledeki lezyon boyutlarının dağılımı incelendiğinde, 10 hastanın (%6.1) < 2 cm, 51 hastanın (%31.1) 2-5 cm arasında, 103 hastanın (%62.8) ise > 5 cm boyutlarında olduğu izlendi. Hastaların tedavileri incelendiğinde 12 hastaya karaciğer nakli, 11 hastaya rezeksiyon, 57 hastaya TAKE, 8 hastaya perkütan etanol enjeksiyon (PEİ), 30 hastaya ablasyon tedavileri uygulanmışken, 57 hastaya palyatif tedavi uygulandı (Tablo 1).

Hastaların Child ve MELD skorları korele olarak izlendi. Lezyon boyutları incelendiğinde %62.8'inde 50 mm'den fazla idi. Child düzeylerine göre lezyon boyutu (mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup ($p = 0.001$), bu farklılık Child A ve C olan hastaların ortalama lezyon boyutu ile Child B olan hastaların ortalama lezyon boyutları arasında gözlemlenmiştir. Ortalama lezyon boyutu Child A hastalarında 62 mm ve Child C olan hastalarda 65.5 mm iken Child B olan hastalarda ortalama boyut 116 mm ile daha yüksek izlendi. Nakil tedavisi uygulanan bütün hastalar Child A olarak izlendi. Child düzeylerine göre palyatif tedavi uygulanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup

Tablo 1 Demografik ve klinik özelliklere ait tanımlayıcı istatistikler

	n = 164		n = 164	
Yaş	63.15 ± 11.87	64 (21 - 90)	HCV	
Cinsiyet			Yok	129 (78.7)
Kadın	30 (18.3)		Var	35 (21.3)
Erkek	134 (81.7)		HDV	
Sigara			Yok	151 (92.1)
Yok	64 (65.3)		Var	13 (7.9)
Var	34 (34.7)		Boyut (mm)	
Alkol			< 20 mm	10 (6.1)
Yok	86 (89.6)		20 - 50 mm arası	51 (31.1)
Var	10 (10.4)		> 50 mm	103 (62.8)
Siroz			Rezeksiyon	
Yok	24 (14.6)		Yok	151 (93.2)
Var	140 (85.4)		Var	11 (6.8)
MELD	12.73 ± 7.58	10 (6 - 44)	Trans	
Lezyon sayısı	2.13 ± 1.5	2 (1 - 6)	0	150 (92.6)
Toplam boyut (mm)	80.86 ± 54.91	69 (10 - 340)	1	11 (6.8)
AFP	335.69 ± 537.19	103 (1 - 3000)	3	1 (0.6)
Child			TAKE	
A	75 (54)		0	105 (64.8)
B	40 (28.8)		1	44 (27.2)
C	24 (17.3)		2	9 (5.6)
			3	4 (2.5)
HBsAG			PEİ	
Yok	67 (40.9)		0	153 (95)
Var	97 (59.1)		1	6 (3.7)
			2	2 (1.2)
Anti-HBS			RF	
Yok	144 (87.8)		0	131 (81.4)
Var	20 (12.2)		1	29 (18)
			2	1 (0.6)
HBV-DNA			Palyatif	
Yok	122 (74.4)		Yok	103 (64.4)
Var	42 (25.6)		Var	57 (35.6)

Ortalama ± s. sapma, ortanca (min. – maks.), n (%)

MELD: Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model; AFP: Alfa fetoprotein; HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBS: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBV-DNA: Hepatit B virüs DNA; HCV: Hepatit C virüsü; HDV: Hepatit Delta Virüsü; TAKE: Trans-arteriyel kemoembolizasyon; PEİ: Perkütan etanol enjeksiyon; RF: Radyofrekans (ablasyon).

($p < 0.001$), bu farklılık Child A hastaları ile Child B ve C olan hastaların dağılımları arasında izlenmiştir. Child A olan hastalarda palyatif olanların oranı %19.4 iken Child B olan hastalarda %50 ve

Child C ise %62.5 olarak bulunmuştur. Child düzeylerine göre diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (Tablo 2).

