



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA SORAFENİB  
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şirin Zelal ŞAHİN TIRNOVA

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2017



T.C.  
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

HEPATOSELÜLER KARSİNOMLU HASTALARDA SORAFENİB  
ETKİLERİNİN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Şirin Zela ŞAHİN TIRNOVA

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Özkan Kanat

BURSA – 2017

## İÇİNDEKİLER

ÖZET .....	ii
SUMMARY.....	iv
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	1
YÖNTEM VE BULGULAR .....	38
TARTIŞMA VE SONUÇ .....	45
KAYNAKLAR .....	52
TEŞEKKÜR.....	65
ÖZGEÇMİŞ.....	66

## ÖZET

Hepatoselüler karsinom (HSK), tüm maligniteler arasında 5. sırada, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ise 2. sırada yer alır. Vakaların yaklaşık %80'i altta yatan kronik hepatit B veya C enfeksiyonuna bağlı gelişir. Dünyanın her yerinde HSK erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür. Sorafenib, ileri evre HSK'larda tedavide kullanılan ve sağkalım süresini uzatan bir oral multikinaz inhibitörü ilaçtır.

Retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmanın amacı 01.01.2010-01.01.2017 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 63 adet HSK'lı hastayı demografik, etyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri açısından incelemek ve hastaların sorafenib altında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini güncel literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır.

Çalışmamızda hastalar yaş, cinsiyet, siroz etyolojisi, Child-Pugh skoru, performans durumu, tümör özellikleri (çapı, sayısı, invazyon ve metastaz durumu), alfa-fetoprotein ve albümin değerleri, sorafenib kullanım süre ve dozu, sağkalım süresi, progresyona kadar geçen süre ve sorafenib öncesi uygulanmış olan tedaviler açısından değerlendirildi.

Hastaların büyük çoğunluğunun erkekler olduğu (%87,3) ve etyolojide en sık kronik hepatit B olduğu (%70,3) görüldü. Çalışmamıza dahil edilen hastaların %61,9'u 65 yaşından küçüktü. Hastaların sorafenib başlandıktan sonraki genel sağkalım süresi 24,3 hafta iken progresyonsuz sağkalım süresi ise 18,3 haftaydı. Multivaryans analizlerde Child-Pugh B ve C hastalar (HR 5,31, p=0,003) ile albümin değeri  $\leq 2,5$  g/dL olan hastalarda (HR 3,09, p=0,017) mortalitenin artmış olduğu, sorafenib kullanımı sırasında yan etki gelişen hastalarda ise (HR 2,19, p=0,048) azalmış olduğu gösterildi. Yine Child-Pugh B hastalarda progresyona kadar geçen sürenin daha kısa olduğu gösterildi (HR 6,3, p=0,033).

Sonuç olarak; çalışmamızda özellikle karaciğer fonksiyonları nispeten korunmuş hastalarda sorafenibin sağkalımı artırdığı doğrulandı. Child-Pugh

skoru, albümin düzeyi ve sorafenib kullanımı sırasında yan etki gelişmesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulundu.

**Anahtar kelimeler:** Sorafenib, ileri evre, hepatoselüler karsinom, sağkalım



**SUMMARY**  
**EVALUATION OF SORAFENIB EFFECTS IN HEPATOCELLULAR**  
**CARCINOMA: A RETROSPECTIVE STUDY**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 5th most common cancer type and the second leading cause of cancer-related deaths in the world. Approximately 80% of HCC cases develop due to the underlying chronic hepatitis B or C infection. HCC is more common in men than in women all over the world. Sorafenib is an oral multikinase inhibitor that improves survival in advanced hepatocellular carcinoma.

The purpose of this retrospective study is to investigate the demographic, etiological, clinical, laboratory and radiological characteristics of 63 patients with HCC treated in our center between 01.01.2010 and 01.01.2017 and to compare the overall survival and progression free survival times of the patients under sorafenib treatment with the current literature data.

Patients were evaluated in terms of age, sex, cirrhosis etiology, Child-Pugh score, performance status, tumor characteristics (diameter, number, invasion and metastasis status), alpha-fetoprotein and albumin value, duration and dose of sorafenib use, survival, progression-free survival and pre-sorafenib treatments.

The majority of the patients were male (87,3%) and the most common etiologic factor was chronic hepatitis B (70,3%). 61,9% of the patients were younger than 65 years. The overall survival time of the patients after the onset of sorafenib was 24,3 weeks and the progression-free survival time was 18,3 weeks. Multivariate analysis identified an increased rate of mortality with Child-Pugh B and C (HR 5,31, p=0,003) and albumin level less than 2,5 g/dL (HR 3,09, p=0,017) and decreased rate of mortality in patients who develop side effects during the use of sorafenib (HR 2,19, p=0,048). Also in Child-Pugh B patients, time to progression was shorter (HR 6,37, p=0,033).

Consequently; in our study, it was confirmed that sorafenib increased survival in patients with relatively conserved liver function. There was a

significant relationship between survival and Child-Pugh score, albumin level and side effects during sorafenib treatment.

**Keywords:** Sorafenib, advanced stage, hepatocellular carcinoma, survival



## GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

### 1. Hepatoselüler Karsinom Epidemiyoloji ve Etyolojisi

Hepatoselüler karsinom (HSK), yılda 250.000-bir milyon ölüme sebebiyet veren bir kanser türüdür (1). Karaciğer kanseri tüm dünyada erkeklerde en sık 5. sırada görülmekle birlikte kansere bağlı ölümlerde 2. sıradadır (2). Yetişkin kadınlarda ise en sık 7. kanser türü olarak görülür ve kansere bağlı ölümlerde 6. sırada gelir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık HSK insidansı 2010'da 100.000'de 6 civarındadır (3). HSK'ya bağlı yıllık ölüm oranları, insidansı ile hemen hemen aynıdır ve hastalığın agresifliği hakkında bilgi vermektedir (2). Vakaların yaklaşık %80'i altta yatan kronik hepatit B veya C enfeksiyonuna bağlı gelişir (4).

Kuzey Amerika, Latin Amerika ve Orta Avrupa olmak üzere dünyanın birçok yerinde karaciğer kanseri insidansı artmaktadır (5-7). Ulusal Kanser Enstitüsü Gözlem, Epidemiyoloji ve Sonuç Veritabanı'na göre 2008'den 2012 yılına kadar karaciğer kanseri insidansı AB'de yılda %3,1 artış göstermiştir (6).

HSK'nın insidansı coğrafi bölgelere göre değişir (2). HSK'nın sıklığı aynı ülkede farklı ırksal ve etnik gruplarda değişebildiği gibi aynı ülkenin farklı bölgelerinde de değişik oranlarda görülebilir (1,3). Bu farklılıklar muhtemelen hepatit virüslerine maruziyet oranlarının değişkenliği ve çevresel etkenlerin farklılığı sebebiyle ortaya çıkmaktadır. Örneğin HSK'nın sık görüldüğü bölgelerde hepatit B virüs taşıyıcılığı da sık görülmektedir. HSK açısından yüksek insidanslı bölgeler içerisinde (yılda 100.000'de 15 vakadan fazla) Güney Afrika, Çin Cumhuriyeti, Hong Kong ve Tayvan sayılabilir (1). Görülme sıklığı Afrika'nın bazı bölgelerinde 100.000'de 24,2 iken Doğu Asya'da 100.000'de 35,5'tir (8). Orta insidanslı bölgeler içerisinde Batı ve Doğu Avrupa, Tayland, Endonezya gibi ülkeler yer alır. Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa'nın çoğu yeri, Avustralya ve Orta Doğu'nun bazı bölgelerinde ise HSK yılda 100.000'de 3'ten az görülür bu nedenle bu bölgelere düşük insidanslı bölgeler denir (1).



Dünyanın her yerinde HSK erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (2). Yüksek insidanslı bölgelerde bu eşitsizlik daha da belirgindir, bu bölgelerde HSK erkeklerde 2,1-5,7 kat daha fazla görülür. (Ortalama 3,7:1). Orta insidanslı bölgelerde erkek-kadın oranı 2,4:1'e düşmekle birlikte düşük insidanslı bölgelerde ise bu oran daha da azdır (2). Cinsiyetler arasındaki bu farkın sebebi tam olarak anlaşılamamış olsa da muhtemel sebepler arasında hepatit taşıyıcılık oranlarındaki ve çevresel toksinlere maruziyetteki farklılıklar, androjenlerin trofik etkisi ve/veya östrojenin IL-6'yı inhibe etmesi sebebiyle yarattığı koruyucu etki sayılabilir (9).

HSK çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı veya sirozu olan hastalarda görülür. Nitekim, uzun süredir karaciğer hastalığı olan yaşlı hastalarda HSK gelişme riski daha yüksektir. Gerek Asya gerekse Batı Avrupa'da yapılmış olan geniş prospektif çalışmalar HSK'nın sıklıkla ortalama 50-60 yaş arasında prezente olduğunu göstermiştir (10-12).

HSK gelişimi için en önemli risk faktörleri arasında kronik viral hepatit B ve C, herediter hemokromatoz ve herhangi bir sebepten ötürü gelişmiş siroz sayılabilir (13). Bu hastalıkları taşıyan kişilerin HSK açısından izlenmesi gerekir. ABD'de büyük bir referans merkezin verilerine göre en sık görülen risk faktörleri HCV enfeksiyonu, alkol kullanımı ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (14). Buna rağmen HSK, bilinen risk faktörü olmayan hastalarda da görülebilir (15).

## **2. Kronik Viral Hepatit B ve HSK İlişkisi**

Kronik viral hepatit B ve HSK arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (10,12). HSK, kronik viral hepatit B'li hastalarda siroz olmadan bile gelişebilse de HSK gelişmiş hepatit B'li hastaların %70-90'ında siroz mevcuttur (16). Aralarındaki bu kuvvetli ilişki sebebiyle kronik viral hepatit B'li tüm hastalar HSK açısından izlenmelidir.

Kronik viral hepatit B'li hastalarda HSK gelişimi açısından önemli risk faktörleri arasında siroz dışında viral yük, Hepatit B e antijeni (HBeAg) varlığı ve hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) varlığı sayılabilir.

## **2.1. Viral Yük**

HSK riski serum HBV DNA düzeyleri yüksek olan hastalarda düşük (<10.000 kopya/mL) olanlara oranla çok daha fazladır (17-20). Tayvan'da yapılmış olan HBsAg pozitif anti HCV negatif 3653 hastayı kapsayan toplum temelli bir kohort çalışmada viral yük ile HSK gelişimi arasındaki ilişki gösterilmiştir (17). HBV DNA düzeyi <300 kopya/mL olanlarda HSK insidansı yılda 100.000'de 108 olarak saptanırken (kümülatif insidans %1,3) HBV DNA düzeyi >1 milyon kopya/mL olanlarda HSK insidansı yılda 100.000'de 1152 kişi olarak saptanmıştır (kümülatif insidans %14,9). Cinsiyet, sigara kullanımı, alkol tüketimi, HBeAg pozitifliği, yüksek ALT düzeyi ve siroz zemini olması gibi HSK açısından risk oluşturan diğer faktörler dışlandığında HBV DNA düzeyi, HSK gelişimi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Günümüzde, yüksek HBV DNA titresini bulunan hastalarda yüksek ALT gibi aktif inflamasyon bulgularının varlığında hastaların HSK açısından yakın izlemi önerilmektedir.

## **2.2. Aktif Viral Replikasyon**

Aktif viral replikasyonu gösteren HBeAg pozitifliği de HSK gelişimi ile ilişkilidir (21-23). Bu konu ile ilgili en büyük çalışmalardan biri yine Tayvan'da yapılmıştır (23). Başvuru anında HBsAg ve HBeAg durumlarına bakılan 11,983 erkek hasta 10 yıl boyunca izlenmiştir. İzlem sırasında 111 adet hastada HSK gelişmiştir. HSK insidansı, HBsAg ve HBeAg pozitif olan hastalarda (yılda 100.000'de 1169 hasta) sadece HBsAg pozitif olanlara (yılda 100.000'de 324 hasta) ve hem HBsAg hem de HBeAg negatif olanlara göre (yılda 100.000'de 39 hasta) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Eşlik eden HCV pozitifliği, alkol kullanımı ve sigara kullanımı gibi diğer risk faktörleri dışlandığında HBeAg pozitifliği HSK gelişimi açısından bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur.

## **2.3. İnaktif Taşıyıcılık ve HBsAg Serokonversiyonu**

HBsAg pozitif olup HBeAg negatif (inaktif taşıyıcı) olanlarda da genel popülasyonla karşılaştırıldığında HSK riski artmış olarak bulunmuştur (16,20,23,24). Ek olarak HBsAg serokonversiyonu gelişmiş olan hastalarda HSK açısından artmış riskin devam ettiğini gösteren kanıtlar mevcuttur.

İnaktif taşıyıcılardaki risk artışı Tayvan'da yapılmış olan toplum temelli bir çalışmada gösterilmiştir (16). Çalışmaya dahil edilmiş olan 20.069 adet HBV'li hastadan HBV DNA<10.000 olan 1932'sinin HBsAg'si pozitif iken HBeAg'si negatif, anti-HCV negatif ve serum ALT düzeyleri normal saptanmıştır. Bu hastalar benzer özellikleri olan fakat HBsAg negatif olan hastalarla karşılaştırıldığında 13 yıllık izlemde HBsAg pozitif olanlarda negatif olanlara göre yıllık HSK insidansı daha yüksek bulunmuştur (sırasıyla %0,06, %0,02).

İyi bir prognozu olmasına rağmen HBsAg'nin negatifleşmesi durumu, siroz gelişim riskini önlemez (25,26). HBsAg serokonversiyonu olan hastalarda artmış HSK riski, 1271 Alaska yerlisini içeren bir çalışmada 20 yıllık gözlem sonrası kanıtlanmıştır. HBsAg negatif hale gelen hastalarda pozitif olan hastalara göre HSK insidansı daha az olmakla birlikte (sırasıyla yılda 100.000'de 37 ve 196 kişi) genel popülasyonla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur (27).

#### **2.4. Hepatit B Tedavisinin Etkisi**

Hepatit B tedavisinin, kronik viral hepatit B'li hastalarda HSK gelişimi riskini %50-60 azalttığı, yapılan çalışmalar ve bu çalışmaların metaanalizleri ile gösterilmiştir (28–30). Ne yazık ki tedavi verilmesi HSK riskini tamamen yok etmez ve nükleoz(t)id analoglarına rezistansı olan hastalarda tedavinin faydası gösterilememiştir.

#### **2.5. Cinsiyet ve HBV Genotipi**

Erkeklerde kadınlara göre artmış bir risk söz konusudur (20,31). Tayvan'da 23820 hasta ile yapılmış olan prospektif bir kohort çalışmada, yaşları 30 ile 65 arasında değişen HBV'li hastalarda, kadınlarda yaşam boyu kümülatif HSK gelişim riski %8 iken erkeklerde %27 olarak bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, HBV ve HCV enfeksiyonunu birlikte taşıyan hastalarda ise kadınlar ve erkekler arasında HSK gelişim riski açısından anlamlı fark bulunmamıştır (erkeklerde %38 kadınlarda %27).

HBV genotipleri coğrafi bölgelere göre değişiklik gösterir ve HSK gelişim riski genotipler arasında farklılık gösterir (32,33).

## **2.6. HCV veya HDV Koenfeksiyonu ve Diğer Risk Faktörleri**

Hepatit B ve C virüsü birlikte taşıyan kişilerde HSK gelişim riskinin sadece HBV ile enfekte kişilere göre daha yüksek olduğu yapılan çalışmalar ışığında söylenebilir (34,35).

Fattovich ve arkadaşlarının (36) İtalya'da yaptıkları 200 kronik viral hepatit B'li hastayı kapsayan retrospektif bir çalışmada HDV koenfeksiyonunun HSK gelişim riskini 3 kat, mortaliteyi ise 2 kat artırdığı gösterilmiştir.

HSK gelişimi ile ilgili diğer risk faktörleri arasında yaş, kronik alkol tüketimi, sigara kullanımı, yüksek serum ALT seviyesi, kor ve prekor mutant virüs varlığı ve HSK aile hikayesi sayılabilir (18,37–39). Ek olarak Çin'de yapılmış olan bir çalışmada erkeklerde A ve B kan grubu olanların O kan grubu olan kişilere kıyasla daha yüksek risk altında olduğunu, kadınlarda ise B ve AB kan grubu olanlarda riskin daha düşük olduğunu göstermiştir (40).

Kronik viral hepatit, bazı coğrafi bölgelerde ve bazı ırklarda daha benign seyredebilir. Örneğin Grönland İnuitleri'nde kronik virak hepatit B'li hastalarda HSK gelişim insidansının diğer coğrafi bölgelerde yaşayan insanlara göre daha düşük olduğu gösterilmiştir (41). Bu durumun sebepleri arasında HBV genotipi, enfeksiyonun bulaşma dönemi (adölesan çağ), genç yaş ve genetik özelliklerin HBV enfeksiyonuna karşı olan immünolojik yanıtı olan etkisi sayılabilir.

## **3. Kronik Viral Hepatit C ve HSK İlişkisi**

Kronik viral hepatit C, ABD'de HSK vakalarının üçte birini oluşturur (13). Kronik viral hepatit C ile HSK arasındaki kuvvetli ilişki yapılan bilimsel çalışmalarla gösterilmiş olmasına karşılık bu hastalarda HSK gelişim mekanizmaları günümüzde halen daha tam olarak aydınlatılamamıştır (42). Mahale ve arkadaşlarının (43) yaptığı, 2017 yılında yayınlanan bir çalışmada HCV'li hastalarda HSK'nın daha çok ileri evre hepatik sirozlu hastalarda geliştiği görülmüştür. Yine ABD'de yapılan bir başka çalışmada ise HSK sebebiyle rezeksiyon yapılan HCV'li hastaların yaklaşık %10'unda erken evre fibrozis olduğu bildirilmiştir (44). Tayvan'da yaşları 30 ile 65 arasında değişen

23.820 adet HCV'li hastayı kapsayan prospektif bir kohort çalışmada yaşam boyu HSK insidansı erkeklerde %24 iken kadınlarda %17 olarak bulunmuştur (31). Kadın ve erkek hastalar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada hem HBsAg hem HCV pozitif olan hastalarda ise bu oran erkeklerde %38 kadınlarda %27 olarak bulunmuştur. Ek olarak virak yükü yüksek olan hastalarda risk daha yüksek bulunmuştur.

HSK'nın gelişimi için genel kanı, hepatit C virüsün indüklediği kronik inflamatuvar yanıtla ilgili olarak hücresel döngünün hızlı olduğu bölgelerde geliştiği yönündedir. Bu konudaki teorilerden biri, HCV ile enfekte hepatositlerin salgıladıkları sitokinler ve mikroçevre arasında oluşan bir dengesizlik sonucu aşırı sitokin salgılanması ve bunun sonucunda aşırı hücresel çoğalma olması, bu sürecin de siroz, displastik nodüller ve HCC gelişimi ile sonuçlanmasıdır (45). HCV ilişkili HSK'nın inflamasyonun derecesi ile korelasyon göstermesi de bu hipotezi destekleyerek HSK gelişiminin spesifik bir onkogenin aktivasyonundan çok inflamasyonla ilişkili olabileceğinin düşündürmektedir (46,47). Aksine, HBV'li hastalarda kronik inflamasyon ile HSK arasında böyle bir ilişki gösterilememiştir ve bu hastalarda hepatit B virüs tarafınca indüklenen spesifik onkogenlerin rol aldığı düşünülmektedir.

Başarılı bir HCV tedavisinin HSK riskini azalttığı fakat tamamen ortadan kaldıramadığı gösterilmiştir. Yapılan bir metaanalizde kalıcı viral yanıt gelişmiş olan hastalarda gelişmeyenlere göre riskin daha düşük olduğu (rölatif risk 0,24, %95 CI 0,18-0,31) ortaya konmuştur (48). Bu çalışmada en yüksek risk tedavi öncesi sirozu olan hastalarda tespit edilmiştir.

