Hepatosellüler karsinomlu olguların klinik olarak değerlendirilmesi

Clinical evaluation of hepatocellular carcinoma cases

Banu Demet ÇOŞKUN[1], Eylem SEVİNÇ[2], Erol ÇAKMAK[3]

Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, [1]Gastroenteroloji Kliniği, [2]Pediatrik Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, [3]Gastroenteroloji Bilim Dalı, Sivas

Giriş ve Amaç: *Primer hepatosellüler karsinom, Türkiyede yaygındır ve prognozu oldukça kötüdür. Türkiye'deki hepatosellüler karsinom ile ilgili veriler oldukça kısıtlıdır.* ***Gereç ve Yöntem:*** *Bu çalışmada Ocak 2013-Aralık 2015 tarihleri arasında iki farklı merkezde hepatosellüler kanser tanısı alan 54 hastanın risk faktörleri, demografik özellikleri ve laboratuvar/radyolojik bulguları retrospektif olarak değerlendirildi.* ***Bulgular:*** *Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 62,7±8,5 idi. Hastaların 42'si (%77,7) erkek ve 12'si (%22.3) kadın idi. Hastaların 24'ü (%44.4) hepatit B, 20'si (%37.3) hepatit C, 5'i (%9.2) hepatit B,+hepatit delta, 3'ü (%5.5) hepatit B,+hepeatit C, iken 2'si de (%3.7) nonalkolik steatohepatit idi. Hastaların 47'sinde (%87) siroz vardı. Siroz olan hastaların 22'si (%46.8) Child A, 20'si (%42.5) Child B ve 5'i (%10.6) Child C idi. Olguların 13'ünde (%24.1) portal ven trombozu vardı. Hastaların 20'sinde (%37) tek kitle izlenirken, 31'sinde (%57.4) multipl kitle ve 3'ünde (%5.6) diffüz hepatosellüler karsinom izlenmiştir. Ortalama tümör çapı 10,4 cm (aralık 2-30 cm) idi. Hastaların 34'ü (%63) semptomatik izlenirken, 10'una (%18.5) radyofrekans ablasyon, 8'ine (%14.8) kemoembolizasyon, 1'ine (%1.85) cerrahi ve 1'ine (%1.85) karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır.* ***Sonuç:*** *Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de hepatosellüler karsinom etiyolojisinde viral hepatitler en önemli risk faktörüdür. Viral hepatitlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması için halkın bilinçlendirilmesi ve aşı programlarına uyumun artırılması gereklidir. Hepatosellüler karsinom geliştirme riski yüksek olan hastalar ise sıkı tarama programlarına dahil edilmelidir.*

Anahtar kelimeler: *Hepatit, karsinom, karaciğer*

Background and Aims: *Primary hepatocellular cancer is common in Turkey, and its prognosis is poor. There are limited data associated with hepatocellular cancer in Turkey.* ***Material and Methods:*** *In the current study, clinical, demographic, and laboratory/radiologic data on 54 patients who were diagnosed with hepatocellular cancer in the Department of Gastroenterology of two different centers were retrospectively evaluated.* ***Results:*** *There were 54 patients (77.7% male, 22.3% female) with a mean age of 62.7±8.5 years. The etiology of hepatocellular cancer was hepatitis B virus in 24 (44.4%) patients, hepatitis C virus in 20 (37.3%), hepatitis B virus + hepatitis D virus in 5 (9.2%), hepatitis B virus + hepatitis C virus in 3 (5.5%), and steatohepatitis in 2 (3.7%). Liver cirrhosis was present in 47 (87%) patients. Of the cirrhotic patients, 22 (46.8%) had Child A, 22 (42.5%) had Child B, and 5 (10.6%) had Child C. Portal vein thrombosis was found in 13 (24.1%) patients. There was a single nodule in 20 (37%), multiple nodules in 31 (57.4%), and diffuse involvement in 3 (5.6%) patients. The mean tumor diameter was 10.4 cm (range 2–30 cm). Whereas 34 (63%) of the patients received symptomatic therapy, 10 patients (18.5%) were treated with radiofrequency ablation, 8 (14.8%) with chemoembolization, 1 (1.85%) with surgery, and 1 (1.85%) with liver transplantation.* ***Conclusion:*** *The results of this study indicate that viral hepatitis is the major risk factor for HCC in Turkey. Increased public awareness and compliance with vaccination programs are required to reduce the disaster of viral hepatitis. Patients at high risk for developing hepatocellular cancer should be entered into surveillance programs.*