Tablo 2 Child düzeylerine göre hastaların klinik özellikleri

	A (n = 75)	Child B (n = 40)	C (n = 24)	Test ist.	p
MELD	9 (6 - 21) ^c	12 (7 - 40) ^b	21.5 (12 - 44) ^a	75.601	< 0.001 ^h
Lezyon sayısı	1 (1 - 6)	2 (1 - 6)	2 (1 - 6)	6.827	0.051 ^h
Toplam boyut (mm)	62 (10 - 340) ^a	116 (30 - 225) ^b	65.5 (10 - 178) ^a	14.541	0.001^h
AFP	60 (1 - 2479)	259 (1 - 3000)	131 (3 - 1600)	0.817	0.665 ^h
HBsAG					
Yok	34 (45.3)	12 (30)	8 (33.3)	2.953	0.257 ^x
Var	41 (54.7)	28 (70)	16 (66.7)		
HBV-DNA					
Yok	59 (78.7)	27 (67.5)	14 (58.3)	4.273	0.120 ^x
Var	16 (21.3)	13 (32.5)	10 (41.7)		
HCV					
Yok	56 (74.7)	36 (90)	23 (95.8)	7.438	0.051 ^f
Var	19 (25.3)	4 (10)	1 (4.2)		
HDV					
Yok	71 (94.7)	35 (87.5)	20 (83.3)	3.687	0.169 ^f
Var	4 (5.3)	5 (12.5)	4 (16.7)		
Boyut (mm)					
< 20 mm	4 (5.3)	---	3 (12.5)		
20 - 50 mm arası	23 (30.7)	8 (20)	8 (33.3)	7.427	0.092 ^f
> 50 mm	48 (64)	32 (80)	13 (54.2)		
Rezeksiyon					
Yok	66 (90.4)	38 (95)	24 (100)	2.346	0.305 ^f
Var	7 (9.6)	2 (5)	---		
Trans					
0	62 (84.9)	40 (100)	24 (100)		
1	10 (13.7)	---	---	---	---
3	1 (1.4)	---	---		
TAKE					
0	42 (57.5)	28 (70)	20 (83.3)		
1	24 (32.9)	9 (22.5)	3 (12.5)	5.801	0.396 ^f
2	4 (5.5)	2 (5)	1 (4.2)		
3	3 (4.1)	1 (2.5)	---		
PEI					
0	71 (97.3)	38 (95)	23 (95.8)		
1	2 (2.7)	---	1 (4.2)	---	---
2	---	2 (5)	---		
RF					
0	60 (82.2)	30 (75)	23 (95.8)	4.615	0.100 ^f
1	13 (17.8)	10 (25)	1 (4.2)		
Palyatif					
Yok	58 (80.6)	20 (50)	9 (37.5)	19.280	< 0.001 ^x
Var	14 (19.4) ^a	20 (50) ^b	15 (62.5) ^b		

MELD: Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model; AFP: Alfa fetoprotein; HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBs: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBV-DNA: Hepatit B virüs DNA; HCV: Hepatit C virüsü; HDV: Hepatit Delta Virüsü; TAKE: Trans-arteriyel kemoembolizasyon; PEI: Perkütan etanol enjeksiyon; RF: Radyofrekans (ablasyon).

Lezyon boyutlarına göre lezyon sayıları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlemlenmiş olup ($p < 0.001$), bu farklılık 20 mm'den az boyutu olanlar ve 20-50 mm arasında boyutu olanların lezyon sayıları ile 50 mm'den fazla boyutu olanların lezyon sayıları arasındaki farklılıktan kaynaklanmaktadır. 50 mm'den fazla boyutu olan hastalarda lezyon sayısı ortalama değeri 2 iken 20 mm'den az boyutu olanlar ve 20-50 mm arasında boyutu olanların lezyon sayısı ortanca değeri 1 olarak elde izlenmiştir. Lezyon boyutlarına göre HBV-DNA dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuş olup ($p = 0.014$), bu farklılık HBV-DNA pozitif olan hastalarda lezyon boyutu 20-50 mm arasında olanlar ile 50 mm'den fazla boyutu olanlar arasında gözlemlenmiştir. Lezyon boyutu 20-50 mm arasında olanların %11.8'inde HBV-DNA pozitif bulunurken, 50 mm'den fazla boyutu olanların %32'sinde HBV-DNA'nın pozitif olduğu görülmektedir. Lezyon boyutlarına göre rezeksiyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup ($p = 0.016$), bu farklılık rezeksiyon olan hastalarda lezyon boyutu 20 mm'den az olanlar ile lezyon boyutu 50 mm'den fazla olanlar arasında gözlemlenmiştir. Lezyon boyutu 20 mm'den az olanların %30'unda rezeksiyon bulunurken 50 mm'den fazla boyutu olanların %3.9'unda rezeksiyon olduğu gözlemlenmiştir. Lezyon boyutlarına göre palyatif tedavi dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmakta olup ($p = 0.001$), bu farklılık palyatif tedaviye bırakılan hastalarda lezyon boyutu 20-50 mm arasında olanlar ile 50 mm'den fazla boyutu olanlar arasında gözlemlenmiştir. Lezyon boyutu 20-50 mm arasında olanların %16'sında palyatif bulunurken 50 mm'den fazla boyutu olanların %45'inde palyatif olduğu gözlemlenmiştir. Lezyon boyutlarına göre diğer klinik özellikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 3).