#### **4. Kronik Hepatit ve Siroz**

Kronik karaciğer hastalığı olan tüm hastalar, HSK açısından artmış bir risk altındadırlar. HSK tanısı konulmuş olan hastaların da birçoğunda (%20-56) hali hazırda siroz mevcuttur (49,50). Kompanse sirozu olan hastalarda yıllık HSK insidansı %1-8 iken kronik hepatitlilerde bu oran yıllık %1'dir (Tablo-1). Kronik hepatitli hastalardan serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeyleri yüksek olanlarda normal olanlara (<20 mcg/L) kıyasla HSK riski daha yüksektir (11,12).

**Tablo-1:** Etiyolojiye göre HSK insidansları ve izlem önerilen gruplar

Popülasyon	Takibin maliyet etkin olduğu düşünülen yıllık insidans (%)	HSK insidansı
<b><i>İzlem önerilir</i></b>		
<b>&gt;40 yaş erkek hepatit B taşıyıcı (Asya kökenli)</b>	0.2	Yıllık %0,4-0,6
<b>&gt;50 yaş kadın hepatit B taşıyıcı (Asya kökenli)</b>	0.2	Yıllık %0,3-0,6
<b>Ailesinde HSK öyküsü olan hepatit B taşıyıcı</b>	0.2	Aile öyküsü olmayana göre artmış yıllık insidans
<b>Siyah ırk, hepatit B taşıyıcı (Afro-Amerikan)</b>	0.2	HSK genç yaşlarda görülür.
<b>Sirotik hepatit B taşıyıcı</b>	0.2-1.5	Yıllık %3-8
<b>Sirotik Hepatit C</b>	1.5	Yıllık %3-5
<b>Stage 4 primer biliyer kolanjit</b>	1.5	Yıllık %3-5
<b>Genetik hemokromatoz ve siroz</b>	1.5	Bilinmiyor, fakat muhtemelen >yıllık %1,5
<b>Alfa-1 antitripsin eksikliği ve siroz</b>	1.5	Bilinmiyor, fakat muhtemelen >yıllık %1,5
<b>Diğer siroz sebepleri</b>	1.5	Bilinmiyor
<b><i>İzlem gerekliliği belli değil</i></b>		
<b>Kadınlarda &lt;50, erkeklerde &lt;40 yaş hepatit B taşıyıcı</b>	0.2	<yıllık %0,2
<b>Hepatit C ve stage 3 fibrozis</b>	1.5	<yıllık %1,5
<b>Non-sirotik NAFLD</b>	1.5	<yıllık %1,5

NAFLD: nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Kronik hepatitli hastalar arasında en yüksek riski taşıyan hastalar hepatit B, C ve herediter hemokromatozlu (HH) hastalardır.

## 5. Etyolojide Suçlanan Diğer Faktörler

### 5.1. Aflatoksin

Aflatoksin; genellikle mısır, soya fasülyesi ve yer fıstığını kontamine eden bir tür mikotoksindir. Diyetle fazla miktarlarda aflatoksin alımı HSK ile ilişkilidir. Örneğin Tayvan'a bağlı Penghu Adaları'nda HSK'ya bağlı mortalite diğer bölgelere göre derecede yüksektir. Bu bölgede yapılan bir çalışmada (51) 20 adet HSK'lı hasta 86 adet benzer yaşta kontrol grubuyla eşleştirilerek incelendiğinde ELISA yöntemi ile tespit edilen aflatoksin B1- albümin bağı HSK'lı hastalarda daha yüksek oranda bulundu (hasta grupta %65, kontrol grubunda %37, tahmini rölatif risk 5,5). Çalışmadaki hastaların %94'ü hepatit B taşıyıcısıdır. Çalışma sonucunda bölgedeki HSK görülme sıklığının yüksek oranda hepatit B taşıyıcılığı yanında aflatoksin maruziyeti ile de alakalı olabileceği gösterilmiştir. Şanghay'dan yapılan bir başka çalışmada ise HBV pozitif hastalardan aflatoksine de maruz kalanlarda HSK gelişim insidansı normal popülasyona göre 59,4 kat artmış olarak bulunmuştur (52).

### 5.2. Diğer Etyolojik Faktörler

Çevresel etkenlerden kontamine içme suyu kullanımı ve sigara kullanımının da HSK riskini artırdığı gösterilmiştir (53–55). Alkol kullanımının HSK ile ilişkisi de birçok çalışmada gösterilmiştir fakat eşik değer ve maruziyet süresi hakkındaki bilimsel veriler net değildir. Etil alkol ile HSK arasındaki ilişki direk toksik etkiye bağlı olabileceği gibi alkolün siroz yapıcı etkisi dolayısıyla da gelişebilir. Alkol kullanımı ile diyabet ve obezitenin birlikte bulunmasının HSK riskini daha da artırdığı gösterilmiştir (56,57). Donato ve arkadaşlarının (58) yaptığı bir çalışmada HBV veya HCV ile enfekte kişilerde günde 60 gr'dan fazla alkol tüketiminin HSK riskini ek olarak 2 kat daha artırdığı bulunmuştur.

Hereditör hemokromatoz, alfa-1 antitripsin eksikliği ve akut intermitten porfiri gibi hereditör bazı hastalıkların da HSK riskini artırdıkları bilinmektedir (59–61).

### 5.3. Diyabet ve HSK ilişkisi

Diyabetin de HSK ile ilişkisi birçok çalışma ve meta-analizle ispatlanmıştır (62–66). 14 prospektif epidemiyolojik çalışmayı içeren bir meta-

analizde risk artışı 1,9 kat olarak bulunmuştur (66). Aynı zamanda Welzel ve ark.'nın (67) yaptığı bir çalışmada metabolik sendromun da (aşağıdakilerden üçünün varlığı ile tanımlanan: artmış bel çevresi veya santral obezite, dislipidemi, hipertansiyon ve artmış açlık glukozu) HSK açısından risk artışına yol açtığı görülmüştür (odd oranı 2,1).

Diyabet ve HSK ile ilgili yapılmış en büyük çalışmalardan biri Lai ve ark.'nın (68) yaptığı 19,349 adet yeni tanı diyabetli ve 77.396 adet diyabetik olmayan hastayı kapsayan toplum tabanlı bir kohort çalışmadır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre HSK insidansı diyabetiklerde diyabetik olmayanlara göre artmıştır (yılda 10.000'de 21'e karşılık 10,4 kişi. HR 1,7 [%95 CI 1,5-2,0]). Tedavide metformin veya tiazolidinedionların kullanılmasının da HSK riskini düşürdüğü gösterilmiştir (HR sırasıyla 0,49 ile 0,56).

## **6. HSK'dan Koruyucu Faktörler ve Kronik Hepatitli Hastalarda İzlem**

Statin kullanımının HSK riskini azalttığı yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir (69). 10 adet çalışmanın ve 1,6 milyon hastanın incelendiği bir meta-analizde statin alanlarda HSK riski almayanlara göre %37 daha düşük çıkmıştır (odd oranı 0,63. %95 CI 0,52-0,76) (70). Bu etkinin özellikle HSK açısından yüksek riskli bölgede yaşayan Doğu Asya'lı erkeklerde daha belirgin olduğu gözlemlenmiştir. Kronik HBV'ye bağlı HSK insidansının nispeten daha düşük olduğu ABD ve Avrupa'dan yapılan çalışmalarda bu etki daha azdır.

Beyaz et, balık, omega-3 yağ asitleri ve sebze tüketiminin HSK riskini azalttığı yapılan bir meta-analizle ortaya konulmuştur (71). Hem kendisinde veya ailesinde HSK öyküsü olan hem de olmayan hastalarda günlük beslenmesine ek olarak E vitamini desteği alımının karaciğer kanseri riskini azalttığı düşünülmektedir (72).

Çeşitli gözlemsel çalışmalar kahve tüketiminin HSK açısından bir koruyucu faktör olduğunu düşündürmektedir. Yapılan bir meta-analizde (73) günde 2 fincan veya daha fazla kahve tüketiminin karaciğer kanseri gelişiminde %43 azalma sağladığı gösterilmiştir (%95 CI 0,49-0,67). Kahvenin yararı hem karaciğer kanseri olan hem de olmayanlarda gösterilmiştir. Kahvenin içerisinde yüksek oranda bulunan antioksidanların bu etkiyi yaratmış



olabileceği düşünülmektedir. Kahve ve kafeinin aminotransferaz düzeylerini ve siroz riskini de düşürdüğü ispatlanmıştır (74).

American association for the study of liver diseases (AASLD)'nin 2005'te yayınlanan ve 2010'da güncellenen kılavuzlarına göre kronik viral hepatit B'li ve tüm sirozlu hastaların HSK açısından izlenmesi gerekmektedir (75). Bunun dışında kost-efektivite açısından net bilimsel verilerin azlığı sebebiyle tüm kılavuzlarda olmasa da HBV ve sirozun dışında kronik viral hepatit C ve evre 4 primer biliyer sirozlu hastaların da izlenmesi gereken hastalar olduğunu ifade eden kılavuzlar mevcuttur (76).

AASLD'ye göre hepatit B taşıyıcısı olanlardan izleme alınması gerekenler;

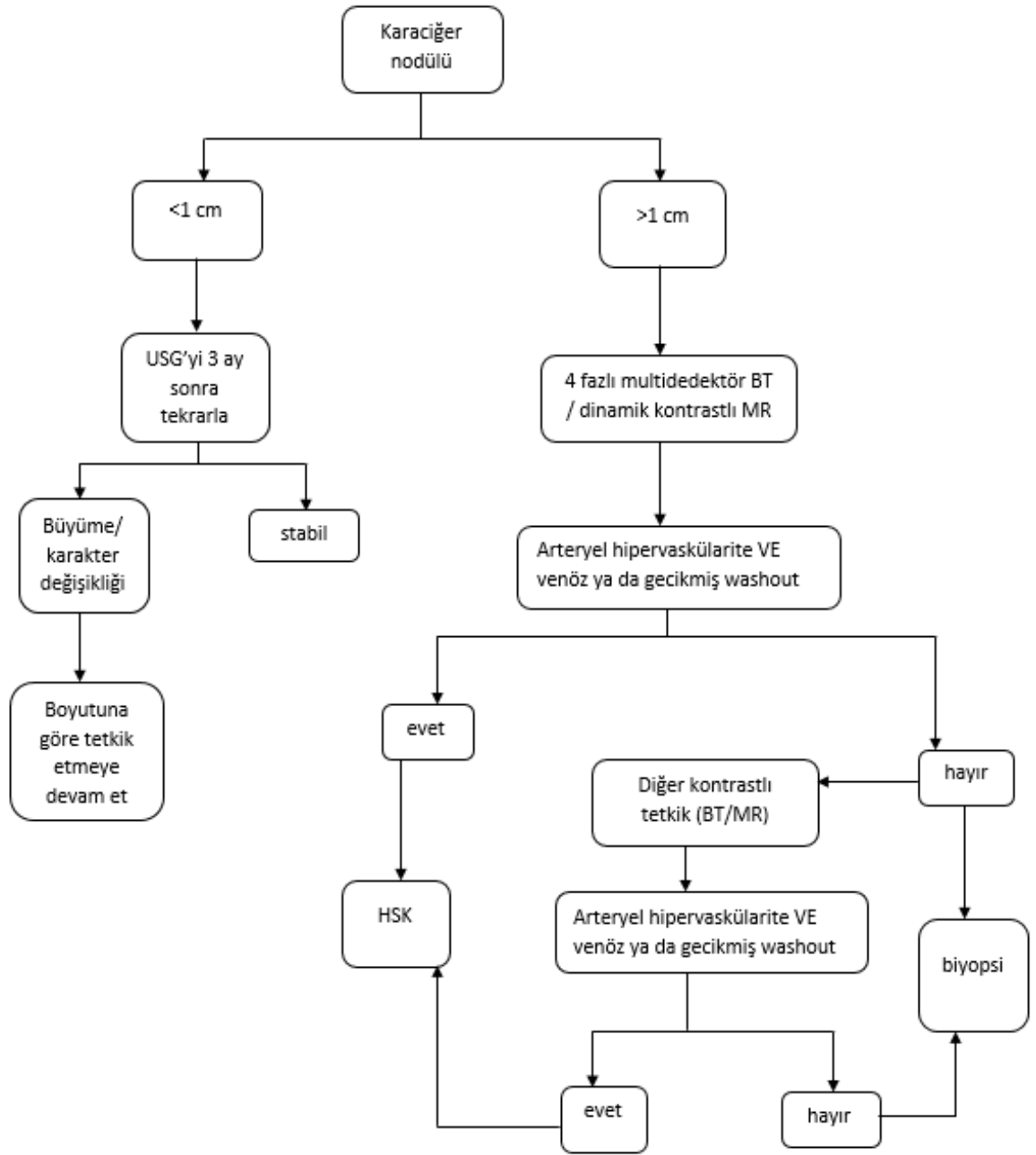
- 40 yaş üstü Asyalı erkek
- 50 yaş üstü Asyalı kadın
- Siroz gelişmiş olanlar
- Afrika ve Kuzey Amerikalı siyahlar (tanı anından itibaren)
- Ailesinde HSK öyküsü olanlar

Kafkas ırkından olan hastalarda viral yükü fazla olan ve aktif inflamasyonu (yükselmiş serum ALT düzeyleri) olan kişilerde birkaç yıl içerisinde HSK gelişme riski mevcuttur fakat riskin tam olarak kaç yaşında başladığı kesin değildir (75). Bu konudaki genel kabul kadınlarda 50 erkeklerde 40 yaş üstü izleme almaktır. Afrikalılarda diğer popülasyonlara göre daha genç yaşlarda HSK geliştiğinden bu hastalar hepatit B taşıyıcılığı tanısı konulduğu anından itibaren izlenmelidirler.

Hepatit B ve C ile karşılaşmış tedavi ile veya spontan bağışıklık geliştirmiş hastalarda HSK riski belirgin olarak düşmesine rağmen tamamen ortadan kaybolmadığından bu hastaların izlenmesi önerilir. Alkolik sirozlu hastalarda HSK gelişim riski bölgelere göre değişiklik gösterir. Bu nedenle izlem planlarının coğrafi bölgeye göre yapılması daha uygun olacaktır. HIV ile koenfekte viral hepatit B veya C'li hastalarda HSK riski artmıştır ve geliştiği takdirde daha saldırgan seyrederek. Bu nedenle bu hastaların da izlenmesi önerilir fakat izlem başlangıç yaşı net değildir.

Kronik inaktif hepatiti olan (serum ALT düzeyleri normal ve HBV DNA düzeyleri <2000 IU/mL olanlar) ve sirozu olmayan hastalarda HSK riski çok düşüktür. Bu sebeple kılavuzlarda bu hastalara HSK açısından izlem önerilmez.

Kılavuz HSK için 6 ayda bir ultrason ile izlem önermektedir. Ultrasonun HSK tespiti için sensitivitesi %94 olmakla birlikte erken evre HSK'da %63'tür (77). 6 aylık izlem süresi ise HSK'nın gelişim süresi ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda ortaya atılmıştır (78,79). Sensitivite ve spesifitesinin düşük olması sebebiyle USG olmadan AFP'nin tek başına izlemde kullanılması önerilmemektedir (80). Yine bilgisayarlı tomografi (BT) yüksek yanlış pozitif sonuçlar vermesi, radyasyon maruziyeti ve kost efektif olmaması sebebiyle izlemde önerilmez (81).



**Şekil-1:** Ultrasonla tespit edilen karaciğer nodüllerine yaklaşım

USG ile takipte yaklaşım, saptanan nodülün boyutuna göre yapılır (Şekil-1). 1 cm'den küçük nodüller genelde HSK değildirler ve bu nodüllerin yakın aralıklarla (3 ayda bir) USG ile takip edilmesi ve boyutunda büyüme olmaması halinde takibe 1 yıl devam edilmesi önerilir. 1 cm'den büyük nodüllerin dört fazlı bilgisayarlı tomografi (BT) veya dinamik kontrastlı manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile incelenmesi önerilir. HSK'nın görünümü bu

radyolojik görüntüleme yöntemlerinde tipiktir (arteryel hipervaskülarite ve venöz fazda kontrast yıkanması). Görüntü tipik değilse ilk olarak MR çekildiyse BT, BT çekildiyse MR önerilir. Tipik görünüm saptanırsa tanır konur, saptanamazsa biyopsi yapılır. Unutulmaması gereken biyopsinin negatif olması HSK'yı ekarte ettirmez, 3-6 ayda bir USG takibine devam edilmesi gerekir. Takipte kitlede büyüme veya karakter değişikliği gelişirse tekrar biyopsi önerilir.

## **7. HSK Evrelemesi ve Prognostik Faktörler**

HSK prognozunu öngörmek için çeşitli sistemler geliştirilmiştir fakat hiçbirisi evrensel olarak kabul edilmemiştir (82–84). Bu sistemlerin çoğu, hastalığın seyrinde önemli olduğu kabul edilen altta yatan hastalık, tümör çapı, tümör yayılımı ve metastaz varlığı parametrelerini içermektedir. En sık kullanılan üç sistem Tümör, Nod ve Metastaz (TNM) sistemi, Okuda ve Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ve Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skorlamasıdır.

TNM evrelemesi HSK için 2002'de oluşturulmuş ve 2010'da revize edilmiştir (85). Sistem genel olarak prognozda en çok etkili olan tümör sayısı, vasküler invazyonun varlığı ve yayılımını içerir. 2010 TNM evreleme sisteminden sonra evrelere göre 5 yıllık sağkalımlar aşağıdaki gibidir:

- Stage I -- %55
- Stage II -- %37
- Stage III -- %16

TNM evrelemesinin günümüzde en güncel hali ise 2017 revizyonudur. (Tablo-2) (86). Tümörleri boyut ve mikrovasküler invazyonlarına göre sınıflamanın (TNM 2017) prognostik olarak iyi bir belirteç olduğu ameliyat edilen hastaların incelenmesi sonucunda gösterilmiştir (87). Bunun dışında fibrozis skoru, AFP düzeyi, siroz bulunup bulunmaması ve Model for End Stage Liver Disease (MELD) skoru prognostik faktör olarak kullanılabilir (86). Ciddi karaciğer hastalığı bulunan hastalarda ise prognozu belirleyen karaciğerin fonksiyon kapasitesidir.

**Tablo-2: TNM evrelemesi 2017 revizyonu**

**TÜMÖR (T)**

<b>TX</b>	Primer tümör değerlendirilemiyor
<b>T0</b>	Primer tümör yok
<b>T1</b>	Soliter tümör, vasküler invazyon yok
<b>T2</b>	Soliter tümör, vasküler invazyon var veya 5 cm'den küçük multipl tümörler
<b>T3A</b>	5 cm'den büyük multipl tümörler
<b>T3B</b>	Portal veya hepatik ven invazyonu gösteren herhangi boyutta ve sayıda tümör
<b>T4</b>	Safra kesesi dışındaki komşu organ tutulumu gösteren veya visseral peritonu perforan eden tümör(ler)

**REJYONEL LENF NODLARI (N)**

<b>NX</b>	Rejyonel lenf nodları değerlendirilemiyor
<b>N0</b>	Rejyonel lenf nodu metastazı yok
<b>N1</b>	Rejyonel lenf nodu metastazı var

**METASTAZ (M)**

<b>M0</b>	Uzak metastaz yok
<b>M1</b>	Uzak metastaz var

**FİBROZİS SKORU (F)\***

<b>F0</b>	Fibrozis skoru 0-4 arasında (fibrozis yok'tan orta fibroze kadar)
<b>F1</b>	Fibrozis skoru 5-6 (ciddi fibrozis ve siroz)

**ANATOMİK EVRELEME/PROGNOZ GRUPLARI**

<b>STAGE I</b>	T1	N0	M0
<b>STAGE II</b>	T2	N0	M0
<b>STAGE IIIA</b>	T3a	N0	M0
<b>STAGE IIIB</b>	T3b	N0	M0
<b>STAGE IIIC</b>	T4	N0	M0
<b>STAGE IVA</b>	Herhangi T	N1	M0
<b>STAGE IVB</b>	Herhangi T	Herhangi N	M1

Not: cTNM klinik klasifikasyonu, pTNM ise patolojik klasifikasyonu gösterir.

\* Fibrozis skoru Ishak tarafınca tanımlanmış olup genel sağkalım üzerine prognostik değeri olduğundan dolayı tabloya eklenmiştir. Fibrozis skorlama sisteminde 0-6 arasında ölçüleme yapılır.

*AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) Yayınevi Springer New York, Inc.*

Graphic 63333 Version 10.0

Prognozu belirlemede kullanılan diğer sistemler arasında Okuda (tümör çapı, asit, albümin ve bilirubin düzeylerini içerir), CLIP (makroskopik tümör morfolojisi, serum AFP düzeyleri ve portal ven trombozu varlığı/yokluğunu içerir), BCLC (primer lezyonun yaygınlığı, performans durumu, konstitüsyonel

semptom varlığı, vasküler invazyon ve ekstrahepatik yayılım ve Okuda evresini içerir) ve ALBI (albümin ve bilirubin seviyelerini içerir) sayılabilir.

## **8. Hepatoselüler Karsinomda Klinik, Laboratuvar Bulguları ve Tanı**

Patognomonik semptomlarının olmaması sebebiyle çoğu HSK vakası ileri evrede tanı alır. Bu sebeple birçok hasta tanı anında tedavi edilemez durumdadır. Tanı sonrası ortalama yaşam ömrü 6-20 aydır (88). Hastalarda genelde kronik karaciğer hastalığı bulguları dışında semptom gözlenmez. Tümörüm hepatik ve/veya portal vene invazyonuna bağlı trombüs, asit, ensefalopati ve varis kanama görülebilir. Bazı hastalarda üst karın bölgesinde ağrı, ele gelen kitle ve erken doyma gibi semptomlar gelişebilir. Tüm bu bulgular ne yazık ki ileri evre tümörü işaret eder. Daha seyrek olarak tıkaçıcı sarılık, diyare, metastazlara bağlı dispne ve kemik ağrısı, nadir fakat mortal bir komplikasyon olan tümör rüptürüne bağlı akut intraabdominal kanama, ateş, paraneoplastik sendromlar ve çok nadir olarak piyojenik karaciğer apsesi görülebilir.

Laboratuvar bulguları non-spesifiktir. Hastaların birçoğunda siroz olduğundan trombositopeni, hipoalbüminemi, hiperbilirubinemi ve hipotrombinemi görülebilir. Anemi, diüretik kullanımı ve yetersiz sıvı alımına bağlı sıvı-elektrolit imbalansı eşlik edebilir. Serum transaminaz, alkalin fosfataz (ALP) ve gama-glutamil transferaz (GGT) düzeyleri de çoğunlukla anormal olarak saptanır.

Paraneoplastik sendrom olarak tümörün artmış metabolik döngüsü sebebiyle hipoglisemi, eritropoetin artışına bağlı eritrositoz, kemik metastazlarına bağlı hiperkalsemi, diyare, dermatomyozit, seboreik keratit gibi cilt bulguları gözlenebilir. Bu bulgulardan eritrositoz dışındakilerin tümü kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (89).

İleri evre hastalarda daha sık olmakla birlikte genel olarak vakaların %5-15'inde tanı anında ekstrahepatik metastaz görülür (90). En sık ekstrahepatik metastaz yerleri sırasıyla akciğer, intraabdominal lenf nodları, kemik, adrenal gland ve diğer organlardır. Beyin metastazı nadir görülür (%0,2-2) (91).

Günümüzde HSK izleminde kabul gören kılavuzlardan biri olan AASLD kılavuzunda göre (75), kronik viral hepatit B ve/veya siroz olduğu bilinen hastaların belirli aralıklarla (genel kabul 6 ayda bir USG ile) HSK açısından izlenmeleri gerekmektedir. European Association for the Study of Liver (EASL) tarafınca yayınlanmış benzer bir kılavuz daha mevcuttur (92). 1 cm'den küçük lezyonlar genelde MR ile değerlendirilebilir. Daha büyük lezyonlarda BT veya MR tercih edilebilir. HSK açısından yüksek riskli bir hastada lezyon radyolojik olarak da HSK ile uyumlu ise biyopsi gerekli değildir. HSK lezyonlarının hem MR hem de BT'deki tipik görüntüleme özellikleri arteriyel fazda hipervasküler olup kontrastlanmaları, portal veya geç fazda kontrast yıkanması göstermeleridir. Yine MR'da T2 sekansa artmış sinyal yoğunluğu portal ven invazyonunu gösterir, AFP de diyagnostik derecede yüksekse ( $\geq 500$  mcg/L) bu bulgularla HSK tanısı konulabilir.

AFP normalde gestasyon süresince fetal karaciğer ve yolk sak'tan salgılanan bir glikoproteindir ve HSK'da da sıklıkla yükselir fakat kitle sayısı, büyüklüğü ve prognoz ile korole değildir. HSK dışında gonadal tümörlerde, mide kanserinde, akut veya kronik viral hepatitlerde de yükselebilir (93,94). Unutulmamalıdır ki her HSK'lı hastada AFP yüksek bulunmayabilir ve küçük tümörlerin %40'ında AFP düzeyleri normaldir (95). Yapılan değişik çalışmalarda AFP'nin sensitivitesi %41-65 arasında, spesifitesi ise %80-94 arasında bulunmuştur (96). Yine çalışma sonuçlarına göre AFP için cutoff değer olarak 20 mcg/L alınmıştır.

Yapılan bir meta-analizde ultrasonun HSK'yı saptamada sensitivitesinin %78, spesifitesinin ise %89 olduğu gösterilmiştir (97). Sensitivite AFP ile birlikte kullanıldığında artar. Ultrasonda görülen bir anormalliği verifiye etme amaçlı BT veya MR kullanılabilir. Yapılan geniş bir meta-analizde BT'nin sensitivitesi %83, spesifitesi %91 olarak bulunmuştur (97). Helikal BT teknolojisi sayesinde 3 mm kadar küçük lezyonlar bile arteriyel fazda BT ile yakalanabilir. Kontrastsız BT'nin küçük lezyonları yakalamada sensitivitesi oldukça düşük olduğundan kontrast alamayacak hastalara USG veya MR önerilir. MR'ın BT'ye üstünlüğü nefrotoksik kontrast madde kullanmadan yüksek çözünürlüklü görüntüler elde edilmesidir. MR'ın sensitivitesi helikal BT

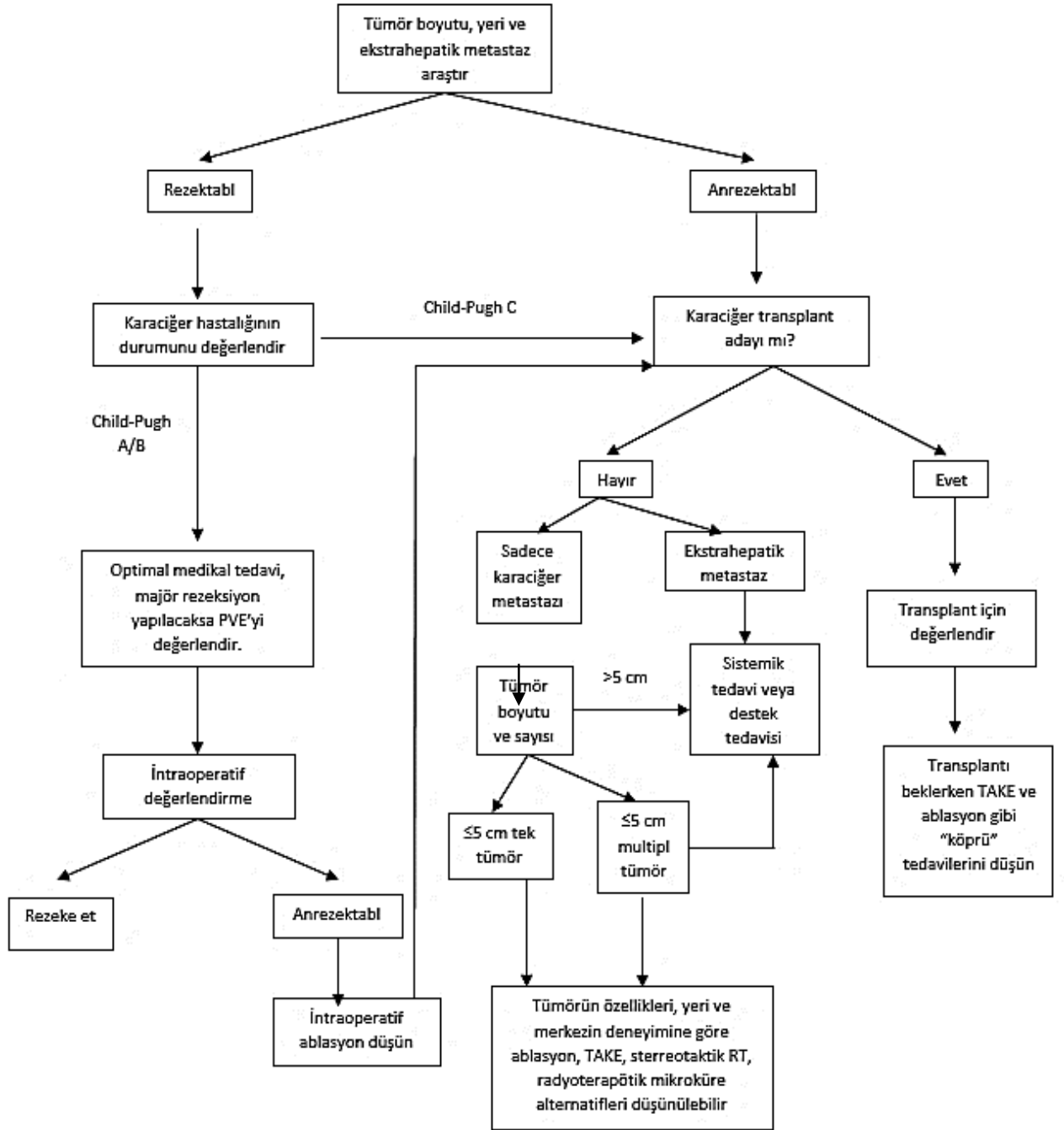
ile hemen hemen aynıdır (sensitivite %86 spesifite %89) (97,98). MR'da HSK T2'de hiperintens, T1'de hipointens görünür. MR'ın pahalı olması ve kaliteli görüntü elde etmek için gereken sürenin uzun olması sebebiyle BT en avantajlı teknik kabul edilmektedir. Pozitron emisyon tomografinin (PET) HSK lezyonunu saptamada sensitivitesi BT ve MR'a göre daha düşük olmakla beraber uzak metastazları saptamada bu yöntemlere göre daha başarılıdır. Yine de Ulusal Kanser Ağı (National Comprehensive Cancer Network- NCCN) HSK tanısı ve yeniden evrelemesinde PET kullanılmasını önermemektedir (99).

## **9. HSK Tedavisi**

HSK tedavisi asıl olarak cerrahidir fakat tümörün yaygın olması ve/veya altta yatan karaciğer hastalığının derecesi sebebiyle cerrahi rezeksiyon her hastada mümkün olmaz. Tedavide kullandığımız diğer yöntemler;

- Karaciğer transplantasyonu
- Radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon
- Perkütan etanol veya asetik asit ablasyonu
- Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE)
- Radyoembolizasyon
- Kriyoablasyon
- Radyoterapi ve stereotaktik radyoterapi
- Sistemik kemoterapi ve hedefe yönelik moleküler tedaviler

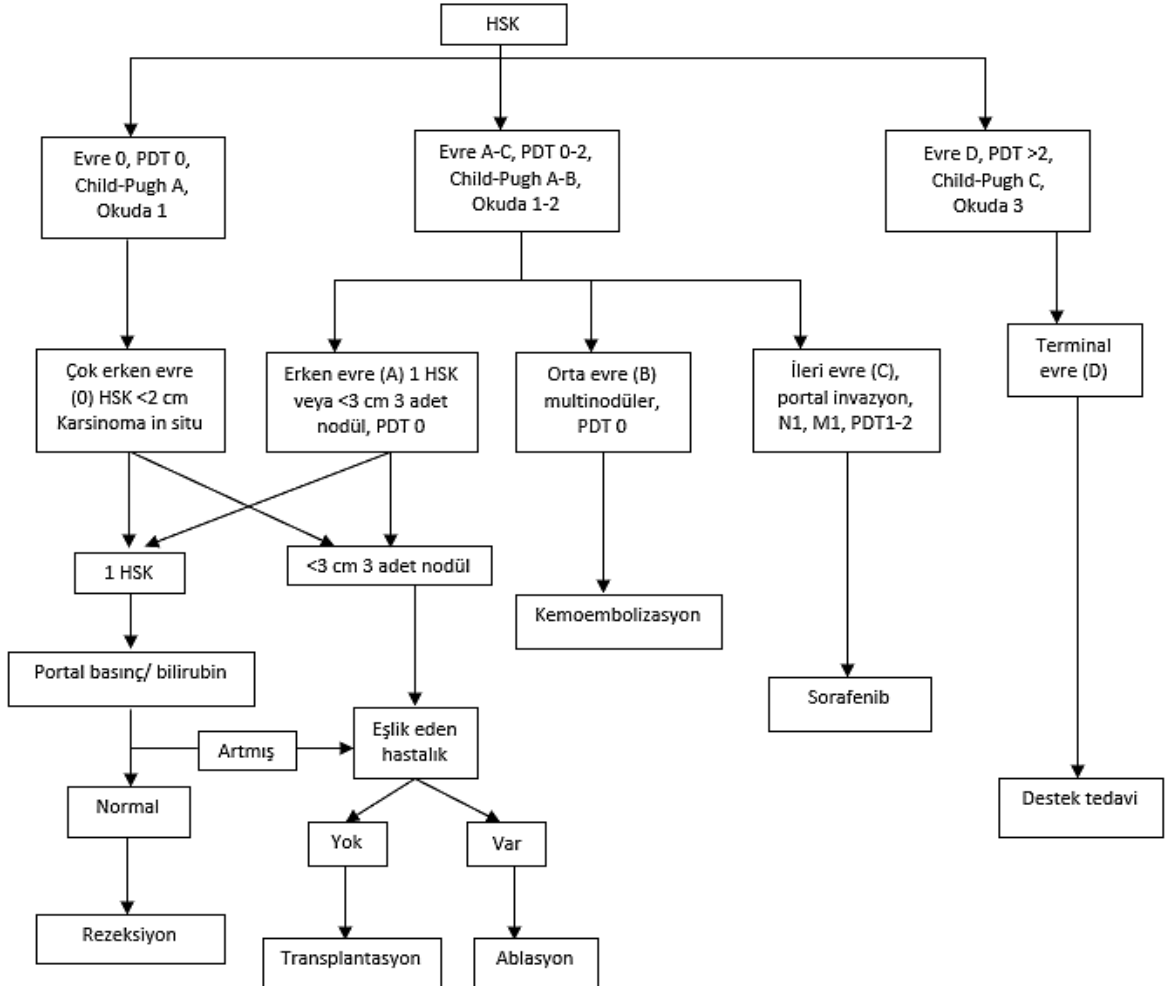




PVE: portal ven embolizasyonu, TAKE: transarteriyel kemoembolizasyon. Karaciğer nakil adayı olmayanlarda ablasyon, TAKE gibi işlemler sonrası tekrar değerlendirme yapılabilir. Sistemik tedavi klinik çalışma aşamasındaki ilaçlar veya sorafenib olabilir.

**Şekil-2:** HSK tedavi algoritması

HSK tedavisinde algoritmalar oluşturmak yeni tedavi yöntemlerinin hızla gelişmesi ve merkezlerin deneyimlerine göre tedavi yaklaşımlarının değişmesi sebebiyle kolay değildir. Tedavi seçiminde evrelemeyi kullanmak (tablo-2) evrelemenin cerrahi ile yapılabilmesi ve her hastada cerrahi uygulanamaması sebebiyle mantıklı değildir. Amerika dışında daha sık kullanılan yöntem, BCLC sınıflamasına göre tedavi planı yapılması yönündedir (Şekil-3). Fakat bu algoritma, karaciğer transplantasyonu kriterlerinin genel olarak kabul gören Milan kriterleri ( $\leq 5$ cm tek tümör veya  $\leq 3$ cm en fazla 3 tümör) ile örtüşmemesi, rezeksiyondan fayda görebilecek erken ve orta evre tümörlerde ve bunun yanında vasküler invazyon içermeyen büyük tümörlerde rezeksiyon önermemesi sebebiyle eleştirilmektedir (100,101).



PDT: performans durum testi (ECOG-WHO performans skalesi)

**Şekil-3:** Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) Evreleme Sistemi ve tedavi algoritması

## 9.1 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi için ideal hasta grubu karaciğer fonksiyonları iyi olan, tek kitlesi olan ve portal hipertansiyon ve vasküler invazyonu olmayan hasta grubudur. Bu hastaların uzun süreli relapssız sağkalımları %40 ve üstünde bulunmuştur, 5 yıllık sağkalımları ise %90'dır.

Vasküler invazyonu olmayan soliter tümörler boyuttan bağımsız olarak operasyon açısından değerlendirilmelidirler çünkü bu hastalarla ilgili yapılan çalışmalarda (102) sağkalım oranları benzer saptanmıştır. Bu nedenle 5 cm'den büyük tümörler her zaman anrezektabl değildir. TNM evrelemesine göre (Tablo-2) evre IIIB, IIIC, IVA, IVB hastalar inoperabl'dir. Bu hastalarda cerrahi, sadece özenle seçilmiş çok küçük bir hasta grubunda ve deneyimli bir merkezde düşünülebilir. Cerrahi rezeksiyon ancak Child-A hastalara uygulanabilir (Tablo-3).

**Tablo-3:** Child-Pugh Sınıflaması

PARAMETRE	PUANLAR		
	1	2	3
Asit	Yok	Hafif	Orta
Bilirubin	<2 mg/dL (<34.2 micromol/L)	2-3 mg/dL (34.2-51.3 micromol/L)	>3 mg/dL (>51.3 micromol/L)
Albümin	>3.5 g/dL (35 g/L)	2.8-3.5 g/dL (28-35 g/L)	<2.8 g/dL (<28 g/L)
Protrombin Zamanı veya (INR)	<4 <1,7	4-6 1,7-2,3	>6 >2,3
Ensefalopati	Yok	Grade 1-2	Grade 3-4

Total skor 5-6 ise Child-Pugh A, 7-9 ise Child-Pugh B, 10-15 ise Child-Pugh C kabul edilir. 1 ve 2 yıllık sağkalımları: Klas A %100 ve 85, Klas B %80 ve 60, Klas C %45 ve 35.

Majör rezeksiyon yapılması planlanan hastalarda karaciğer volüm ölçümleri yapılmalı ve portal ven embolizasyonu (PVE) düşünülmelidir. PVE özellikle sağ yerleşimli tümörlerde uygulanan, kalan karaciğer dokusunun hipertrofiye olması sonrası geniş eksizyonlara olanak sağlayan bir yöntemdir (103). PVE ile birlikte tamamlayıcı prosedür olarak preoperatif TAKE yapılmasının hem tümörün kan akımını azalttığı hem de arterioportal şantların embolize edilmesi sonucu PVE'nin etkinliğini artırdığı gösterilmiştir (104).

HSK'nın bir türü olan fibrolamellar HSK'da lenf nodu metastazı olsa bile cerrahi uygulanabilir, lenf nodu diseksiyonu da yapılır. Tüm HSK vakalarının %10'unda görülen, kendini akut karın ağrısı, hipotansiyon ve hematokrit düşmesi ile gösteren tümör rüptürü de girişimsel olarak embolizasyon yapılamazsa acil ameliyat endikasyonu olabilir.

Cerrahi rezeksiyon yapılması için hastanın karaciğer rezervinin iyi olması gerekir. HSK'lı hastaların ancak %-5-15'i rezeksiyon sonrası yeterli rezervi olan hasta grubunda yer alır (105). Genel kural olarak siroz komplikasyonları olan hastalar (varis kanaması, asit, belirgin portal hipertansiyon) cerrahiye uygun hastalar değildir.

Cerrahi rezeksiyonlar tümörün yerine göre anatomik veya non-anatomik olabilir. Anatomik rezeksiyon, karaciğerin Couinaud tarafınca tasvir edilmiş olan segmentlerine uygun şekilde yapılan rezeksiyona verilen isimdir. Yapılan bazı çalışmalarda anatomik rezeksiyon yapılan hastalarda genel ve hastaliksız sağkalımın non-anatomik rezeksiyon yapılanlara göre daha iyi olduğu gösterilmiştir (106). Nonanatomik rezeksiyon hastanın geride bırakılan karaciğer dokusunu korumak amaçlı tercih edilebilir.