Key words: *Hepatitis, carcinoma, liver.*

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HSK), hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümörüdür. HSK dünyada 6. en yaygın tümör (749.000 yeni vaka) olup ölüme neden olan 3. en sık (692.000 vaka) tümördür (1). Dünyada HSK insidansı ile kronik viral hepatitlerin coğrafik dağılımı arasında sıkı paralellik vardır. Özellikle kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonunun endemik olduğu Asya ve Uzak doğu ülkelerinde HSK insidansı en yüksektir (2,3). Sağlık Bakanlığı Ulusal Kanser Kontrol Birimi'nden elde edilen verilere göre 2004-2006 yılları arasında Türkiye'de rölatif HSK insidansı erkeklerde %1.9, kadınlarda %1.1'dir. Erkeklerde kadınlardan 2-3 kat daha sık görülmektedir (4).

HSK'lı vakaların %70-90'ı siroz zemininde gelişmektedir ve kronik hepatit B ve C enfeksiyonları sirozun en önemli nedenleridir. Hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) taşıyan bireylerde HSK rölatif riskinin normal popülasyona göre 223 kez arttığı gösterilmiştir (5,6). HSK gelişimi için diğer risk faktörleri; erkek cinsiyet, ileri yaş, sigara ve alkol kullanımı, aflatoksin maruziyeti, nonalkolik karaciğer yağlanması, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı, primer biliyer siroz, hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği ve glikojen depo hastalığıdır (7,8). HSK tanısı klinik ve laboratuvar bulguların desteklediği, radyolojik ve histopatolojik veriler ile konur. Tedavide erken tanı ve erken cerrahi

İletişim: Banu Demet ÇOŞKUN
Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Gastroenteroloji Kliniği, Kayseri
Tel: +90 352 336 88 84 • E-mail: demetcoskun2@gmail.com

Geliş Tarihi: 22.01.2016 • **Kabul Tarihi:** 16.03.2016

girişim en önemli yaklaşımdır. Prognoz tümör kitlesine, sayısına, yayılımına, vasküler invazyon ve metastaz varlığına bağlıdır (9,10).

Bu çalışmada biz Ocak 2013–Aralık 2015 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bölümü'nde HSK tanısı alan 54 olgunun risk faktörleri, laboratuvar bulguları ve tümör karakteristiklerini ortaya koymayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2013–Aralık 2015 tarihleri arasında Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi ile Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümlerinde HSK tanısı alan 54 olgunun alındığı retrospektif bir çalışmadır. HSK tanısı patolojik ve/veya görüntüleme yöntemleri (dinamik karaciğer manyetik rezonans ve bilgisayarlı tomografi) ile konuldu. Hastaların 31'ne kitle biyopsisi yapıldı. Hastaların tanı anındaki demografik ve laboratuvar bulguları Tablo 1'de gösterildi.

BULGULAR

Hastalarımızın yaş ortalaması 62,7±8,5 yıl idi. Hastaların 39'u 50-70 yaş arasında, 11'i 70 yaş üstünde ve 4'ü 50 yaş altında idi. Hastaların 42'si (%77,7) erkek, 12'si (%22.3) kadın idi. Erkek/Kadın oranı 3.5 idi. Hastaların 40'ında (%74.1) HSK tanısı konmadan önce bilinen kronik karaciğer hastalığı (siroz veya kronik hepatit) öyküsü mevcuttu. Kronik karaciğer hastalığı tanısı ile HSK tanısı arasında geçen ortalama süre 5 yıl (1–16 yıl) idi. Hastaların 14'ünde (%25.9) ise bilinen kronik karaciğer hastalığı öyküsü olmayıp, HSK ve kronik karaciğer hastalığı tanısı birlikte kondu.