TARTIŞMA

Hepatoselüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen primer malign tümörüdür. Erkeklerde beşinci en sık görülen kanser ve kadınlarda sekizinci en sık görülen kanserdir ve yıllık kansere bağlı ölüm oranlarında dördüncü sırada yer alır (9). HSK'nın görülme sıklığında 1980'lerden beri Japonya başta olmak üzere Kuzey Amerika ve Batı Avrupa dahil gelişmiş batı ülkelerinde de önemli ölçüde artış olmuştur (10). 2000'li yıllardan sonra Japonya, İtalya ve Fransa gibi bazı ülkelerde HSK sıklığında bir azalma izlense de ABD'de 2000 yılından itibaren sıklığı en fazla artan kanser olarak bildirilmiştir (11,12). HSK açısından erkekler kadınlara göre daha duyarlıdır ancak sanayileşmiş toplumlarda sirozun olmadığı durumlarda ise erkek ve kadın oranları eşitlenmektedir (9).

Kronik hepatit B enfeksiyonu popülasyona göre değişkenlik göstermekle beraber %80 oranında siroz ve HSK nedeni olabilmektedir (13). Çalışmamızda hastaların çoğunluğu erkek ve sirotik idi ayrıca hastalarımızın yarısından fazlasında etiolojide neden kronik hepatit B idi, bu da literatür ile uyumluydu.

AFP düzeyi uzun yıllardır HSK tanısında kullanılan güvenilirliği yüksek bir biyobelirteçtir ve genellikle 20 ng/mL üst sınır olarak kabul edilir ve sirotik hastalarda HSK için %41-65 arasında duyarlılığa sahipken, %80-94 arasında özgüllüğe sahiptir. HSK dışı kolanjiokarsinom gibi malignitelerde ve anlamlı transaminaz yüksekliği olan durumlarda AFP'nin yükselebileceği bilinmekle beraber erken evre HSK olgularında duyarlılığın daha da düşük olduğu da gösterilmiştir (14). AFP düzeyleri tümörün klinik özellikleri ile kolerasyon göstermemekle beraber 400 ng/mL'nin üzerine çıkan durumlarda özgüllük %95 olarak saptanmıştır ancak hastaların birçoğunda bu seviyelere çıkmadan ultrason ile tanı koyulabilmektedir. Yapılan çalışmalarda AFP düzeyinin 200 ng/mL'nin