## **9.2. Karaciğer Transplantasyonu**

Karaciğer transplantasyonu düşünülen hastalar tümörün yaygınlığına bağlı değil de altta yatan karaciğer hastalığının derecesi sebebiyle anrezektabl olan hastalardır, bu nedenle karaciğer transplantasyonu erken evre tümörü olan fakat ileri derecede karaciğer hastalığı olan hastalar için uygun bir yöntemdir. Karaciğer sirozu olan rezeksiyonu tolere edemeyecek hastalarda  $\leq 5$  cm tek kitle veya 3 cm'den küçük en fazla 3 kitlesi olan, majör damar invazyonu ve uzak metastazı olmayan hastalarda ortotopik karaciğer transplantasyonu (OKT) yapılması uygundur. Transplantasyon için bahsi geçen kriterler 1996 yılında yapılan bir çalışma sonrasında ortaya konan ve uluslararası olarak kabul görerek kullanımda olan Milan kriterleridir (107). Yapılan çalışmalarda OKT yapılan HSK'lı olan ve olmayan hastalarda survival süresi benzer bulunmuştur (108,109).

Hastalar nakil için sıraya alınırken MELD skorlarına bakılır. Karaciğer nakil sırasında MELD skoru en yüksek olan, acil nakil yapılmadığı takdirde

yaşam beklentisi olmayan kişilerin önceliği olur. Bu sebeple, kadaverik nakil için bekleme süresi uzun olabileceğinden, bekleme sürecinde TAKE, RFA ve parsiyel hepatektomi gibi köprü tedavi yöntemleri uygulanabilir.

### **9.3. Radyofrekans Ablasyon (RFA)**

RFA, bir elektrot aracılığı ile lezyonun içerisine radyofrekans termal enerjinin aktarılması esasına dayanır. Perkütan, laparoskopik veya laparotomik olarak yerleştirilen probdan çıkan yüksek frekanslı alternatif akım doku içerisine aktarılır. Proben etrafındaki dokulardaki sıcaklık 60°C'nin üzerine çıktığında hücreler ölmeye başlar ve bir nekroz alanı gelişir.

RFA, karaciğere sınırlı anrezektabl kitlesi ve karaciğere yönelik herhangi bir prosedür planlanan hastalarda düşünülebilir. RFA yapılacak hastalarda kesin bir tümör boyutu olmamakla birlikte en iyi sonuçlar <4 cm tek tümörü olan hastalarda alınmıştır. Bazı otörler sirotik hastalarda RFA endikasyonunu Child A ve B grubu hastalar ile sınırlarlar (110). Parsiyel hepatektomi sonrasında rekürren hastalıkta da RFA iyi bir tedavi seçeneğidir (111).

RFA etkinliği işlemden 1 ay sonra çekilecek MR veya BT ile değerlendirilir. İşlem alanında tipik olarak koagülasyon nekrozuna bağlı "ablasyon zonu" görünür. Bu zon, tümör alanını ve çevresindeki 5-10 mm'lik alanı kapsamalıdır. Kesin olmamakla birlikte kontrast tutulumu olmaması tümör nekrozuna, eski tümör sahasında veya başka bir yerde kontrast tutulumu olması ise devam eden hastalığa işaret eder (112,113). Bölgede 6-12 ay içerisinde skar dokusu gelişir ve bu doku da yine kontrast tutmaz.

Milan kriterlerine uyan hastalarda RFA yapılanlarda 3 ve 5 yıllık sağkalım farklı çalışmalarda sırasıyla %70-91 ve %48-77 arasında değişmektedir (114). Beklendiği gibi küçük lezyonlarda sağkalım daha uzundur. 302 hastanın incelendiği bir seride tümör çapı >5cm, 2,1-5 cm ve ≤2 cm olanlarda 3 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %59, 74 ve 91 olarak bulunmuştur (124). Yapılmış olan büyük metaanalizlerde RFA her zaman perkütan etanol enjeksiyonundan üstün bulunmuştur (115). Mikrodalga ablasyon ve asetik asit ablasyonunun da RFA'a üstünlüğü gösterilememiştir.

RFA sonrası majör komplikasyonlar %2,2-11 arasında görülebilirken işleme bağlı mortalite %0,1-0,8 arasındadır (116). 3 cm'den büyük lezyonu olan hastalarda birden fazla seans yapılması gerekebilir.

#### **9.4. Transarteriyel Kemoembolizasyon (TAKE)**

HSK'ların %90-95'inin arteriyel dolaşımını hepatic arterden sağladıkları gösterilmiştir. Bu nedenle embolizasyon yöntemiyle tümörün dolaşımının sekteye uğratılması veya direkt olarak tümör içine sitotoksik kemoterapi uygulanması gibi teknikler geliştirilmiştir. TAKE kemoterapötik bir ajanın embolizan olarak lipiodol ile birlikte ya da prokoagülan bir materyalle direkt olarak hepatic arterin içerisine enjekte edilmesi esasına dayanır (117). Lipiodol, kemoterapi ilaçlarının intratümöral alanda kalmasını sağlayan yağlı bir kontrast maddedir. Son zamanlarda embolizan ajan olarak daha az toksik ve aynı derecede etkili bir ajan olan ilaç yüklenebilir partikül ("bead") kullanılmaya başlanmıştır (118). TAKE işleminde femoral arterden yerleştirilen bir kateterin hepatic artere kadar ilerletilir, ardından kemoterapi ve embolizan ajanı içeren emülsiyon kan akımı duruncaya kadar arter dalına enjekte edilerek işlem sonlandırılır (117,118).

Hepatic arteriyel kemoembolizasyon; perkütan ablasyon için çok büyük veya multifokal tümörü olan, karaciğer fonksiyonları rölatif olarak korunmuş (Child A veya B) ve ekstrahepatik metastazı ve vasküler invazyonu olmayan hastalarda ve karaciğer nakli beklendiği dönemde köprü tedavi yöntemi olarak düşünülebilir.

Hepatopedal kan akımının olmaması (portal ven trombozu), ensefalopati, biliyer obstrüksiyon ve Child-C siroz, TAKE işleminin kesin kontrendikasyonlarıdır. En sık komplikasyonu hastaların %60-80'inde görülen post-embolizasyon sendromudur. Bu sendrom kendisi sağ üst kadranda ağrısı, bulantı, kusma, ileus ve geçici transaminaz ve bilirubin yüksekliği ile gösterir. Genelde kendi kendini sınırlar ve 7-10 günde tam olarak düzelir. Sebebi iskemik hasar ve tümör nekrozudur (119).

TAKE sırasında lipiodol ile birlikte tekli doksorubisin 60 mg kullanan merkezler olduğu gibi, sisplatin (50-100 mg), mitomisin-C (10 mg) ve

doksorubisin (20-50 mg) kombinasyonunu lipitol ile birlikte kullanan merkezler de vardır (120–122).

### **9.5 TAKE ve RF kombinasyonu**

TAKE ve RFA'un kombine edilmesi her ikisinin tek kullanılacağı durumlardaki kısıtlamaları azaltması bakımından mantıklıdır. Yapılan bir meta-analizde (123) TAKE ve RFA kombinasyonu yapılan hastalarda sağkalım, tek başına TAKE veya RFA yapılmış hastalara göre daha yüksek çıkmıştır fakat bu çalışmada kombine tedavinin yaratabileceği toksisite hakkında herhangi bir tartışma yapılmamıştır. Ayrıca sağkalım farklarının 30. aydan sonra başlamasından dolayı kombinasyonun bu başarısının aslında birinci basamak tedavi sonucu olmaktan çok ikinci basamak tedavi veya relaps tedavisine bağlı olabileceğine dair tartışmalar vardır (124). Kombinasyon tedavisinin faydası olup olmadığı hakkında daha çok çalışmaya ihtiyaç olmakla birlikte NCCN kılavuzları orta evre (3-5 cm) tümörü olan hastalarda kombinasyon tedavisini önermektedir (99).

### **9.6 Radyoembolizasyon**

Transarteriyel radyoembolizasyon, Yttrium-90 (Y90) adında, mikron ebatlarda, radyoizotop yüklü embolik mikrokürelerle yapılan bir yöntemdir. Multipl, rezeke edilemeyecek kadar büyük HSK olgularında, portal ven trombozu varlığında kullanılabilen yeni bir transarteriyel tedavi yöntemidir (125).

2010 AASLD kılavuzu radyoembolizasyonun klinik çalışmalar dışında HSK rutin tedavisinde kullanımını önermez (75). NCCN kılavuzu ise küreabl olmayan karaciğere sınırlı hastalıkta kemoembolizasyon veya radyoembolizasyonu önermektedir (99). Amerikan HepatoPankreatoBiliyer Topluluğu (AHPBA) (126) ise Y90 radyoembolizasyonu sadece şu durumlarda önerir:

- Transplantasyon veya rezeksiyon için evre küçültme/köprü tedavi amaçlı
- Portal ven trombozu olan hastada
- İleri evre hastalıkta

Kontrendikasyonları portal ven trombozu dışında TAKE ile aynı olan bu yöntem ile ilgili anlamlı sağkalım etkinliğin bildirildiği iyi tasarlanmış randomize klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **9.7 Kriyoablasyon**

Kriyoablasyon, bir veya daha fazla kriyoprob yardımı ile tümörün satraline ulaşıp dokuları irrevesibl destrüksiyon gelişene kadar dondurma esasına dayanmaktadır. İşlem için likit nitrojen veya argon gazı kullanılır. Oluşan kriyolezyon ("buz topu" olarak adlandırılır) hipoekoiktir ve intraoperatif olarak ultrason ile görülebilir (127).

Kriyoablasyon ile ilgili çalışmaların neredeyse tümü kombine tedaviler içermektedir, bir kısmı da cerrahi rezeksiyon sonrası pozitif sınırları olan hastaları içerir. Bu nedenle verileri yorumlamak pek kolay değildir fakat yapılan çalışmalarda genel olarak RFA'a bir üstünlüğü gösterilememiştir (128). Bunun yanında buz topunun veya donan karaciğer kırılması sonucu şiddetli kanama, koagülopatiler, kardiyak aritmi, trombositopeni, biliyer fistül, kriyojenik şok gibi birçok yan etkisi bulunması sebebiyle rutin kullanılmamaktadır.

### **9.8 Radyoterapi ve Stereotaktik Radyoterapi**

Radyoterapi (RT), HSK tedavisinde gelişmekte olan bir yöntem olmakla beraber rezektabl olmayan tümörlü hastalarda tedavi basamaklarındaki yeri tam net değildir. HSK radyosensitif bir tümör olmasına rağmen oldukça radyosensitif bir organ içerisinde yerleşmiş olması bir dezavantajdır. Karaciğer sadece 20 Gy radyoterapiyi tolere edebilir. Yeni çıkan üç boyutlu konformal radyasyon teknikleri (3D-CRT) sayesinde tedavide 100 Gy'ye kadar çıkılabilmektedir (129). Yine de işlem Child-A ve B hastalara uygulanabilmektedir. Child-C hastalarda karaciğer rezervi bu tedaviyi tolere edemez. Stereotaktik olarak işaretlenmiş hedef hacme tek veya az sayıda fraksiyonlar halinde yüksek doz radyasyon uygulanmasına ise stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT) denir. Hedef hacim dışındaki normal dokulara zarar verme oranı düşüktür. İnoperabl hastalarda kitlesi küçük olan vakalarda kullanılabilir fakat büyük kitlelerde lokal kontrol oranı düşüktür aynı zamanda karaciğer toksisitesi gelişme ihtimali vardır. (130).



RT endikasyonları kılavuzlara göre değişiklik gösterir:

- 2010 AASLD kılavuzu HSK tedavisinde eksternal RT'yi önermez (75).
- NCCN kılavuzu eksternal RT'yi (konformal ya da stereotaktik) transplant adayı olmayan anrezektabl tümörü olan hastalarda ablasyon veya transarteryel tedavilere bir alternatif olarak sunmaktadır (99).
- AHBPA ise RT'nin, özellikle stereotaktik RT'nin daha az toksisite ile anrezektabl HSK'ları kontrol etmede faydalı olabileceğini bildirmekle birlikte tam olarak hangi hastalarda kullanılmasının faydalı olacağına dair herhangi bir yorumda bulunmamıştır (126).

En sık yan etkileri geçici yorgunluk, bulantı ve sağ üst kadran ağrısıdır. Uzun dönemde assit, hepatik fonksiyonlarda bozulma ve transaminaz yüksekliği gelişebilir (131). Nadiren radyasyona sekonder biliyer stenoz, portal ven trombozu ve karaciğer yetmezliğine bağlı ölüm bildirilmiştir.

### **9.9 Sistemik kemoterapi**

HSK'lı hastalarda sistemik kemoterapi operasyon ve girişimsel yöntemlerle tedavi şansı olmayan ileri evre vakalarda düşünülebilir. Palyatif kemoterapi HSK'lı hastalarda rutin olarak uygulanmaz ve bunun birkaç sebebi vardır:

- HSK rölatif olarak kemorezistan bir tümördür. Bu durum p-glikoprotein, glutatyon-S-transferaz, ısı şok proteinleri gibi rezistans genlerinin yüksek oranda eksprese edilmesi ve p53 gen mutasyonlarına bağlı olabilir.
- HSK'lı hastaların çoğunda eşlik eden siroz gibi karaciğer hastalıkları bulunduğundan özellikle ileri evre hastalıkta sağkalım süresini alınan tedavi veya tümörün durumundan çok karaciğer rezervi belirler. Bu sebeple ileri evre hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmek kolay değildir.
- HSK değişik popülasyonlarda farklı etyolojilere bağlı ve farklı yaşlarda ortaya çıkabilmektedir. Bu nedenle tedavilere verilen yanıt ta bölgelere göre değişir. Örneğin kronik hepatit B ve C'nin

daha sık görüldüğü Asya'da hastalar daha genç yaşta ve karaciğer rezervleri iyidir. Buna karşılık kuzey Amerika ve Avrupa'da HSK'lı popülasyon komorbid hastalıkları olan 60 yaş üstü hastalardır ve etyolojide alkolik siroz daha sık görülür.

Tek ajan sorafenib tedavisinin ileri evre HSK'lı hastalarda destek tedavi ile karşılaştırıldığında sağkalımı artırdığı ispatlandıktan sonra HSK tedavisinde sistemik tedavinin yeri önem kazanmıştır. Sorafenib intoleran veya sorafenib altında progrrese olmuş olan seçili bir hasta grubunda ise (karaciğer fonksiyonları yeterli olan ve kabul edilebilir bir yaşam ömrü beklenen hastalarda) sitotoksik kemoterapi düşünülebilir.

Beklenen yaşam ömrünün tahmininde kullanılan birçok evreleme sistemi vardır. (TNM, Child-Pugh, CLIP, BCLC, Okuda...) Bu sistemlerin özellikle ileri evre hastalıkta prognozu göstermede pek başarılı olmadığı anlaşılmıştır (132). Albümün ve bilirubin düzeylerine bakılarak hesaplanan yeni geliştirilmiş bir skorlama sistemi olan ALBI skoru, değişik kohort çalışmalarda, cerrahi planlanan lokalize hastalık ve sorafenib planlanan ileri evre hastalıkta iyi bir prognostik faktör olarak bulunmuştur (133). Child skorlamasındaki ensefalopati ve asit gibi kişiye bağımlı faktörlerdense daha objektif bir skorlama yapma şansı olan bu yöntem için bağımsız çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedaviye cevabın değerlendirilmesinde 2000 yılında oluşturulmuş olan Solid Tümörlerde Cevap Kriterleri (RECIST) baz alınmaktaydı fakat özellikle sorafenib gibi sitotoksikten çok sitostatik etki gösteren ajanların ortaya çıkmasından sonra bu kriterler canlı tümör dokusunu göstermediğinden yetersiz kalmıştır. Bu nedenle 2010 yılında Lencioni ve Llovet Modifiye RECIST kriterlerini oluşturdu (134). Benzer şekilde EASL de canlı tümör dokusunun tespiti için dinamik görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerektiğini vurgulamıştır (135). Buna göre;

- Tam cevap (TC) – kontrastlı tutan tümör alanlarının tamamen kaybolması ve tam nekroz gelişimi
- Parsiyel Cevap (PC) – kontrast tutan alanlarda > %50 azalma ve parsiyel nekroz gelişimi

- Progresif Hastalık (PH) – ölçülebilir lezyonlardan en az birinde > %25 boyut artışı veya yeni lezyon gelişmesi
- Stabil Hastalık (SH) – PC ile PH arasındaki herhangi bir tümör cevabı

Yine seri AFP ölçümleri de sistemik kemoterapi veya sorafenib alan hastalarda tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanılabilir.

HSK'lı hastalarda sitotoksik kemoterapinin etkinliği orta derecededir ve genellikle yarar görme süresi kısıtlıdır. Tekli ajanların hiçbirinin diğerine üstünlüğü gösterilememiştir. Bu tip hastalarda ortalama sağkalım 12 aydan kısadır.

Doksorubisin, monoterapide hakkında en çok çalışma yapılan ajandır. 106 ve 445 hastayı içeren iki farklı kontrollü çalışmada doksorubisin alan hastalarda destek tedavi alan ve nolatrexed alan hasta gruplarına göre sağkalım daha uzun bulunmuştur (136,137). Faz III çalışmalarda non-oxaliplatin, 5-FU bazlı rejimler ve tekli etoposid ile karşılaştırıldığında tedaviye yanıt oranları doksorubisinde daha iyi olmakla beraber sağkalımda farklılık saptanmamıştır (138,139).

5-FU'nun anti-tümör özelliği belirgin olmasına rağmen büyük oranda karaciğerden elimine edilmesi sebebiyle hepatik disfonksiyon ve iktere yol açabilir. Tekli 5-FU kullanımında cevap zayıftır fakat tartışmalı olmakla birlikte, lökovorin ile birlikte kullanıldığında yanıt oranının arttığını bildiren çalışmalar da vardır (140). Oral kullanılabilen bir diğer floropirimidin türevi olan kapesitabin tekli kullanıldığında daha önceden tedavi almamış vakalarda başarılı bulunmuştur (141). Tekli kapesitabin ile sorafenib karşılaştırıldığında ise hem genel (5 ay/7 ay) hem de progresyonsuz sağkalımda (4 ay/ 6 ay) sorafenib daha etkin bulunmuştur (142).

Tekli gemitabin (1250 mg/gün) tedavisinde yapılan çalışmaların birinde (143) parsiyel yanıt saptanmıştır, diğer çalışmalarda ise tedaviye yanıt daha kötüdür. İrinotekan ile yapılan çalışmalar da benzerdir.

Kombinasyon tedavilerinde en çok sisplatin, gemitabin ve oksaliplatin bazlı tedaviler kullanılmıştır. Sisplatin bazlı tedaviler diğerleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek yanıt oranları saptanmasına rağmen

sağkalıma etkisi olup olmadığı tartışmalıdır. Sisplatinin kombine edildiği doxorubisin, mitoksantron, epirubisin, kapesitabin ve 5-FU gibi ajanlar ile yapılan çalışmalarda tedaviye yanıt oranları benzerdir.

Gemsitabin bazlı tedavilerde sisplatin ile kombinasyon yapılan bir faz II çalışmada (144) tedaviye yanıt oranı %20 olarak saptanmış fakat grade 3-4 anemi, nötropeni, trombositopeni ve mukozit gelişimi gözlenmiştir. Gemsitabinin pegile-lipozomal doksorubisin ile kombinasyonunda ise yanıt oranı %24 olarak bulunmuştur, aynı zamanda toksisite de sisplatin kombinasyonuna göre daha az saptanmıştır (145).