Etyolojilerine göre sınıflandırdığımızda olguların 24'ü (%44.4) hepatit B virüsü (HBV), 20'si (%37.3) hepatit C virüsü (HCV), 5'i (%9.2) HBV+hepatit delta virüsü (HDV), 3'ü (%5.5) HBV+HCV ve 2'si (%3.7) nonalkolik steatohepatit (NASH) idi. Hastaların HSK etyolojileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Olguların 47'sinde siroz vardı. Sirotik hastaların ortalama Child Turcotte Pugh Skoru 6,6±1,5 (aralık 6-11) ve ortalama son dönem karaciğer hastalığı modeli [Model for end stage liver disease (MELD)] skoru 11,4±4,4 idi. Hastaların 22'si (%46.8) Child A, 20'si (%42.5) Child B ve 5'i (%10.6) Child C idi. Hastaların 29'unda (%53.7) asit, 13'ünde (%24.1) portal ven trombozu ve 8'inde (%14.8) grade 1 veya 2 hepatik ensefalopati mevcuttu. Hastaların tümör karakteristikleri Tablo 3'de gösterilmiştir.

Çekilen dinamik karaciğer manyetik rezonans (MR) bulgularına göre hastaların 20'sinde (%37) tek kitle izlenirken, 31'sinde (%57.4) multipl kitle ve 3'ünde (%5.6) diffüz HSK izlenmiştir. HSK'lı 1 vakada tümör çapı 1 cm, 15 vakada 2-5 cm arasında iken diğer olgularda tümör çapı 5 cm'den büyük idi. Ortalama tümör çapı 10,4 cm (aralık 2–30 cm) idi. Hastaların 42'sinde (%77.7) kitle sağ lobda izlenmiştir. HSK tanısı anında bakılan alfafetoprotein (AFP) düzeyleri; 28 hastada < 20 ng/dl, 7 hastada 20-200 ng/dl ve 19 hastada > 200 ng idi.

Hastalar uygulanan tedavilere göre değerlendirildiğinde; 34 (%63) hasta semptomatik izlenirken, 10 (%18.5) hastaya radyofrekans ablasyon, 8 (%14.8) hastaya kemoembolizasyon, 1 (%1.85) hastaya cerrahi ve 1 (%1.85) hastaya karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır.

Tablo 1. HSK'lı hastaların demografik, klinik ve laboratuvar bulguları

Parametreler	HSK (n: 54)
Yaş (yıl)	62,7±8,5
Cinsiyet (E/K)	42/12
WBC (/10^3)	4,6 (3,6-6,5)
Hb (gr/dl)	12,7±2,05
Platelet (/103)	105 (74-188)
AST (IU/L)	71,5 (47,2-117,2)
ALT (IU/L)	51(33,5-78,2)
Total bilirubin (mg/dl)	1,6 (1,3-2,87)
Albümin (gr/dl)	3,4 (2,8-3,7)
Protrombin zamanı (sn)	16±2,5
Sedimentasyon (mm/h)	26 (15-42)
CRP (gr/dl)	15,9 (3,8-44,2)
Alfa- fetoprotein (ng/ml)	28,9 (7,8-1000)
CPS Skor	6,6±1,5
MELD	11,1±4,3

WBC: White blood cells, Hb: Hemoglobin, AST: Aspartat aminotranferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, MELD: Model for End Stage Liver Disease (son dönem karaciğer hastalığı modeli), CPS: Child Turcotte Pugh skor.