Tablo 3 Lezyon boyutlarına göre hastaların bazı tedavi durumlarının incelenmesi

	Boyut (mm)			Test ist.	p
	< 20 mm (n = 10)	20 - 50 mm arası (n = 51)	> 50 mm (n = 103)		
MELD	11 (6 - 25)	10 (6 - 41)	10 (6 - 44)	0.431	0.806 ^h
Lezyon sayısı	1 (1 - 2) ^b	1 (1 - 5) ^b	2 (1 - 6) ^a	25.311	<0.001^h
AFP	98 (3.7 - 2000)	42 (1 - 1600)	144 (1 - 3000)	5.445	0.066 ^h
HBsAG					
Yok	7 (70)	26 (51)	34 (33)	8.159	0.051 ^f
Var	3 (30)	25 (49)	69 (67)		
Anti-HBS					
Yok	8 (80)	42 (82.4)	94 (91.3)	3.545	0.154 ^f
Var	2 (20)	9 (17.6)	9 (8.7)		
HBV-DNA					
Yok	7 (70)	45 (88.2)	70 (68)	7.969	0.014^f
Var	3 (30) ^{ab}	6 (11.8) ^a	33 (32) ^b		
HCV					
Yok	6 (60)	37 (72.5)	86 (83.5)	4.770	0.074 ^f
Var	4 (40)	14 (27.5)	17 (16.5)		
HDV					
Yok	9 (90)	47 (92.2)	95 (92.2)	0.454	0.895 ^f
Var	1 (10)	4 (7.8)	8 (7.8)		
Rezeksiyon					
Yok	7 (70)	46 (92)	98 (96.1)	7.527	0.016 ^f
Var	3 (30) ^a	4 (8) ^{ab}	4 (3.9) ^b		
Trans					
0	9 (90)	43 (86)	98 (96.1)	7.255	0.097 ^f
1	1 (10)	6 (12)	4 (3.9)		
3	---	1 (2)	---		
TAKE					
0	8 (80)	32 (64)	65 (63.7)	1.470	0.971 ^f
1	2 (20)	15 (30)	27 (26.5)		
2	---	2 (4)	7 (6.9)		
3	---	1 (2)	3 (2.9)		
PEI					
0	9 (90)	48 (96)	96 (95)	---	---
1	1 (10)	1 (2)	4 (4)		
2	---	1 (2)	1 (1)		
RF					
0	10 (100)	31 (62)	90 (89.1)	---	---
1	---	19 (38)	10 (9.9)		
2	---	---	1 (1)		
Palyatif					
Yok	6 (60)	42 (84)	55 (55)	13.000	0.001^f
Var	4 (40) ^{ab}	8 (16) ^a	45 (45) ^b		

MELD: Son Dönem Karaciğer Hastalığı İçin Model; AFP: Alfa fetoprotein; HBsAG: Hepatit B yüzey antijeni; Anti-HBS: Hepatit B yüzey antijenine karşı antikor; HBV-DNA: Hepatit B virüs DNA; HCV: Hepatit C virüsü; HDV: Hepatit Delta Virüsü; TAKE: Trans-arteriyel kemoembolizasyon; PEI: Perkütan etanol enjeksiyon; RF: Radyofrekans (ablasyon).

üzerinde olması yüksek özgüllük ve makul bir duyarlılıkta HSK tanısında kullanılabilceği gibi, AFP-L3 alt tipinin ise daha yüksek özgüllüğe sahip olduğu da bildirilmiştir (15). Çalışmamızda AFP alt tiplendirmesi yapılamadı ancak ortalama AFP 335.69 ng/ml olarak saptandı ve literatür ile uyumlu olarak izlendi.

HSK tanısında birçok görüntüleme yöntemi kullanılmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin hangisi olduğundan bağımsız olarak küçük lezyonu (< 2 cm) olan HSK'larda radyolojik özellikler genelde gösterilemez. Tipik radyolojik bulguların olmadığı bu grup tipik HSK'dan daha az agresif değildir, bu nedenle bu lezyonların tedavi açısından değerlendirilmesi için > 2 cm olmasını beklemek, ablasyon ya da rezeksiyon gibi yöntemlerde tedavi başarısızlığına neden olabilmektedir. Çalışmamızda hastalarımızın büyük çoğunluğu > 2 cm üzerinde lezyona sahip olduğundan invaziv yöntemlere gerek kalmadan tanı konulmuş oldu ancak bu durum rezeksiyon tedavisinin az olmasının da nedenlerinden biri olarak değerlendirildi (7).