Oksaliplatin bazlı kombinasyon tedavilerinde ise gemsitabin ve floropirimidinler ile kombinasyon tedavileri (gemox, xelox ve folfox) en sık kullanılanlardır. Gemox kombinasyonunda karaciğer ve böbrek toksisitesi nispeten azdır. 32 adet sirotik ileri evre HSK'lı hastada gemox kombinasyonu ile yapılan bir faz II çalışmada (146) tedaviye yanıt oranı %18 olarak saptanmakla birlikte hastaların %58'inde hastalık stabilizasyonu sağlanmıştır. Ortalama sağkalım 11,5 ay olarak bulunmuştur. Xelox (kapesitabin + oksaliplatin) rejiminin incelendiği bir çalışmada ise (147) 50 adet hastanın sadece 3'ünde yanıt saptanmıştır (yanıt oranı %6) fakat 29 hastada hastalık stabilizasyonu saptanmıştır (hastalık kontrol oranı %72). Folfox rejimi ise kolorektal kanserlerde sık kullanılan, oksaliplatin, 5-FU ve lökovorinin kombine edilmesi ile oluşturulan bir rejimdir. Modifiye FOLFOX4 rejiminin tekli doksorubisin ile karşılaştırıldığı 371 adet çoğunluğu kronik hepatit B'li hastayı kapsayan bir çalışmada (148) hem progresyonsuz sağkalım (2,93/1,77 ay), hem de ortalama sağkalım (6,4/4,97 ay, p=0,07) FOLFOX kolunda daha iyi bulunmuştur. FOLFOX kolunda hafif duysal nöropati yan etkisi diğer kola göre daha fazla bulunmuş, diğer yan etkiler benzer saptanmıştır.

Sistemik tedavi rejimleri arasında interferon alfa (IFNa) ve kemoimmünoterapi de yer alır. IFNa arasında HSK'nın da bulunduğu bazı tümör tiplerinde prelinik modellerde etkili bulunmuş bir immünomodülatör sitokindir. IFNa ile yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur (149,150).

Özet olarak, sorafenibe yanıtızsız hastalarda sistemik kemoterapi düşünülebilir. Fit hastalar için en sık kullanılan ve önerilen sisplatin ve gemitabin kombinasyonudur. Sisplatin, doksorubisin ve IFNa gibi diğer rejimler genç hastalarda agresif tedavi yapılmak istendiğinde kullanılabilir. Haftalık düşük doz tekli doksorubisin, oral kepasitabin ve haftalık 5-FU, yaşlı ve düşükün hastalarda bir seçenek olabilir. Tedavi sırasında viral hepatit aktivasyonu olabileceği unutulmamalı ve antiviral tedaviye mutlaka devam edilmelidir.

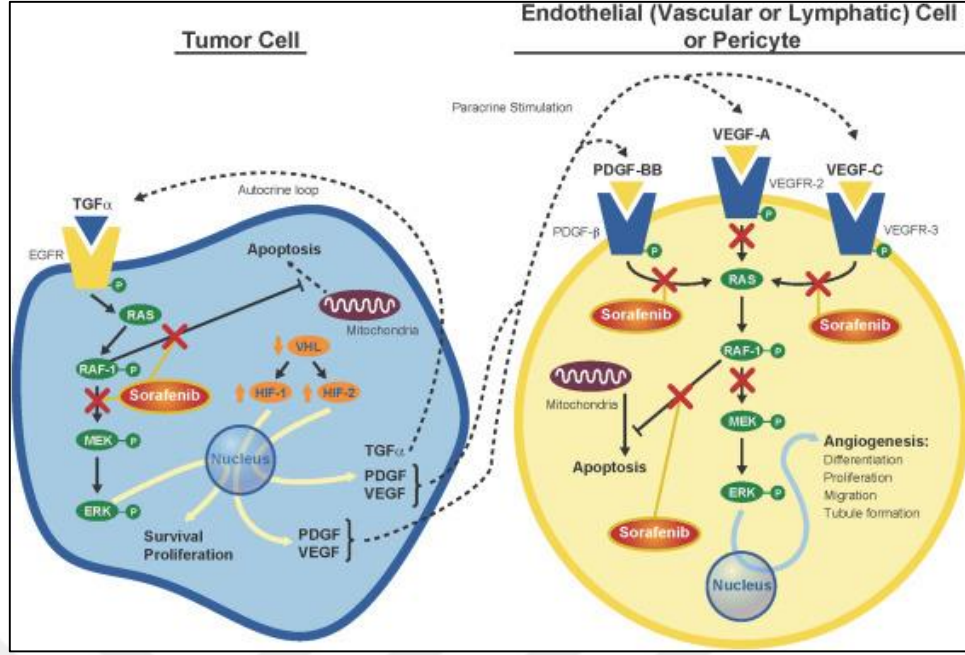
### **9.10 Hedefe Yönelik Moleküler Tedaviler ve Sorafenib**

Epidermal growth faktör reseptör sinyal yolağının (EGFR/HER1), HSK karsinogenezinde rol oynayabileceğini gösteren kanıtlar mevcuttur. Bu nedenle EGFR'yi inhibe eden tirozin kinaz inhibitörü (TKI) erlotinib ve bir anti-EGFR monoklonal antikor olan cetuximab gibi ajanlar geliştirilmiş ve tedavide kullanılmıştır (151–153).

HSK'ların yüksek oranda vaskülarize tümörler olması sebebiyle vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ekspresyonu bu tümörlerde fazladır. Bu nedenle VEGF ve/veya VEGF reseptörünü hedef alan tedavi yöntemlerinin de işe yarayabileceği düşünülmüştür.

Raf (reseptör aktivasyon faktörü) /MEK (MAP kinaz-ERK kinaz) /ERK (ekstraselüler sinyal ilişkili kinaz) sinyal iletim yolunun HSK tümörogenezinde etkili olduğu bilinmektedir (154). Raf kinaz, büyüme, transformasyon ve apoptoz gibi hücrel fonksiyonları düzenleyen bir mekanizmanın anahtar sinyali olan MAP kinaz yolu için gerekli bir komponenttir. Raf MEK'i fosforile ve aktive eder. ERK ise MAP kinaz yolunun en son enzimidir ve MEK tarafınca aktive edilir.

MEK1'in aşırı ekspresyonu hücrenin büyümesini ve apoptoza gitmeden yaşamını sürdürmesini sağlar. Aynı zamanda HCV kor proteini hepatositlerde Raf aktivasyonu yaparak neoplastik transformasyonu uyarır (155). Bu nedenle tedavide Raf kinaz inhibitörleri kullanılır.



**Şekil 4:** Sorafenib etki mekanizması

Sorafenib (Nexavar) oral yolla kullanılan ilahilabilen çok hedefli bir tirozin kinaz inhibitörü (TKI) olup Raf kinazı ve intraselüler VEGFR kinaz yolunu inhibe eder (Şekil-4) (156). Sorafenibin HSK üzerindeki etkisi ilk olarak Strumberg ve arkadaşlarının (157) 2005 yılında tek hasta ile yaptıkları bir faz I çalışmada, standart RECIST kriterlerine göre objektif parsiyel yanıt geliştiği şeklinde gösterilmiştir. Sonrasında yapılan birkaç adet faz II ve III çalışmada etkileri tam olarak gösterilememiş olsa da 2008 yılında Llovet ve arkadaşlarının 602 hasta ile yaptıkları çok merkezli çift kör SHARP çalışmasında (158) destek tedavi alan hastalar ile yapılan karşılaştırmalarda sağkalımı artırdığı gösterilmiştir (10,7'ye karşılık 7,9 ay  $p < 0,001$ ). Çalışmada hastaların hepsi inoperabl Child-A sirozlu hastalardı ve sorafenib günde 2 kez 400 mg şeklinde verildi. Yine radyolojik progresyon kadar geçen süre de sorafenib alan grupta belirgin olarak fazlaydı (5,5'e karşılık 2,8 ay). Yan etkilerden sadece diyare (%8'e karşılık %2) ve el-ayak sendromu (%8'e karşılık <%1) sorafenib kullanan grupta daha fazlaydı, diğer yan etkiler açısından fark yoktu. Bu çalışmayla birlikte sorafenib monoterapisi ileri evre anrezektabl HSK'lı hastalarda kullanılmaya başlanmıştır.

Konu ile ilgili yapılan ikinci büyük faz III çalışma olan Asya-Pasifik çalışması ise Cheng ve arkadaşları tarafınca daha önceden sistemik tedavi almamış 226 adet Asyalı hasta üzerinde yapılmıştır (159). Yine bu çalışmada da sorafenib kolunda genel sağkalım (6,5 aya karşılık 4,2 ay) ve progresyona kadar geçen süre (2,8 aya karşılık 1,4 ay) daha iyidir. EI-ayak sendromu %11, diyare %6, yorgunluk ise %3 oranda görülmüştür. Her iki büyük çalışmadaki genel sağkalım oranlarının birbirinden bu kadar farklı olması ise hastaların etnik gruplarının farklı olmasının yanında Asya-Pasifik çalışmasındaki hastaların biraz daha ileri evre olmaları ve performanslarının daha kötü olmasına bağlanmıştır. SHARP çalışmasının subgrup analizlerinde sorafenib tedavisi alan hastalar içerisinde siroz etyolojisinde HCV olan hastaların genel sağkalımının HBV'li ve alkolik sirozlu hastalara göre daha iyi olduğu görülmüştür (160).

Tüm bu sonuçlar ışığında HSK prognozunun etnisite ve etyolojiye göre değişiklik gösterebileceği ve tüm hastalarda aynı tedavi rejimlerinin seçilemeyeceği öngörülebilir. Bu nedenle sorafenib tedavisine yanıtı öngörmede kullanılacak biyobelirteçlere gerek vardır. Birçok klinik (hipertansiyon, diyare), biyokimyasal (bazal AST düzeyleri) ve moleküler biyobelirteç ortaya atılmışsa da hiçbiri tam olarak doğrulanarak klinik pratik kullanıma girememiştir.

Çalışmalar daha çok Child-Pugh A (CP-A) hastalarla yapılmış olmasına rağmen ileri evre HSK'lı hastaların birçoğu Child-Pugh B (CP-B) veya C (CP-C) grubundadır. Bu hastalarda siroza bağlı ölüm oranı da arttığından ilaç altındaki sağkalım süresini değerlendirmek kolay değildir. Abou-Alfa ve arkadaşlarının yapmış oldukları bir faz II çalışmada (161) sorafenib tedavisi verilen 38 adet CP-B, 98 adet CP-A hasta incelenmiştir. İlaç farmakokinetiği, doz azaltım oranı ve progresyona kadar geçen süre her iki grupta benzer oranlarda bulunmakla birlikte sağkalım CP-A grubunda 9,5 ay iken CP-B grubunda 3,2 ay olarak bulunmuştur. Yine CP-B grubunda ilaca veya hastalık progresyonun bağlı olabilecek bilirubin yüksekliği ve ensefalopati gibi yan etkiler daha fazla görülmüştür.

Sorafenibin etki ve güvenilirliğinin değerlendirildiği önemli bir çalışma ise Lencioni ve arkadaşlarınca (162) 2012 yılında 1586 hastanın prospektif incelendiği GIDEON (Hepatoselüler karsinomda tedavi yöntemlerinin ve sorafenib tedavisinin global olarak incelenmesi) çalışması ile ortaya konulmuştur. CP-A ve CP-B sirozlu hastalara güvenlik profili benzerdir fakat CP-B grubunda yan etkiler belirgin daha fazladır (%60'a karşılık %33). Yine yan etkilere bağlı olarak CP-B grubunda hastaların %40'ı tedaviyi bırakmışken bu oran CP-A grubunda %25'tir. Son sorafenib dozundan itibaren 30 gün içerisinde ölenlerin oranı CP-A grubunda %18 iken CP-B grubunda %30'dur.

Sorafenib karaciğerden metabolize edilen bir ajan olduğundan hepatik fonksiyonları bozuk olan hastalarda doz ayarlaması gerekip gerekmeyeceği tartışmalıdır. Yine SHARP çalışmasının subgrup analizlerinden birinde transaminaz yüksekliği olan hastaların özelliklerine bakılmıştır (163). Buna göre hafif-orta karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda herhangi bir hepatik veya diğer toksisite gözlenmemiştir. Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalardan hem sorafenib alanlar hem de almayanlarda sağkalım kısa saptanmış, bunun yanında sorafenib alanlarda hepatik disfonksiyon olsa da genel sağkalım ve progresyona kadar geçen süre almayanlarla benzer olarak bulunmuştur. Böylece hafif-orta karaciğer disfonksiyonu olan hasta grubunda sorafenibin güvenli ve efektif olduğu kanısına varılmıştır. Öte yandan bilirubinde 1,5-3 kat artışta sorafenib dozunun günde 2 kez 200 mg'a düşülmesini öneren çalışmalar da vardır. CP-C grubu hastalara ise toksisite riski ve kısa yaşam süresi sebebiyle birçok otör sorafenib önermez.

TAKE'ye bağlı uyarılmış anjiojenik faktörlerin upregülasyonunu azaltmak amacıyla TAKE ile beraber sorafenib kullanımının faydalı olabileceği düşünülmüştür. Konu ile ilgili yapılan kontrollü olmayan birkaç adet çalışmada olumlu sonuçlar çıkmış olsa da 458 adet hastayla yapılmış olan faz III bir kontrollü çalışmada TAKE sonrası sorafenib verilen hastalarda progresyonsuz sağkalım süreleri açısından plasebo grubu ile anlamlı fark saptanmamıştır (164). Şimdiye kadar yapılmış çalışmalar ve bu çalışmaların meta-analizi, TAKE ile sorafenibin kombine edilmesinin tümör progresyonunu bir miktar geciktirebileceği fakat tamamen durdurmayacağını göstermiştir (165).



Ortotopik karaciğer transplantasyonu yapılmış olan hastalarda nüks geliştiğinde sorafenib kullanımı ile ilgili kısıtlı data mevcuttur. Bu tip vakalarda HSK'nın proliferasyonunu daha az tetiklediği düşünüldüğü için kalsinörin inhibitöründen mTOR inhibitörüne geçiş önerilir. mTOR inhibitörü ile birlikte sorafenib tedavisi alan 26 anrezektabl ve lokal tedaviye uygun olmayan nüks HSK'lı hastanın incelendiği bir çalışmada hastalık kontrol oranı %54, ortanca sağkalım 19,3 ay, ortanca progresyona kadar geçen süre ise 6,8 ay olarak saptanmıştır. Toplam 3 vakada muhtemel mTOR inhibitörüne bağlı toksisite bulguları görülmüştür.

Sorafenibin yan etkileri arasında hipertansiyon, renal toksisite, arteryel tromboembolizm, kanama, kardiyak toksisite, tiroid disfonksiyonu, el-ayak sendromu, döküntü, kaşıntı, alopesi, yara iyileşmesinde gecikme, hepatotoksisite, toksik/metabolik ensefalopati ve kas kaybı sayılabilir. Diğer tirozin kinaz inhibitörleri gibi tedavi sırasında hipertansiyon gelişmesinin tedavinin faydası ile ilişkili olduğu düşünülmekle birlikte bu durum her çalışmada demonstre edilememiştir.

Sorafenib transaminaz yüksekliği, bilirubin yüksekliği ve INR uzaması ile giden fatal bir karaciğer toksisitesine yol açabilir. FDA tedavi sırasında belirgin transaminaz yüksekliği gelişmesi halinde başka bir sebebe bağlı olmadığı düşünülüyorsa tedavinin kesilmesini önermektedir.

VEGF üzerinen etki eden diğer anti-anjiojenik ajanlar arasında regorafenib (sorafenib sonrası 2. seçim tedavide etkili olabilir), bevacizumab (GEMOX protokolüne eklendiğinde sağkalımı artırabilir), sunitinib (sorafenibden üstün değildir), aksitinib ve ramucirumab sayılabilir.

Erlotinib ve cetuximab ise HSK tedavisinde sistemik kemoterapi ile kombine veya tek başına kullanılabilen anti-EGFR etkisi üzerinden çalışan ajanlardır. Araştırma aşamasında olan ajanlar arasında ise cabozantinib, everolimus, nivolumab, tivantinib ve cabozantinib sayılabilir.

Tüm bu bilgiler ışığında; retrospektif olarak gerçekleştirdiğimiz bu çalışmadaki amacımız 1 Ocak 2010 ile 1 Ocak 2017 tarihleri arasında merkezimizde takip ettiğimiz 63 adet HSK'lı hastayı demografik, etyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri açısından incelemek ve hastaların

sorafenib altında genel sağkalım ve progresyonsuz sağkalım sürelerini güncel literatür bilgileri ile karşılaştırmaktır.



## MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi 23.05.2017 tarih ve 2017-8/7 numaralı etik kurul izin belgesi ile yürütülmüştür.

Uludağ Üniversitesi Onkoloji Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2010 ile 01 Ocak 2017 tarihleri arasında polikliniğimize başvurarak sorafenib tedavisi başlanan 63 adet ileri evre hepatoselüler karsinomlu hasta retrospektif olarak incelenmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1. Hepatoselüler kanser tanısı almış olmak
2. 18 yaş üstü olmak
3. Hasta tanı ve takibinin Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde gerçekleştirilmiş olmasıdır

Çalışma dışı bırakılma kriterleri ise;

1. Primer tümörün hepatoselüler dışı bir organda lokalize olması.
2. 18 yaş altında olmak
3. Hastanın takibinin dış merkezde olması veya hastanın takibi bırakması olarak belirlenmiştir.

Hastalarda aşağıdaki parametreler değerlendirilmiştir;

- Hastaların demografik verileri
- Klinik veriler (siroz olup olmadığı, siroz varsa sebebi)
- Laboratuvar verileri (AFP ve albümin)
- Hastaların Child-Pugh sınıfı
- Hastaların ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru
- Radyolojik özellikler (tümörün çapı, sayısı, yerleşim yeri, karaciğer dışı metastaz varlığı ve makrovasküler invazyon)
- Sorafenib kullanım süresi
- Sorafenib başlangıç ve bitiş dozları
- Sorafenib yan etkileri
- Sorafenib kesilme sebebi

- Önceki tedaviler
- Progresyona kadar geçen süre
- Sağkalım

Hastaların ölüm tarihleri Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sistemi veritabanından elde edilmiştir.

Sağkalım ve radyolojik progresyona kadar geçen süre için yapılan univaryans analizlerde log-rank testi ve Kaplan-Meier analizi kullanılmıştır. P değeri 0,05'ten küçük olan değişkenler için de multivaryans cox-proporsiyon modeli kullanılmıştır. Bazal AFP'si 20 ng/mL'nin üzerinde olup 3. ay AFP değerine ulaşılabilen hastalarda ise sağkalım ve progresyona kadar geçen süre için univaryans ve multivaryans subgrup analizleri yapılmıştır.

Verilerin istatistiksel analizi; bilgisayarda The Statistical Package for Social Sciences (SPSS®) for Windows Ver.21.0 (SPSS, Chicago, Illinois, USA) modülünden elde edilmiştir.

## YÖNTEM VE BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 63 adet hasta mevcuttu. Demografik veriler ve bazal klinik özellikler ile ilgili veriler Tablo-4'te görülmektedir.