Child-Pugh skoru, sirotik zemindeki karaciğerin hepatik fonksiyonlarının belirlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Total bilirübin, albümin, asit, hepatik ensefalopati, uluslararası normleştirilmiş oran (INR) parametrelerinden oluşmaktadır. Karaciğer hastalığının prognozunu belirlemede kullanıldığı gibi, HSK'lı hastalarda tedavi sonuçlarını öngörme konusunda da başarılı olduğu bildirilmiştir (16). MELD skoru ise transjuguler intrahepatik portosistemik şant (TIPS) sonrasında hastaların sağ kalım oranlarını tahmin etmek amacı ile kullanılmaktaydı ancak günümüzde özellikle akut karaciğer yetmezliğinde mortalite belirteci olarak kabul edildiği gibi karaciğer nakli açısından da hastaların sıralanmasında kullanılmaktadır (17). Her iki skor karaciğer fonksiyonlarını belirlemede kullanıldığından benzerlik göstermesi beklenmektedir. Bu skorlar karaciğerin fonksiyonları ile ilişkili olduğundan lezyon boyutu ile ilişkili olması

beklenmez. Ancak lezyon boyutu ve sayısı arttıkça mortalitenin de yükseldiği bilinmekle beraber, sağkalım üzerine etkili birçok faktörün de olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim sonuçlarımızda Child-Pugh evresi ilerledikçe MELD skorunda artış saptandı ve literatür ile uyumlu olarak izlendi. En büyük lezyon boyutu ortalaması ise Child B olan hastalarda izlendi.

Hepatoselüler karsinom (HSK) tedavisinde, karaciğer fonksiyonları korunmuş ve erken evre hastaların tedavisinde nakil öncelikli tercih edilen yöntemdir. Karaciğer fonksiyonlarında ileri derecede kayıp olan hastalarda ise palyatif tedavi tercih edilir. Rezeksiyon tedavisi lezyon boyutu küçük olan hastalarda uygulanırken, boyut arttıkça rezeksiyon şansı azalmaktadır. Lezyon boyutları arttıkça vasküler invazyonun arttığı ve karaciğer fonksiyonlarının da olumsuz etkilendiği bilinmektedir (8). Çalışmamızda nakil tedavisi uygulanan bütün hastalar Child A iken palyatif tedavi uygulanan hastalar ise Child C olarak izlendi. Rezeksiyon uygulanan hastaların çoğunluğu < 2 cm olan hastalar idi. Lezyon boyutu > 5 cm olan hastalarda palyatif tedavi en sık tercih edilen yöntem olarak izlendi ve mevcut tedavi bulguları literatür ile uyumlu idi.

Kronik hepatit B tedavisinde nükleoz(t)id analoglarının kullanıma girmesi ile viral replikasyon önemli ölçüde kontrol altına alınmıştır. Replikasyonun kontrolü ile kronik hepatit olgularının siroz, akut hepatik yetmezlik ve HSK gibi komplikasyonlara bağlı mortalite oranlarında ciddi düşüş olmuştur ancak kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı gelişen HSK oranlarında benzer azalma izlenmemiştir. Kronik hepatit B enfeksiyonunun, karaciğerde hepatositlerin apoptozunu ve rejenerasyonunu arttıran bir mikro ortam yaratmakta olduğu bilinmektedir ve bu da malignite gelişimi açısından zemin hazırlamaktadır. Son dönemde yapılan çalışmalarda hepatit B virüsünün, DNA entegrasyonu ile HSK karsinogenezini tetiklediği izlenmiştir (18). Literatürde HBV-DNA pozitifli-

ği ile HSK boyutu arasındaki ilişki açısından net bilgi olmamakla beraber çalışmamızda HBV-DNA pozitifliği olan HSK'lı hastalarda lezyon boyutu anlamlı olarak daha büyük izlendi ve bunun karsinogenezdeki HBV-DNA rolü ile ilişkili olabileceği düşünüldü.

Hepatoselüler karsinomda (HSK) hangi tedavi yönteminin uygulanacağına kadar vermek açısından hastanın klinik durumu, karaciğer fonksiyonları ve lezyon boyutu beraber değerlendirilmelidir. Çalışmamızda HBV-DNA pozitifliği olan HSK'lı hastalarda lezyon boyutu anlamlı olarak daha büyük izlenmiştir. Küçük boyut ve az sayıda lezyonlarda küratif tedavi şansı fazla olduğundan HBV-DNA kontrolü ve erken tanı hastalığın sonlanımı açısından önem taşımaktadır. Hastaların hepatit B tedavisine daha erken ulaşımı ve HBV-DNA negatifliğinin daha erken dönemde elde edilmesinin hepatit B ile ilişkili HSK gelişimini geciktirebileceğini düşündürmüştür. HBV-DNA

pozitifliğinin, HSK karsinogenezindeki rolü biliniyor iken lezyon boyutu ile ilişkisi hakkında literatürde net bilgi yoktur. HSK'lı hastaların tedavi yönetiminde lezyon boyutunun etkisi düşününce daha geniş çalışmalarla desteklemeye ihtiyacı olsa da çalışmamızın bu açıdan da ufuk açıcı olduğunu düşünmekteyiz.

Etik Kurul: Bu çalışma için Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 1 Nolu Tıbbi Araştırmalar Bilimsel ve Etik Değerlendirme Kurulu'ndan 09 Ekim 2024 tarih ve TABED 1-24-639 numara ile onay alınmıştır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar, araştırmanın herhangi bir ticari veya finansal ilişki olmaksızın, çıkar çatışması oluşturabilecek herhangi bir durumun bulunmadığını beyan ederler.

Finansman Beyanı: Yazarlar bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayımlanması için finansal destek alınmadığını beyan eder.

KAYNAKLAR

1. Iliescu L, Mindrut E, Grasu M, et al. Management of hepatocellular carcinoma—experience of a single center. *Chirurgia (Bucur)*. 2014;109(2):204-7.
2. Liu TC, Vachharajani N, Chapman WC, Brunt EM. Noncirrhotic hepatocellular carcinoma: derivation from hepatocellular adenoma? Clinicopathologic analysis. *Mod Pathol*. 2014;27(3):420-32. doi: 10.1038/modpathol.2013.
3. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al; Global Nonalcoholic Steatohepatitis Council. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(4):748-55.e3. doi: 10.1016/j.cgh.2018.05.057.
4. Cha C, Dematteo RP. Molecular mechanisms in hepatocellular carcinoma development. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(1):25-37. doi: 10.1016/j.bpg.2004.11.005.
5. Calderaro J, Couchy G, Imbeaud S, Amaddeo G, Letouzé E, Blanc JF, et al. Histological subtypes of hepatocellular carcinoma are related to gene mutations and molecular tumour classification. *J Hepatol*. 2017;67(4):727-38. doi: 10.1016/j.jhep.2017.05.014.
6. Bialecki ES, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2005;7(1):26-34. doi: 10.1080/13651820410024049.
7. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
8. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93. doi: 10.1016/j.jhep.2021.11.018.
9. Bosch FX, Ribes J, Borràs J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):271-85. doi: 10.1055/s-2007-1007117.
10. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology*. 2008;48(1):137-45. doi: 10.1002/hep.22312.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(1):7-30. doi: 10.3322/caac.21442.
12. Ha J, Yan M, Aguilar M, et al. Race/ethnicity-specific disparities in cancer incidence, burden of disease, and overall survival among patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Cancer*. 2016;122(16):2512-23. doi: 10.1002/cncr.30103.
13. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al; REVEAL-HBV Study Group. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA*. 2006;295(1):65-73. doi: 10.1001/jama.295.1.65.

14. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology*. 2019;157(1):54-64. doi: 10.1053/j.gastro.2019.02.049.
15. Chan SL, Mo F, Johnson PJ, et al. Performance of serum α -fetoprotein levels in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with a hepatic mass. *HPB (Oxford)*. 2014;16(4):366-72. doi: 10.1111/hpb.12146.
16. Peng Y, Wei Q, He Y, et al. ALBI versus child-pugh in predicting outcome of patients with HCC: A systematic review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(5):383-400. doi: 10.1080/17474124.2020.1748010.
17. Wang YY, Zhao XH, Ma L, et al. Comparison of the ability of Child-Pugh score, MELD score, and ICG-R15 to assess pre-operative hepatic functional reserve in patients with hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol*. 2018;118(3):440-5. doi: 10.1002/jso.25184.
18. Yeh SH, Li CL, Lin YY, et al. Hepatitis B Virus DNA Integration Drives Carcinogenesis and Provides a New Biomarker for HBV-related HCC. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2023;15(4):921-9. doi: 10.1016/j.jcmgh.2023.01.001.