**Tablo-4:** Hastaların demografik verileri ve bazal klinik özellikleri

DEĞİŞKEN	n (%) / median
Yaş (n=63) Median ≤65 yaş >65 yaş	64 (31-82) 39 (%61,9) 24 (%38,1)
Cinsiyet (n=63) Kadın Erkek	8 (%12,7) 55 (%87,3)
Siroz etyolojisi (n=54) HBV HCV HBV+HCV NASH Alkol Kriptojenik	38 (%70,3) 7 (%13) 1 (%1,9) 3 (%5,5) 1 (%1,9) 4 (%7,4)
Child-Pugh Skoru (n=63) A B C	50 (%79,4) 11 (%17,5) 2 (%3,2)
ECOG (n=63) 0 1 2	9 (%14,3) 40 (%63,5) 14 (22,2)
Albümin [g/dL] Median ≤2,5 >2,5	3,3 (2-4,5) 12 (%19) 51 (%81)
Lezyon sayısı 1 ≥2	16 (%25,4) 47 (%74,6)
Tümör çapı (mm) 1-50 51-100 101-150	28 (%44,5) 23 (%36,5) 12 (%19)
Makrovasküler invazyon	18 (%28,6)
Ekstrahepatik metastaz İntraabdominal lenf nodu Akciğer Kemik	41 (%65,1) 33 (%52,4) 12 (%19) 6 (%9,5)
Bazal AFP [ng/mL] Median ≤200 >200	138 (1,5-219661) 34 (%54) 29 (%46)
Önceki tedavi (n=54) TAKE RF Rezeksiyon Kemoterapi Transplantasyon	18 (%28,6) 6 (%9,5) 4 (%6,3) 39 (%61,9) 4 (%6,3)
Sorafenib bitiş dozu ≤400 mg/gün 800 mg/gün	8 (%12,9) 54 (%87,1)

Sorafenib kullanım süresi (Hafta)	30,7 (1-317)
Sorafenib kesilme sebebi (n=57)	
Yan etki	6 (%9,5)
Exitus	32 (%50,8)
Progresyon	19 (%30,2)
Ölüm	54 (%85,7)
Progresyona kadar geçen süre (Hafta)	18,30 (6,3-57,1)
Sağkalım (Hafta)	24,30 (2,6-317,6)

Hastaların 55'i (%87,3) erkek, 8'i (%12,7) ise kadındı. 39 adet hasta 65 yaş ve altında (%61,9), 24 adet hasta ise 65 yaşından büyüktü (%38,1). Ortanca yaş 64'tü (31-82). Hastaların büyük çoğunluğunda siroz mevcuttu (54 hasta, %85,7) ve sirozlu hastalarda etyolojik faktör olarak ilk sırada kronik viral hepatit B gelmekteydi (38 hasta, %70,3). Hastaların 7'sinde (%13) kronik viral hepatit C'ye, 1'inde (%1,9) alkole, 3'ünde (%5,5) NASH'e bağlı, 4'ünde (%7,4) ise kriptojenik karaciğer sirozu mevcuttu. 1 hastada (%1,9) aynı anda hem HBV hem de HCV pozitifliği. Hastaların birçoğunun performansı ECOG-1 (40 hasta, %63,5) Child-Pugh Skoru ise A idi (50 adet hasta, %79,4). Toplam 11 adet (%17,5) Child-Pugh B, 2 adet (%3,2) Child-Pugh C hasta vardı. Hastaların performans durumu incelendiğinde hastaların 9'u (%14,3) ECOG 0, 40'ı (%63,5) ECOG 1 ve 14'ü ise (%22,2) ECOG 2 skoruna sahipti.

Hastaların AFP değerleri 1,5 ile 219.661 arasında geniş bir yelpazede dağılmakla birlikte toplam 20 hastanın (%31,7) tanı anındaki AFP değeri normalin üstünde (>20 mg/mL) olarak bulundu. Ortanca AFP değeri 138 olarak hesaplandı. Toplam 29 hastanın (%46) tanı anındaki AFP değeri anlamlı derecede yüksekti (>200 ng/mL). Hastaların ortanca albümin değeri 3,3'tü ve hastaların 12 tanesinin (%19) sorafenib başlandığı dönemde albümin değeri 2,5 g/dL'nin altındaydı.

Sorafenib tedavisi başlandığında hastaların 47'sinde (%74,6) karaciğerde 2 veya daha fazla lezyon mevcuttu. 16 hastada (%25,4) soliter tümör saptandı. Ortalama tümör çapı 68 mm olarak bulunmakla birlikte en küçük tümör 10 mm en büyük ise 150 mm çapındaydı. Hastalar tümör çapına göre 3 grupta incelendi, buna göre tümör çapı 1-50 mm arasında olan 28 hasta (%44,5), 51-100 mm arasında olan 23 hasta (%36,5) ve 101-150 mm arasında olan 12 hasta (%19) mevcuttu. 18 hastada (%28,6) sorafenib başlangıcında yapılmış olan radyolojik görüntülemelerde makrovasküler invazyon mevcut

olmakla birlikte toplam 41 hastada (%65,1) ekstrahepatik metastaz saptandı. Ekstrahepatik metastazların önemli bir çoğunluğu intraabdominal lenf nodlarına metastaz şeklindeydi (33 hasta %52,4). 12 hastada (%19) akciğer, 6 hastada (%9,5) ise kemik metastazı saptandı.

21 tane hastada (%33,3) sorafenibe bağlı yan etki gözlemlendi. Bazı hastalarda birden fazla yan etki görülmekle birlikte 5 hastada diyare (%7,9), 5 hastada yorgunluk (%7,9), 2 hastada el ayak sendromu (%3,2), 4 hastada döküntü (%6,3), 4 hastada bulantı (%6,3), 4 hastada transaminaz yüksekliği (%6,3) ve 4 hastada (%6,3) trombositopeni saptandı.

Hastaların büyük çoğunluğunda tedavi sonuna kadar 800 mg/gün dozunda devam edildi (54 hasta, %87,1). 8 hastada tedavi sırasında doz modifikasyonuna gidildi (%12,9). İzlem süresinin sonunda toplamda 6 hasta halen daha sorafenib tedavisine devam etmektedir (%9,5). Toplam sorafenib kullanım süresi ortalama 30,7 hafta olup 1 hafta ile 317 hafta arasında değişmektedir. Sorafenib kesilme sebeplerine bakıldığında hastaların yarısında ilacın kullanımına eksitusa kadar devam edildiği görülmüştür (32 hasta, %50,8). İlaç 6 hastada yan etki (%9,5), 19 hastada ise progresyon olması sebebiyle (%30,2) kesilmiştir.

Hastaların 54 tanesinin (%85,7) sorafenib tedavisinden önce çeşitli başka tedaviler aldığı gözlemlendi. Hastaların 18'ine TAKE (%28,6), 6 tanesine RF (%9,5), 4 tanesine cerrahi rezeksiyon (%6,3) yapılmıştı. 39 hasta sorafenib öncesi sistemik kemoterapi almıştı (%61,9) ve 4 hastaya karaciğer transplantasyonu yapılmıştı (%6,3). Önceden KT almış olan 39 hastanın 10 tanesi (%25,6) oksaliplatin bazlı kemoterapi almıştı. Oksaliplatin bazlı tedavi alan hastalarımızın hepsine gemsitabin ve oksaliplatin kombinasyonu olan gemox tedavisi verilmişti. 9 hasta (%23,1) gemsitabin bazlı, 6 hasta (%15,4) sisplatin bazlı tedaviler alırken 14 hasta (%35,9) tekli antrasiklin grubu kemoterapötik ajan ile tedavi edilmişti.

Çalışmanın izlem süresinin sonunda 9 hasta (%14,3) hala yaşamaktadır, 54 hasta ise (%85,7) exitus olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ortanca sağkalım süresi 24,3 hafta (2,6-317,6) olarak hesaplanmıştır.

**Tablo-5: Sağkalıma etki eden faktörler**

DEĞİŞKEN	UNİVARYANS ANALİZ		MULTİVARYANS ANALİZ	
	Sorafenib kullanım süresi (hafta) [median]	p değeri	Hazard oranı (%95 CI)	Cox regresyon p değeri
Yaş ≤65 yaş >65 yaş	21,7 (9,8-33,5) 42,6 (31,4-53,7)	0,022	2,98 (1,24-7,14) 1	0,014
ECOG 0-1 (n=49) 2 (n=14)	33,3 (25,9-40,6) 30,3 (19,5-41,09)	0,036	-	-
Child-Pugh Skoru A (n=50) B ve C (n=13)	35,6 (29,7-41,4) 6 (3,6-8,3)	<0,001	1 5,31 (1,79-15,74)	0,003
Albümin (g/dL) ≤2,5 >2,5	6 (2,1-9,8) 33 (25,6-40,9)	0,005	3,092 (1,22-7,82) 1	0,017
Makrovasküler invazyon Var (n=18) Yok (n=45)	20,9 (8,4-33,3) 35,6 (25,9-45,3)	0,045	-	-
Ekstrahepatik metastaz Yok (n=22) Var (n=41)	35,6 (23,1-48,02) 26,1 (13,5-38,6)	0,121	-	-
Lenf nodu metastazı Yok (n=30) Var (n=33)	35,6 (25,3-45,8) 24,3 (5,6-42,9)	0,041	-	-
Yan etki Yok (n=42) Var (n=21)	19,1 (7,2-30,9) 44,9 (36,1-53,6)	0,017	2,191 (1,008-4,76) 1	0,048
Yorgunluk Yok (n=58) Var (n=5)	35,91 (26,3-45,4) 255,2 (146-364,5)	0,036	-	-
Diyare Yok (n=58) Var (n=5)	27,6 (16,2-38,9) 46,1 (38,5-53,6)	0,419	-	-
Önceki tedavi Yok (n=9) Var (n=54)	49 (20,9-77,02) 28,4 (16,3-40,4)	0,201	-	-
Önceki kemoterapi (n=39) Oksaliptin bazlı (n=10) Gemsitabin bazlı (n=9) Sisplatin bazlı (n=6) Tekli antrasiklin (n=14)	36,4 (0-73,13) 11,6 (4,2-18,9) 8,9 (0-20,54) 21,7 (5,01-38,3)	0,047	-	-
RF Yok (n=57) Var (n=6)	26,1 (15,6-36,6) 49,3 (29,1-69,4)	0,047	-	-
Rezeksiyon Yok (n=59) Var (n=4)	39,1 (24,4-53,9) 87,3 (19,2-49,6)	0,042	-	-
Transplantasyon Yok (n=59) Var (n=4)	31,9 (21,7-42,05) 4 (0-10,9)	0,019	-	-

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan parametrelerin tümü tabloya eklenmemiştir.



Sağkalıma etki eden faktörler tablo-5'te görülmektedir. Bu faktörler tek tek incelendiğinde; serimizdeki 65 yaş altındaki hastalarda sağkalımı daha kısa saptandı ( $p=0,02$ ). Bu değişkenin multivaryans analizinde de yaş faktörü sağkalım için bağımsız bir risk faktörüydü ( $p=0,14$ ) Cinsiyetin sağkalıma etkisi yoktu ( $p=0,198$ ). Hastaların siroz olmasının sağkalıma herhangi bir etkisi saptanamadı ( $p=0,827$ ). Siroz etyolojisinde kronik viral hepatit B olmasının ( $p=0,105$ ), hepatit C olmasının ( $p=0,708$ ), NASH olmasının ( $p=0,885$ ) ve kriptojenik karaciğer sirozu olmasının ( $p=0,118$ ) sağkalım ile ilişkisi yoktu. ECOG performans skoru 0 ve 1 olan hastalar ile 2 olan hastalar karşılaştırıldığında performans skoru 2 olan hastaların diğerlerine göre sağkalımlarının anlamlı derecede daha kısa olduğu görüldü ( $p=0,036$ ). Child-Pugh skorunun sağkalım üzerine direk etkisi saptandı ( $p=0,001$ ) ve Child-Pugh C olan hastalar B'lere, B olanlar ise A'lara göre daha kısa süre yaşamaktaydı. Child skoru multivaryans analizde de bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edildi ( $p=0,003$ ). Bazal AFP değerinin 200 ng/mL'den fazla olmasının sağkalım ile ilişkisi saptanamadı ( $p=0,588$ ) fakat sorafenib başlandığında bakılan albümin değeri 2,5 g/dL ve altında olanlar üstünde olanlara kıyasla daha kısa sağkalıma sahiptiler ( $p=0,005$ ). Albümin düşüklüğü multivaryans analiz sonucuna göre bağımsız bir risk faktörüydü ( $p=0,017$ ).

Tümör çapı ve lezyon sayısının sağkalıma etkisi gösterilemedi (sırasıyla p değerleri 0,520 ve 0,801). Hastalarda makrovasküler invazyon olmasının sağkalımı azalttığı gösterildi ( $p=0,045$ ) fakat ekstrahepatik metastazın sağkalıma herhangi bir etkisi gösterilemedi ( $p=0,121$ ). Ekstrahepatik metastaz yerleri tek tek incelendiğinde ise lenf nodu metastazı olmasının sağkalımı kısalttığı gösterilirken ( $p=0,041$ ) kemik ve akciğer metastazlarının herhangi bir etkisi saptanamadı (sırasıyla p değerleri 0,271 ve 0,736). Sorafenib kullanımı sırasında yan etki sebebiyle doz modifikasyonu yapılmasının sağkalıma etkisi yoktu ( $p=0,978$ ) fakat sorafenib tedavisi sırasında yan etki gelişen hastalarda sağkalımın belirgin derecede daha iyi olduğu hem univaryans hem de multivaryans analizlerle gösterildi ( $p=0,017$ ,  $p=0,048$ ). Buna göre yan etki gelişimi sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörüydü. Yan etki türleri incelendiğinde diyare ( $p=0,419$ ), el-ayak sendromu ( $p=0,253$ ), döküntü

( $p=0,865$ ), bulantı ( $p=0,127$ ), trombositopeni ( $p=0,416$ ) ve transaminaz yüksekliğinin ( $p=0,852$ ) sağkalıma etkisi saptanmazken ilacı kullanırken yorgunluk gelişen hastaların sağkalımının daha uzun olduğu saptandı ( $p=0,036$ ).

Sorafenib öncesinde sistemik kemoterapi veya girişimsel tedavi almış olmanın sağkalım ile herhangi bir ilişkisi saptanamadı ( $p=0,201$ ). Subgrup analizlerinde ise önceden TAKE yapılmış olmasının ( $p=0,972$ ) ve sistemik tedavi almış olmanın ( $p=0,265$ ) sağkalıma herhangi bir etkisi saptanamazken, önceden RF ve rezeksiyon yapılanların daha uzun yaşadıkları tespit edildi ( $p$  değerleri sırasıyla 0,047 ve 0,042). Sorafenib öncesi transplant yapılmış olan hastaların sağkalım süresi yapılmayanlara kıyasla daha kısaydı ( $p=0,019$ ). Önceden sistemik tedavi almış olan hastaların subgrup incelemelerinde hastalar 4 grupta incelendi;

1. Oksaliplatin bazlı tedavi almış olanlar
2. Gemsitabin bazlı tedavi almış olanlar
3. Sisplatin bazlı tedavi almış olanlar
4. Tekli antrasiklin tedavisi almış olanlar

Oksaliplatin-gemsitabin kombinasyonu almış olan hastalar oksaliplatin grubuna dahil edildi. Gemsitabin-sisplatin kombinasyonu alanlar ile tekli gemsitabin alanlar gemsitabin bazlı tedavi grubuna alınırken tekli sisplatin ve sisplatin-doksorubisin kombinasyonu alanlar sisplatin bazlı tedavi grubuna dahil edildi. Tekli antrasiklin grubuna ise tekli doksorubisin, adriyamisin ve epirubisin alan hastalar dahil edildi. Buna göre en uzun yaşam süresi oksaliplatin bazlı tedavi almış olan grupta iken en kısa yaşam süresi sisplatin bazlı tedavi alan grupta saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,047$ ).

**Tablo-6:** Sorafenib başlangıcından radyolojik progresyona kadar geçen süreye etki eden faktörler

DEĞİŞKEN	UNİVARYANS ANALİZ		MULTİVARYANS ANALİZ	
	Sorafenib kullanım süresi (hafta) [median]	p değeri	Hazard oranı (%95 CI)	Cox regresyon p değeri
Siroz Yok (n=2) Var (n=12)	11,6 (7,04-16,25) 31,17 (21,8-40,5)	0,44	-	-
Child-Pugh Skoru A (n=12) B (n=2)	31,26 (21,9-40,5) 10,1 (2,6-17,69)	0,15	1 6,372 (1,1-35)	0,033
Yan etki Yok (n=7) Var (n=5)	25,9 (8,6-43,1) 30,1 (0-63,1)	0,656	-	-

Not: İstatistiksel olarak anlamlı olmayan parametrelerin tümü tabloya eklenmemiştir.

14 adet hastada sorafenib altında radyolojik progresyon saptandı. Sorafenib başlangıcından radyolojik progresyona kadar geçen süreye etki eden faktörler tablo-6'da görülmektedir. Bu hastalarda radyolojik progresyon gelişene kadar geçen süre 18,3 hafta idi (6,3-57,1). Progresyonsuz sağkalım için yapılan univaryans analizlerde ise yaş (p=0,531) ve cinsiyetin (p=0,311) herhangi bir etkisi saptanmazken siroz olan hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha uzun gösterildi (p=0,044). Siroz etyolojisinde HBV (p=0,06), HCV (p=0,612), alkol (p=0,426), kriptojenik (p=0,149) olmasının herhangi bir anlamlı etkisi saptanamadı. ECOG skorunun progresyon süresine etkisi saptanmazken (p=0,678) Child B olan hastaların A olanlara göre progresyon süresinin daha kısa olduğu gösterildi (p=0,015). Progresyon geliştiği saptanan 15 hastanın içerisinde Child C hasta yoktu. Child skorunun aynı zamanda progresyona kadar geçen süre açısından anlamlı bir risk faktörü olduğu yapılan multivaryans analizlerle gösterildi (p=0,33). AFP düzeyi, tümör çapı ve lezyon sayısının herhangi bir etkisi yoktu (p=0,195, p=0,1, p=0,882). Yine hastalarda makrovasküler invazyon ve ekstrahepatik metastaz olmasının progresyona kadar geçen süre üzerine etkisi gösterilemedi (p=0,419, p=0,537). Sorafenib kullanımı sırasında 14 hastanın 5'inde yan etki gelişmişti ve yan etki gelişmesinin progresyona kadar geçen süre üzerine etkisi yoktu (p=0,656). Yine hastaların sorafenib öncesi aldığı tedavilerin progresyona kadar geçen süreye herhangi bir etkisi saptanmadı (p=0,866).

## TARTIŞMA VE SONUÇ

Hepatoselüler karsinom (HSK), tüm maligniteler arasında 5. sırada, kansere bağlı ölüm sebepleri arasında ise 2. sırada yer alır (166). Birçok hasta orta ve ileri evrede yakalandığından dolayı her zaman lokorejyonel tedaviler (TAKE, RF...) uygun olmayabilir. Bu tip hastalarda bir tirozin kinaz inhibitörü olan sorafenib tedavisi gündeme gelir (158). Biz de hepatoselüler karsinom tanısı ile sorafenib tedavisi verdiğimiz 63 adet hasta üzerinden kendi klinik deneyimimizi aktaracağız.

Bizim çalışmamızdaki hastaların 55'i (%87,3) erkek, 8'i (%12,7) ise kadındı. HSK'nın erkeklerde daha sık görüldüğü birçok çalışma ile ispatlanmıştır (1–3). HSK genelde en sık 6. dekatta görülmekle birlikte (10–12) tezat olarak çalışmamızdaki hastaların 39'u 65 yaş ve altında (%61,9), 24'ü ise 65 yaşından büyüktü (%38,1). Çalışmamızdaki hastaların ortanca yaşı 64 olarak bulundu. Ziogas ve ark.'nın yaş ile sorafenibin yan etkisi ilişkisini inceledikleri 190 hastayı kapsayan bir çalışmada yaşın sağkalım üzerine direkt etkisi saptanmamıştır (167). Bizim serimizde ise 65 yaş altındaki hastalarda genel sağkalım daha kısa saptandı ( $p=0,02$ ). Bu değişkenin multivaryans analizinde de yaş faktörü sağkalım için bağımsız bir risk faktörüydü ( $p=0,014$ , Hazard Ratio [HR]=2,9 %95 CI 1,2-7,1). Bu durumun sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların büyük oranda gençlerden oluşması ve bu hastaların sorafenib öncesi yaşlılara göre daha fazla tedavi almış olması olabilir. Çalışmamızda yine Ziogas'ın çalışmasına benzer şekilde cinsiyetin sağkalıma etkisi saptanmadı ( $p=0,198$ ).

Yapılan çalışmalarda HSK'lı hastaların %90'ında altta yatan siroz olduğu görülmüştür, bunun da en sık sebepleri sırasıyla HBV, HCV, alkol kullanımı ve metabolik sendromdur (168). Siroz aynı zamanda HSK açısından bilinen en önemli risk faktörüdür. Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde hastaların %85,7'sinde siroz mevcuttu ve sirozlu hastalarda etyolojik faktör olarak ilk sırada kronik viral hepatit B (38 hasta, %70,3), 2. sırada HCV (7 hasta, %13), 3. sırada ise kriptojenik karaciğer sirozu gelmekteydi (4 hasta,

%7,4). Giannini ve ark'nın (169) yaptıkları bir çalışmada siroz olmadan HSK gelişen 52 adet hasta incelenmiş ve bu hastalarda ileri evre tümörlerin sirozlu hastalara nazaran daha sık görüldüğü ve iyi korunmuş karaciğer rezervleri olmasına rağmen küratif tedavi şanslarının daha düşük ve prognozlarının daha kötü olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızdaki sirozlu hastaların diğer hastalarla kıyaslandığında sağkalım sürelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadıysa da ( $p=0,827$ ) sirozlu hastalarda progresyonsuz sağkalımın daha uzun olduğu görüldü ( $p=0,044$ ).

Sorafenibin HSK'lı hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında genel sağkalımı 2,3-2,8 ay artırdığı, bu konu ile ilgili yapılmış olan en büyük iki çalışma olan SHARP ve Asya-Pasifik çalışmaları ile gösterilmiştir (158,159). Bu çalışmalardaki hastalar fonksiyonel kapasiteleri iyi olan ve CP-A hastalardır. Bu sebeple kılavuzlar sorafenibi diğer yöntemlerin hiçbirisiyle tedavi edilemeyen (BCLC-C) ve karaciğer rezervi ile fonksiyonel kapasitesi nispeten iyi (CP-A, ECOG 0-2) hastalar için önermektedir. Fakat, klinik pratikte ileri evre hastalarda başka tedavi seçeneği olmaması sebebiyle bu kriterleri tam karşılamayan hastalarda da sorafenib kullanılmaktadır. Bu sebeple klinik deneyimlerin ortaya konulduğu geniş kohort çalışmaları yapılmaktadır ve bu çalışmaların birçoğunda yüksek ECOG skoru ve CP-C skoru ile azalmış sağkalım ilişkisi gösterilmiştir. Bu şekilde dizayn edilmiş bir çok merkezli bir çalışmada (170) sorafenib ile tedavi edilmiş 320 hastanın %70'i CP-A, %24'ü CP-B, %4'ü ise CP-C skoruna sahipti. Yine aynı çalışmada hastaların önemli bir kısmı (%88) ECOG 0-1 performans skoruna sahipti. Çalışma analiz sonuçlarında CP-C ve ECOG skoru 2-3 olan hastalarda mortalite artmış olarak bulundu ( $p=0,012$ ,  $p=0,001$ ). ECOG skoru 2-3 olan hastalarda progresyona kadar geçen süre de daha kısaydı ( $p=0,041$ ). Bizim serimizde ise, hastaların birçoğunun performansı ECOG 0-1 (49 hasta, %77,8) Child-Pugh Skoru ise A idi (50 adet hasta, %79,4), ECOG 3 ve 4 hastamız yoktu. Çalışmamızda ECOG performans skoru 2 olan hastalarda sağkalım süresi 0-1 olanlara göre daha kısa bulundu ( $p=0,036$ ). Child-Pugh skorunun sağkalım üzerine direk etkisi saptandı ( $p=0,001$ ) ve Child-Pugh C olan hastalar B'lere, B olanlar ise A'lara göre daha kısa süre yaşamaktaydı. Child B ve C skoru multivaryans analizde

de sağkalım için bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edildi ( $p=0,003$ ,  $HR=5,3$ , %95 CI 1,7-15,7). Yine takip sırasında sorafenib altında prognoz gelişen 14 hastanın 2 tanesi Child B, 12 tanesi ise Child A idi. Child skoru progresyonsuz sağkalım açısından da bağımsız bir risk faktörüydü, buna göre Child B hastalarda A olanlara göre daha kısa sürede progresyon geliştiği gözlemlendi ( $p=0,033$ ,  $HR=6,3$ , %95 CI 1,1-35)

AFP, HSK tanısında kullanılan ana serolojik belirteçtir ve HSK'ların yaklaşık yarısından salgılanır. 20 ng/mL üzerindeki plazma konsantrasyonları patolojik olarak kabul edilirken 400 ng/mL üzerindeki değerler tanı için güvenilirdir (171). AFP düzeyi ile ilgili olarak kitle boyutu ve metastazlarla korole olduğuna dair çalışmalar olduğu gibi (172) tersini iddia eden çalışmalar da mevcuttur (96). Tangkijvanich ve ark.'nın (172) 309 adet hastada yapmış oldukları bir çalışmada hastalar AFP değeri <20 IU/mL, 20-399 ve  $\geq 400$  IU/mL olarak üç grupta incelenmiştir. AFP değeri 400 IU/mL üzerinde olan hastalarda daha büyük tümör çapı, bilobar tutulum, masif ve diffüz tip tümör ve portal ven trombozunun daha sık görüldüğü ve bu hasta grubunun sağkalım süresinin diğerlerine göre daha kısa olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastaların %31,7'sinin tanı anındaki AFP değeri >20 ng/mL olarak bulundu. AFP değeri >200 ng/mL olan 29 adet hastanın sağkalım ve progresyona kadar geçen süreleri diğer hastalara göre istatistiksel olarak farklı değildi. Bunun sebebi sınır değer olarak 200 ng/ml'yi almış olmamız veya hasta sayımızın az olması olabilir.

HSK için kullanılan birçok evreleme yöntemi vardır. Bunlardan en bilineni olan TNM evrelemesi tümör yayılımını gösterir fakat karaciğerin durumunu göstermez. Bu nedenle içerisinde albümin ve bilirubin değerlerini de barındıran karaciğer rezervi hakkında fikir veren Child-Pugh skoru ve bu skorlama sistemi ile entegre olarak türetilmiş değişik sınıflama yöntemleri geliştirilegelmiştir (173). Biz de albümin değerinin karaciğer rezervini gösterme konusunda bir kılavuz olabileceği fikrinden yola çıkarak hastalarımızın albümin değerlerini inceledik. Çalışmamızdaki hastaların ortanca albümin değeri 3,3'tü ve hastaların 12 tanesinin (%19) sorafenib başlandığı dönemde albümin değeri 2,5 g/dL'nin altındaydı. Bu hastaların, albümin değeri >2,5 g/dL olan

hastalara göre daha kısa yaşadıkları istatistiksel analizlerle ortaya konuldu ( $p=0,005$ ). Albümin düşüklüğü multivaryans analiz sonucuna göre de sağkalım açısından bağımsız bir risk faktörüydü ( $p=0,017$ , HR=3,09 %95 CI 1,2-7,8). Tan ve ark'nın (174) yaptıkları, karaciğer operasyonu geçirmiş olan hastalarda yaş ile sağkalım ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada albümin değeri  $<3,5$  g/dL altında olan hastaların sağkalımları bizim çalışmamıza benzer şekilde daha kısa çıkmıştır ( $p=0,041$ , HR=1,1 %95 CI 1-2,4).

Hepatoselüler karsinom hematojen ve lenfatik yolla yayılabilir. Makroskopik olarak nodüler, masif veya diffüz olabilir. Sirozlu hastalarda daha çok diffüz tip görülür. Her ne kadar tümörün küçük olması ( $<5$  cm tek tümör veya her biri  $<3$  cm en fazla 3 adet tümör) iyi prognostik faktör olarak kabul edilse de (107) Ogasawara ve ark.'nın (175) 123 adet sorafenib tedavisi alan hasta üzerinde yaptıkları etkinlik çalışmasında tümör çapının ve lezyon sayısının sağkalıma etkisi saptanmamıştır ( $p=1,00$ ,  $p=0,209$ ). Bizim çalışmamızda da sorafenib tedavisi başlandığında hastaların 47'sinde (%74,6) karaciğerde 2 veya daha fazla lezyon mevcuttu ve tümör çapı ve lezyon sayısının sağkalıma etkisi gösterilemedi (sırasıyla p değerleri 0,520 ve 0,801).

HSK'lı vakaların yaklaşık %5-15'inde tanı anında ekstrahepatik metastaz görülür (76). En sık ekstrahepatik metastaz yerleri sıklık sırasına göre akciğer, intraabdominal lenf nodları, kemik, adrenal gland ve diğer organlardır. Bizim çalışmamızda 41 hastada (%65,1) ekstrahepatik metastaz saptandı. Bu yüksek oranın sebebi çalışmaya dahil edilen hastaların büyük çoğunluğunun ileri evre hastalar olmasıdır. Ekstrahepatik metastazlar en sık intraabdominal lenf nodlarına (33 hasta %52,4), sonra sırasıyla akciğer (12 hasta, %19) ve kemik (6 hasta %9,5) metastazı şeklindeydi. 18 hastada (%28,6) sorafenib başlangıcında yapılmış olan radyolojik görüntülemelerde makrovasküler invazyon saptandı. Hastalarda makrovasküler invazyon olmasının beklendiği üzere sağkalımı azalttığı gösterildi ( $p=0,045$ ) fakat ekstrahepatik metastazın sağkalıma herhangi bir etkisi gösterilemedi ( $p=0,121$ ). Ekstrahepatik metastaz yerleri tek tek incelendiğinde ise lenf nodu metastazı olmasının sağkalımı kısalttığı gösterilirken ( $p=0,041$ ) kemik ve akciğer metastazlarının herhangi bir etkisi saptanamadı (sırasıyla p değerleri

0,271 ve 0,736). Metastaz ve makrovasküler invazyon, hastalığın ileri evre sayılmasına sebep olan faktörler olmakla birlikte bu hastalarda lokorejyonel tedavi yöntemlerinin de kullanılmamasının sebeplerindendirler. Bizim çalışmamızda ekstrahepatik metastazın sağkalım üzerine etkisinin saptanmaması hasta sayısının azlığı ile ilişkili olabilir.

Sorafenib etkinliği ile ilgili yapılmış olan en büyük iki çalışma olan SHARP ve Asya-Pasifik çalışmalarına göre sorafenib kullanan hastaların yaklaşık %80'inde minör veya majör yan etkiler görülür (158,159). Sorafenibin en sık görülen yan etkileri; diyare, el-ayak sendromu ve diğer dermatolojik yan etkiler, yorgunluk, hipertansiyon, anoreksi ve bulantıdır. İlacın kullanımı ve klinisyenlerin deneyimi arttıkça sorafenib yan etkileri ile ilacın etkinliği arasında ilişki olduğu, yan etki gelişen hastaların sağkalımlarının daha uzun olduğu ortaya çıkmıştır (162,176,177). Bizim çalışmamızda hastaların %33,3'ünde (21 hastada) sorafenibe bağlı yan etki gözlemlendi. Bizdeki yan etki oranının düşük olmasının nedeni, hafif yan etkilerin hastalar tarafından vizit sırasında iletilmemiş veya kayıtlara geçilmemiş olması olabilir. Bizim serimizde görülen yan etkiler sırasıyla diyare (%7,9, 5 hasta), yorgunluk (%7,9, 5 hasta), döküntü, bulantı, transaminaz yüksekliği ve trombositopeni (4'er hasta, %6,3) ve el-ayak sendromu (%3,2, 2 hasta) şeklindeydi. Çalışmamızda sorafenib tedavisi sırasında yan etki gelişen hastalarda sağkalımın belirgin derecede daha iyi olduğu hem univaryans ( $p=0,017$ ) hem de multivaryans analizlerle gösterildi ( $p=0,048$ , HR=2,1 %95 CI 1-4,7). Yan etki gelişen hastalardaki seyrin daha iyi olması ve bu durumun birçok çalışmayla ispatlanmış olması sebebiyle sorafenib kullanımı sırasında yan etki gelişmesi iyi prognostik faktör olarak kabul edilmiştir. Yan etki türleri incelendiğinde bizim çalışmamızda sadece yorgunluk gelişen hastaların sağkalımının daha uzun olduğu saptandı ( $p=0,036$ ). Diğer yan etki gelişen hastaların sağkalımlarında belirgin fark yoktu. Di Costanzo ve ark.'nın (177) 226 hasta üzerinde yaptıkları bir retrospektif çalışmada cilt reaksiyonu, diyare ve hipertansiyon gelişen hastalarda hem sağkalım hem de progresyona kadar geçen süre daha uzun olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda yan etki gelişen hasta sayısının az olması sebebiyle istatistiksel sonuçların anlamlı çıkmadığı düşünülmüştür.



Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğunda sorafenib, tedavi sonuna kadar 800 mg/gün dozunda devam edildi (54 hasta, %87,1). Hastaların %12,9'unda (8 hastada) tedavi sırasında doz modifikasyonuna gidildi. Doz modifikasyon oranı SHARP ve Asya-Pasifik çalışmalarında sırasıyla %26 ve %31'dir (158,159). Bizim çalışmamızdaki hastaların çok az bir kısmında grade 3-4 yan etki gözlemlendiğinden doz modifikasyon oranı da düşük çıkmıştır. Hafif yan etkilerde doz modifikasyonu yapılmamıştır. Çalışmamızda sorafenib kullanımı sırasında yan etki sebebiyle doz modifikasyonu yapılmasının sağkalıma etkisi yoktu ( $p=0,978$ ) fakat lavarone ve ark.'nın (178) yaptıkları SOFIA çalışmasında tedavi süresinin %70'inden fazlasında yan etki sebebiyle yarı doz ilaç alabilen hastaların sağkalım süresinin, tedavi süresinin %70'inden fazlasında tam doz ilaç alan hastalara göre belirgin olarak daha uzun olduğu gözlemlenmiştir (21,6 aya karşılık 9,6 ay,  $p=0,0006$ ).

Çalışmamızda toplam tedavi süresi 30,7 hafta (1-317 hafta) idi. Bu süre SHARP çalışmasında 5,3 ay'dır. Bizim serimizde %9,5 hastada yan etki sebebiyle ilaç kesilmiştir. SHARP çalışmasında bu oran %38 iken Asya-Pasifik çalışmasında ise %19,5'tir. Çalışmamızdaki ortalama sağkalım süresi (OS) 24,3 hafta (6 ay) iken progresyona kadar geçen süre (PKGS) 18,3 hafta (4,5 ay) olarak hesaplandı. SHARP çalışmasında OS 10,7 ay, PKGS 5,5 ay iken Asya-Pasifik çalışmasında OS 6,5 ay PKGS ise 2,8 ay'dır. OS süremizin ve diğer sonuçlarımızın Asya-Pasifik çalışmasına daha yakın olmasının sebebi ülkemizin coğrafi konumu sebebiyle HBV hastalarının daha sık görülmesi ve hasta dağılımımızın bu çalışma ile daha çok benzeşmesi olabilir.

Sirozlu hastalarda rutin haline getirilmiş olan yakın izlem protokollerine rağmen HSK'lı hastaların sadece %40-60'ı erken evrede tanı alır. Bizim çalışmamızdaki hastaların da çoğu orta-ileri evre hastalardı ve %85,7'si sorafenib öncesi çeşitli tedaviler almıştı. Bruix ve ark.'nın (179) 2015 yılında yayınladıkları 1114 hastayı kapsayan bir çalışmada önceden ablasyon ve rezeksiyon yapılmış hastalarda adjuvan sorafenibin rekürrensiz sağkalıma olan etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda sorafenib grubu ile plasebo grubu arasında rekürrensiz sağkalım süresi açısından anlamlı fark saptanmamıştır (HR 0,940 %95 CI 0,78-0,13,  $p=0,26$ ) ve adjuvan sorafenib

kullanımının etkisiz olduğu ifade edilmiştir. Bizim çalışmamızda sorafenib adjuvan tedavi olarak planlanmamış olmasına karşılık önceki tedavi yöntemlerinin hastanın sağkalımına olan etkisini araştırdık. Sorafenib öncesinde sistemik kemoterapi veya girişimsel tedavi almış olmanın sağkalım ile herhangi bir ilişkisi saptanamadı ( $p=0,201$ ) fakat subgrup analizlerinde sorafenib öncesi RF ve rezeksiyon yapılan hastaların daha uzun yaşadıkları tespit edildi ( $p$  değerleri sırasıyla 0,047 ve 0,042). Sorafenib öncesi transplant yapılmış olan hastaların sağkalım süresi yapılmayanlara kıyasla daha kısaydı ( $p=0,019$ ). Önceki sistemik tedaviler kullanılan ajanlara göre ayrı ayrı incelendiğinde ise en uzun yaşam süresi oksaliplatin bazlı tedavi almış olan grupta iken en kısa yaşam süresi sisplatin bazlı tedavi alan grupta saptandı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ( $p=0,047$ ).

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında retrospektif olarak dizayn edilmiş olması ve bu durumun bazı dataların kaybına yol açmış olması, hasta sayısının az olması ve çalışmanın tek merkezli olması sayılabilir. Özellikle yan etkiler ve bunların süreleri, şiddetleri gibi değişkenlerde data kayıpları mevcuttu.

Sonuç olarak; çalışmamızda özellikle karaciğer fonksiyonları nispeten korunmuş hastalarda sorafenibin sağkalımı artırdığı doğrulanmıştır. İleri Child skoru, normal / hafif düşük albümin düzeyi ve sorafenib kullanımı sırasında yan etki gelişmesi ile sağkalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Child-Pugh C olan ve performans durumu kötü olan hastaların sağkalım sürelerinin kısa olduğu bir gerçek olmakla birlikte bu hastalarda sorafenib kesinlikle kullanılamaz demek doğru değildir.

## KAYNAKLAR

1. Munoz N, Bosch X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Ishak K, editors. *Neoplasms of the Liver*. Springer; 1989. p. 3.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011;61(2):69–90.
3. 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.
4. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatology* 2006;45(4):529–38.
5. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, Lucchini F, Negri E, La Vecchia C. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. *Hepatology* 2008;48(1):137–45.
6. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer* 2016;122(9):1312–37.
7. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 2016;27(5):926–33.
8. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J. *Cancer Incidence in five continents: IARC scientific publications volume VIII*. Lyon: IARC Press; 2002.
9. Naugler WE, Sakurai T, Kim S, et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007;317(5834):121–4.
10. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet Lond Engl* 1981;2(8256):1129–33.
11. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325(10):675–80.
12. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328(25):1797–801.
13. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, McGlynn KA, El-Serag HB. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology* 2004;127(5):1372–80.
14. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9(7):617–623
15. Bralet MP, Régimbeau JM, Pineau P, et al. Hepatocellular carcinoma occurring in nonfibrotic liver: epidemiologic and histopathologic analysis of 80 French cases. *Hepatology* 2000;32(2):200–4.

16. Chen J-D, Yang H-I, Iloeje UH, et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138(5):1747–54.
17. Chen C-J, Yang H-I, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295(1):65–73.
18. Chen C-F, Lee W-C, Yang H-I, et al. Changes in serum levels of HBV DNA and alanine aminotransferase determine risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;141(4):1240–8
19. Yu M-W, Yeh S-H, Chen P-J, et al. Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(4):265–72.
20. Tseng T-C, Liu C-J, Yang H-C, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142(5):1140-1149.
21. Lin TM, Chen CJ, Lu SN, et al. Hepatitis B virus e antigen and primary hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 1991;11(6):2063–5.
22. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS, et al. Additive effect modification of hepatitis B surface antigen and e antigen on the development of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1996;73(12):1498–502.
23. Yang H-I, Lu S-N, Liaw Y-F, et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168–74.
24. Dragosics B, Ferenci P, Hitchman E, Denk H. Long-term follow-up study of asymptomatic HBsAg-positive voluntary blood donors in Austria: a clinical and histologic evaluation of 242 cases. *Hepatology* 1987;7(2):302–6.
25. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Time-dependent relative risk of hepatocellular carcinoma for markers of chronic hepatitis B, The REVEAL HBV study. *Hepatology* 2005;42(1):722.
26. Tong MJ, Blatt LM, Kao J-H, Cheng JT, Corey WG. Basal core promoter T1762/A1764 and precore A1896 gene mutations in hepatitis B surface antigen-positive hepatocellular carcinoma: a comparison with chronic carriers. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2007;27(10):1356–63.
27. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ, et al. Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010;51(5):1531–7.
28. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010;53(2):348–56.
29. Shen Y-C, Hsu C, Cheng C-C, Hu F-C, Cheng A-L. A critical evaluation of the preventive effect of antiviral therapy on the development of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C or B: a novel approach by using meta-regression. *Oncology* 2012;82(5):275–89.
30. Singal AK, Salameh H, Kuo Y-F, Fontana RJ. Meta-analysis: the impact of oral anti-viral agents on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(2):98–106.

31. Huang Y-T, Jen C-L, Yang H-I, et al. Lifetime risk and sex difference of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis B and C. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2011;29(27):3643–50.
32. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 1):67–74.
33. Norder H, Hammas B, Lee SD, et al. Genetic relatedness of hepatitis B viral strains of diverse geographical origin and natural variations in the primary structure of the surface antigen. *J Gen Virol* 1993;74 ( Pt 7):1341–8.
34. Yu MW, You SL, Chang AS, Lu SN, Liaw YF, Chen CJ. Association between hepatitis C virus antibodies and hepatocellular carcinoma in Taiwan. *Cancer Res* 1991;51(20):5621–5.
35. Benvegnù L, Fattovich G, Noventa F, et al. Concurrent hepatitis B and C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A prospective study. *Cancer* 1994;74(9):2442–8.
36. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). *Gut* 2000;46(3):420–6.
37. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH. Models to predict hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection: The REVEAL HBV study. *Hepatology* 2005;42(1):714.
38. Liu S, Zhang H, Gu C, et al. Associations between hepatitis B virus mutations and the risk of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2009;101(15):1066–82.
39. Lin C-W, Lin C-C, Mo L-R, et al. Heavy alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B virus-related cirrhosis. *J Hepatol* 2013;58(4):730–5.
40. Li Q, Yu C-H, Yu J-H, et al. ABO blood group and the risk of hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *PloS One* 2012;7(1).
41. Børresen ML, Koch A, Biggar RJ, et al. Hepatocellular carcinoma and other liver disease among Greenlanders chronically infected with hepatitis B virus: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(22):1676–85.
42. Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet Lond Engl* 1989;2(8670):1004–6.
43. Mahale P, Torres HA, Kramer JR, et al. Hepatitis C virus infection and the risk of cancer among elderly US adults: A registry-based case-control study. *Cancer* 2017;123(7):1202–11.
44. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138–48.
45. Hoshida Y, Villanueva A, Sangiovanni A, et al. Prognostic gene expression signature for patients with hepatitis C-related early-stage cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144(5):1024–30.

46. Budhu A, Wang XW. The role of cytokines in hepatocellular carcinoma. *J Leukoc Biol* 2006;80(6):1197–213.
47. Moriya K, Fujie H, Shintani Y, et al. The core protein of hepatitis C virus induces hepatocellular carcinoma in transgenic mice. *Nat Med* 1998;4(9):1065–7.
48. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009;49(3):729–38.
49. Zaman SN, Johnson PJ, Williams R. Silent cirrhosis in patients with hepatocellular carcinoma. Implications for screening in high-incidence and low-incidence areas. *Cancer* 1990;65(7):1607–10.
50. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan. Clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211(3):277–87.
51. Chen CJ, Wang LY, Lu SN, et al. Elevated aflatoxin exposure and increased risk of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1996;24(1):38–42.
52. Qian GS, Ross RK, Yu MC, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 1994;3(1):3–10.
53. Yu SZ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10(6):674–82.
54. Yu MC, Tong MJ, Govindarajan S, Henderson BE. Nonviral risk factors for hepatocellular carcinoma in a low-risk population, the non-Asians of Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(24):1820–6.
55. Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 2000;85(4):498–502.
56. Hassan MM, Hwang L-Y, Hatten CJ, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology* 2002;36(5):1206–13.
57. Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma - epidemiological evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31(10):1051–63.
58. Donato F, Tagger A, Gelatti U, 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.
59. Kew MC. Hepatic iron overload and hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2014;3(1):31–40.
60. Fairbanks KD, Tavill AS. Liver disease in alpha 1-antitrypsin deficiency: a review. *Am J Gastroenterol* 2008;103(8):2136–2141.
61. Koh JC, Loo WM, Goh KL, et al. Asian consensus on the relationship between obesity and gastrointestinal and liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(8):1405–13.

62. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;126(2):460–8.
63. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1871–7.
64. Li Q, Li W-W, Yang X, et al. Type 2 diabetes and hepatocellular carcinoma: a case-control study in patients with chronic hepatitis B. *Int J Cancer* 2012;131(5):1197–202.
65. Wang P, Kang D, Cao W, Wang Y, Liu Z. Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28(2):109–22.
66. Yang W-S, Va P, Bray F, et al. The role of pre-existing diabetes mellitus on hepatocellular carcinoma occurrence and prognosis: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PloS One* 2011;6(12).
67. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, El-Serag HB, Davila JA, McGlynn KA. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011;54(2):463–71.
68. Lai S-W, Chen P-C, Liao K-F, Muo C-H, Lin C-C, Sung F-C. Risk of hepatocellular carcinoma in diabetic patients and risk reduction associated with anti-diabetic therapy: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):46–52.
69. Tsan Y-T, Lee C-H, Wang J-D, Chen P-C. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2012;30(6):623–30.
70. Singh S, Singh PP, Singh AG, Murad MH, Sanchez W. Statins are associated with a reduced risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2013;144(2):323–32.
71. Luo J, Yang Y, Liu J, et al. Systematic review with meta-analysis: meat consumption and the risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39(9):913–22.
72. Zhang W, Shu X-O, Li H, et al. Vitamin intake and liver cancer risk: a report from two cohort studies in China. *J Natl Cancer Inst* 2012;104(15):1173–81.
73. Larsson SC, Wolk A. Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2007;132(5):1740–5.
74. Bravi F, Bosetti C, Tavani A, Gallus S, La Vecchia C. Coffee reduces risk for hepatocellular carcinoma: an updated meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2013;11(11):1413–1421.
75. Bruix J., Sherman M. AASLD Practice Guideline, Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. [Internet]. 2010; Available from: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked/Practice/Guidelines/HCCUpdate2010.pdf>
76. European Association for Study of Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice

- guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2012;48(5):599–641.
77. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;30(1):37–47.
  78. Santagostino E, Colombo M, Rivi M, et al. A 6-month versus a 12-month surveillance for hepatocellular carcinoma in 559 hemophiliacs infected with the hepatitis C virus. *Blood* 2003;102(1):78–82.
  79. Kim DK, Ahn SH, Palk YH. Semiannual surveillance for hepatocellular carcinoma improved patient survival compared to annual surveillance (korean experience). *Hepatology* 2007;46:403.
  80. Chang T-S, Wu Y-C, Tung S-Y, et al. Alpha-Fetoprotein Measurement Benefits Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients with Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2015;110(6):836–844.
  81. Miller WJ, Baron RL, Dodd GD, Federle MP. Malignancies in patients with cirrhosis: CT sensitivity and specificity in 200 consecutive transplant patients. *Radiology* 1994;193(3):645–50.
  82. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329–38.
  83. Yang JD, Kim WR, Park KW, et al. Model to estimate survival in ambulatory patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56(2):614–21.
  84. Yau T, Tang VYF, Yao T-J, Fan S-T, Lo C-M, Poon RTP. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2014;146(7):1691–1700.
  85. Edge SB, Byrd DR, Compton CC. American Joint Committee on Cancer. American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 7th. New York: Springer; 2017; p.175.
  86. Abou-Alfa G, Pawlik SJ, Vauthey J-N. AJCC Cancer Staging Manual, 8th. Chicago: AJCC; 2017. p. 287.
  87. Shindoh J, Andreou A, Aloia TA, et al. Microvascular invasion does not predict long-term survival in hepatocellular carcinoma up to 2 cm: reappraisal of the staging system for solitary tumors. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1223–9.
  88. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28(3):751–5.
  89. Luo J-C, Hwang S-J, Wu J-C, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. *Hepatogastroenterology* 2002;49(47):1315–9.
  90. Uka K, Aikata H, Takaki S, et al. Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2007;13(3):414–20.
  91. Choi HJ, Cho BC, Sohn JH, et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: prognostic factors and outcome: brain metastasis from HCC. *J Neurooncol* 2009;91(3):307–13.



92. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56(4):908–43.
93. Liu X, Cheng Y, Sheng W, et al. Clinicopathologic features and prognostic factors in alpha-fetoprotein-producing gastric cancers: analysis of 104 cases. *J Surg Oncol* 2010;102(3):249–55.
94. Sterling RK, Wright EC, Morgan TR, et al. Frequency of elevated hepatocellular carcinoma (HCC) biomarkers in patients with advanced hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2012;107(1):64–74.
95. Chen DS, Sung JL, Sheu JC, et al. Serum alpha-fetoprotein in the early stage of human hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1984;86(6):1404–9.
96. Gupta S, Bent S, Kohlwes J. Test characteristics of alpha-fetoprotein for detecting hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C. A systematic review and critical analysis. *Ann Intern Med* 2003;139(1):46–50.
97. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med* 2015;162(10):697–711.
98. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9(2):161–7.
99. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology [Internet]. [cited 2016 Feb 27]; Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp)
100. Torzilli G, Belghiti J, Kokudo N, et al. A snapshot of the effective indications and results of surgery for hepatocellular carcinoma in tertiary referral centers: is it adherent to the EASL/AASLD recommendations?: an observational study of the HCC East-West study group. *Ann Surg* 2013;257(5):929–37.
101. Vauthey J-N, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2002;20(6):1527–36.
102. Yang L-Y, Fang F, Ou D-P, Wu W, Zeng Z-J, Wu F. Solitary large hepatocellular carcinoma: a specific subtype of hepatocellular carcinoma with good outcome after hepatic resection. *Ann Surg* 2009;249(1):118–23.
103. Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ, et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: a meta-analysis. *Ann Surg* 2008;247(1):49–57.
104. Meric F, Patt YZ, Curley SA, et al. Surgery after downstaging of unresectable hepatic tumors with intra-arterial chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2000;7(7):490–5.
105. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):311–22.

106. Regimbeau J-M, Kianmanesh R, Farges O, Dondero F, Sauvanet A, Belghiti J. Extent of liver resection influences the outcome in patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Surgery* 2002;131(3):311–7.
107. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334(11):693–9.
108. Wong SN, Reddy KR, Keeffe EB, et al. Comparison of clinical outcomes in chronic hepatitis B liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc* 2007;13(3):334–42.
109. Yoo HY, Patt CH, Geschwind J-F, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2003;21(23):4329–35.
110. Tanabe KK, Curley SA, Dodd GD, Siperstein AE, Goldberg SN. Radiofrequency ablation: the experts weigh in. *Cancer* 2004;100(3):641–50.
111. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103(6):1201–9.
112. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 1, Normal findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):184–93.
113. Sainani NI, Gervais DA, Mueller PR, Arellano RS. Imaging after percutaneous radiofrequency ablation of hepatic tumors: Part 2, Abnormal findings. *AJR Am J Roentgenol* 2013;200(1):194–204.
114. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17(3):684–92.
115. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;3:CD011650.
116. de Baère T, Risse O, Kuoch V, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181(3):695–700.
117. Cahill BA. Management of patients who have undergone hepatic artery chemoembolization. *Clin J Oncol Nurs* 2005;9(1):69–75.
118. Liapi E, Georgiades CC, Hong K, Geschwind J-FH. Transcatheter arterial chemoembolization: current technique and future promise. *Tech Vasc Interv Radiol* 2007;10(1):2–11.
119. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332(19):1256–61.

120. Boulin M, Guiu B. Chemoembolization or Bland Embolization for Hepatocellular Carcinoma: The Question Is Still Unanswered. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2017;35(2):256–7.
121. Prajapati HJ, Xing M, Spivey JR, et al. Survival, efficacy, and safety of small versus large doxorubicin drug-eluting beads TACE chemoembolization in patients with unresectable HCC. *AJR Am J Roentgenol* 2014;203(6):706-714.
122. Brown DB, Pilgram TK, Darcy MD, et al. Hepatic arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: comparison of survival rates with different embolic agents. *J Vasc Interv Radiol JVIR* 2005;16(12):1661–6.
123. Ni J, Liu S, Xu L, Sun H, Chen Y. Transarterial chemoembolization combined with percutaneous radiofrequency ablation versus TACE and PRFA monotherapy in the treatment for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139(4):653–9.
124. Palmer DH. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(21):2756.
125. Sato K, Lewandowski RJ, Bui JT, et al. Treatment of unresectable primary and metastatic liver cancer with yttrium-90 microspheres (TheraSphere): assessment of hepatic arterial embolization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006;29(4):522–9.
126. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2017;350-56
127. Morris DL, Horton MD, Dilley AV, Warlters A, Clingan PR. Treatment of hepatic metastases by cryotherapy and regional cytotoxic perfusion. *Gut* 1993;34(9):1156–7.
128. Wang C, Wang H, Yang W, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md* 2015;61(5):1579–90.
129. Liang S-X, Zhu X-D, Lu H-J, et al. Hypofractionated three-dimensional conformal radiation therapy for primary liver carcinoma. *Cancer* 2005;103(10):2181–8.
130. Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(5):452–9.
131. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2016;34(5):460–8.
132. Huitzil-Melendez F-D, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced hepatocellular carcinoma: which staging systems best predict prognosis? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2010;28(17):2889–95.
133. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2015;33(6):550–8.

134. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30(1):52–60.
135. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421–30.
136. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer* 1988;62(3):479–83.
137. Gish RG, Porta C, Lazar L, et al. Phase III randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2007;25(21):3069–75.
138. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, Pretorius FJ, Carbone PP. Chemotherapy studies in primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial. *Cancer* 1978;42(5):2149–56.
139. Melia WM, Johnson PJ, Williams R. Induction of remission in hepatocellular carcinoma. A comparison of VP 16 with adriamycin. *Cancer* 1983;51(2):206–10.
140. Porta C, Moroni M, Nastasi G, Arcangeli G. 5-Fluorouracil and d,l-leucovorin calcium are active to treat unresectable hepatocellular carcinoma patients: preliminary results of a phase II study. *Oncology* 1995;52(6):487–91.
141. Patt YZ, Hassan MM, Aguayo A, et al. Oral capecitabine for the treatment of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and gallbladder carcinoma. *Cancer* 2004;101(3):578–86.
142. Abdel-Rahman O, Abdel-Wahab M, Shaker M, Abdel-Wahab S, Elbassiony M, Ellithy M. Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol Northwood Lond Engl* 2013;30(3):655.
143. Yang TS, Lin YC, Chen JS, Wang HM, Wang CH. Phase II study of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;89(4):750–6.
144. Parikh PM, Fuloria J, Babu G, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Trop Gastroenterol Off J Dig Dis Found* 2005;26(3):115–8.
145. Lombardi G, Zustovich F, Farinati F, et al. Pegylated liposomal doxorubicin and gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 study. *Cancer* 2011;117(1):125–33.
146. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer* 2007;109(7):1384–90.
147. Boige V, Raoul J-L, Pignon J-P, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer* 2007;97(7):862–7.
148. Qin S, Bai Y, Lim HY, 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 Off J Am Soc Clin Oncol* 2013;31(28):3501–8.
149. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1993;17(3):389–94.
  150. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;31(1):54–8.
  151. Huether A, Höpfner M, Sutter AP, Schuppan D, Scherübl H. Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics. *J Hepatology* 2005;43(4):661–9.
  152. Hung WC, Chuang LY, Tsai JH, Chang CC. Effects of epidermal growth factor on growth control and signal transduction pathways in different human hepatoma cell lines. *Biochem Mol Biol Int* 1993;30(2):319–28.
  153. Schiffer E, Housset C, Cacheux W, et al. Gefitinib, an EGFR inhibitor, prevents hepatocellular carcinoma development in the rat liver with cirrhosis. *Hepatology* 2005;41(2):307–14.
  154. Huynh H, Nguyen TTT, Chow K-HP, Tan PH, Soo KC, Tran E. Over-expression of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) kinase (MEK)-MAPK in hepatocellular carcinoma: its role in tumor progression and apoptosis. *BMC Gastroenterol* 2003;3:19.
  155. Giambartolomei S, Covone F, Levrero M, Balsano C. Sustained activation of the Raf/MEK/Erk pathway in response to EGF in stable cell lines expressing the Hepatitis C Virus (HCV) core protein. *Oncogene* 2001;20(20):2606–10.
  156. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* 2006;66(24):11851–8.
  157. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetic study of the Novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 2005;23(5):965–72.
  158. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378–90.
  159. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25–34.
  160. Bruix J, Raoul J-L, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. *J Hepatology* 2012;57(4):821–9.
  161. Abou-Alfa GK, Amadori D, Santoro A, et al. Safety and Efficacy of Sorafenib in Patients with Hepatocellular Carcinoma (HCC) and Child-Pugh A versus B Cirrhosis. *Gastrointest Cancer Res GCR* 2011;4(2):40–4.

162. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract* 2012;66(7):675–83.
163. Raoul J-L, Bruix J, Greten TF, et al. Relationship between baseline hepatic status and outcome, and effect of sorafenib on liver function: SHARP trial subanalyses. *J Hepatol* 2012;56(5):1080–8.
164. Kudo M, Imanaka K, Chida N, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990 2011;47(14):2117–27.
165. Liu L, Chen H, Wang M, et al. Combination therapy of sorafenib and TACE for unresectable HCC: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(3).
166. Stewart B, Wild C. World cancer report 2014. Lyon: International Agency for research on Cancer. World Health Organ 2014;
167. Ziogas DC, Papadatos-Pastos D, Thillai K, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: age is not a problem. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2017;29(1):48–55.
168. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5).
169. Giannini EG, Marengo S, Bruzzone L, et al. Hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis in Italy. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2013;45(2):164–9.
170. Doyle A, Marsh P, Gill R, et al. Sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma: a multi-centre real-world study. *Scand J Gastroenterol* 2016;51(8):979–85.
171. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet* 2012;379(9822):1245–55.
172. Tangkijvanich P, Anukulkarnkusol N, Suwangool P, et al. Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma: analysis based on serum alpha-fetoprotein levels. *J Clin Gastroenterol* 2000;31(4):302–8.
173. Tanriverdi O. A discussion of serum albumin level in advanced-stage hepatocellular carcinoma: a medical oncologist's perspective. *Med Oncol [Internet]* 2014 [cited 2017 Jun 30];31(11).
174. Tan J-T, Zhao C, Peng N-F, et al. Association between age and overall survival of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *J Surg Oncol* 2016;114(8):966–70.
175. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Analysis of Sorafenib Outcome: Focusing on the Clinical Course in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *PLOS ONE* 2016;11(8).
176. Shomura M, Kagawa T, Shiraishi K, et al. Skin toxicity predicts efficacy to sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2014;6(9):670–6.

177. Di Costanzo GG, de Stefano G, Tortora R, et al. Sorafenib off-target effects predict outcomes in patients treated for hepatocellular carcinoma. *Future Oncol Lond Engl* 2015;11(6):943–51.
178. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology Baltim Md* 2011;54(6):2055–63.
179. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1344–54.



## TEŞEKKÜR

Tıp fakültesi ve uzmanlık eğitimim sürecinde bana güç veren; annem ve ilk öğretmenim Dilek ŞAHİN'e, yol göstericim babam Murat ŞAHİN'e ve biricik kardeşlerim Fırat ŞAHİN ve Aras ŞAHİN'e,

Her zaman yanımda olan en büyük destekçim, sevgili eşim İsmail TIRNOVA'ya,

Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitim sürecinde desteğini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Özkan KANAT'a ve hekimlik sanatını bana öğreten, tecrübelerinden faydalandığım ve eğitimime destek olan tüm diğer İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına,

Zorlu asistanlık sürecinde sırt sırta verdiğim, bana gerçek ve kadim birer dost olan Dr. Eda EYLEMER ve Dr. Filiz MERCAN'a,

Temmuz 2013 tarihinden itibaren bir ferdi olmaktan gurur duyduğum Uludağ Üniversitesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına,

Sonsuz teşekkür ederim.



## ÖZGEÇMİŞ

4 Ekim 1986 tarihinde İstanbul'un Fatih ilçesinde doğdum. Annem Dilek Şahin ve babam Murat Şahin'in ilk çocuğuyum. S. Fırat Şahin ve Ş. Aras Şahin isminde iki erkek kardeşim var. İlköğrenimimi İstanbul Burak Reis İlkokulu'nda tamamladıktan sonra 1997 yılında İstanbul Şişli Anadolu Lisesi'ni kazandım ve 2004 yılında mezun oldum. 2004-2010 yılları arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tıp eğitimimi tamamladım. 6 ay kadar İstanbul Beşiktaş Toplum Sağlığı Merkezi'nde zorunlu hizmetimi yaptıktan sonra Kağıthane 7 No'lu Aile Sağlığı Merkezi'nde 2 yıl aile hekimi olarak görev yaptım. 2013 yılında Tıpta Uzmanlık Sınavı'nı kazanarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda iç hastalıkları uzmanlık eğitimime başladım. Halen bu kurumda görevime devam etmekteyim.