Tablo 2. Hepatosellüler karsinomlu hastaların etyolojileri

Etyoloji	n (%)
HBV	24 (%44.4)
HCV	20 (%37.3)
HBV+HCV	3 (%5.5)
HBV+HDV	5 (%9.2)
NASH	2 (%3.7)

HBV: Hepatit B virüsü, HCV: Hepatit C virüsü, HDV: Hepatit D virüsü, NASH: Non-alkolik steatohepatit

Tablo 3. Hepatosellüler kanserli hastaların tümör özellikleri

	N (%)
Siroz durumu	
- Var	14 (%25.9)
- Yok	40 (%74.1)
Tümör yerleşim yeri	
- Sağ lob	42 (%77.8)
- Sol lob	10 (%18.5)
- Her iki lob	2 (%3.7)
Tümör çapı	
- < 2 cm	1 (%1.9)
- 2-5 cm	15 (%27.8)
- > 5 cm	38 (%70.4)
Tümör sayısı	
- Tek	20 (%37)
- Multipl	31 (%57.4)
- Diffüz tutulum	3 (%5.6)
Vasküler invazyon	
- Var	3 (%5.5)
- Yok	51 (%94.5)
Ekstrahepatik metastaz	
- Var	5 (%9.2)
- Yok	49 (%90.8)
Portal ven trombozu	
- Var	13 (%24.1)
- Yok	41 (%75.9)
BCLC Stage	
(0/A/B/C/D)	1/4/9/6/34
AFP (ng/ml)	
- < 20 ng/ml	28 (%51.9)
- 20-200 ng/ml	7 (%12.9)
- >200 ng/ml	19 (%35.2)

BCLC: Barcelona Cancer Liver Clinic, AFP: Alfa-fetoprotein

TARTIŞMA

Günümüzde HSK en yaygın tümörlerden birisidir ve insidansı viral hepatitlerin coğrafik dağılımına paralel olarak değişmektedir. Asya ve Batı Afrika ülkelerinde HSK gelişimi için KHB enfeksiyonu en önemli etyolojik risk faktörü iken Batı ülkelerinde HCV enfeksiyonu ön plandadır. Türkiye, %5-10 HBV taşıyıcı oranı ile endemik ülkelerden biridir. Türkiye'deki HCV prevalansı ise %1.5'dur (5, 11). Biz de çalışmamızda Türkiye'nin İç Anadolu Bölgesi'nde HSK gelişimi için primer risk faktörünün KHB infeksiyonu (%44.4) olduğunu saptadık. Diğer risk faktörleri ise sırasıyla HCV (%37.3), HBV+HDV (%9.2), HBV+HCV (%5.5) ve NASH (%3.7) idi. Uzunalimoğlu ve arkadaşlarının Türkiye'nin 7 farklı bölgesinden oluşan 207 HSK'lı hastada yaptıkları bir çalışmada; hastaların 116'sında kronik hepatit B (KHB), 48'inde kronik hepatit C (KHC) ve 33'ünde alkol alımı saptanmıştır. Ek olarak; Anti-HDV verisine ulaşılabilen 69 KHB hastasının 13'ünde Anti-HDV pozitifliği saptanmıştır (11). Alacacıoğlu ve arkadaşları da 221 HSK'lı hastayı değerlendirdikleri çok merkezli çalışmalarında en önemli etyolojik risk faktörünün KHB enfeksiyonu (%44.4) olduğunu saptadılar. Bu her iki çalışmada da 2. en önemli risk faktörü KHC enfeksiyonu idi (12).

HSK'lu hastalar asemptomatik olabileceği gibi halsizlik, yorgunluk, iştahsızlık, ateş, üst karın ağrısı, sarılık ve kilo kaybı gibi konstitüsyonel semptomlarla da başvurabilirler. Ayrıca HSK'lı hastalarda hipoglisemi, hiperkalsemi, hiperkolesterolemi, eritrositoz, trombositoz gibi paraneoplastik sendromlar (PNS) da görülebilir. Nadiren HSK'lı hastalar tümör rüptürüne bağlı massif intrabdominal kanama sonucu akut batın kliniğiyle de başvurabilir (13,14). Bizim hastalarımızın çoğunda konstitüsyonel semptomlar mevcut iken 1 hastamıza HSK rüptürüne bağlı intraabdominal hemoraji kliniği ile tanı konuldu. Hastalarımızdan hiç birinde PNS saptanmadı.

Alfafetoprotein (AFP), HSK'da en yaygın kullanılan biyomarkırdır, tanıda ve prognozun değerlendirilmesinde kullanılır. AFP >200 ng/ml olarak saptanması HSK için tanısal kabul edilmiştir (15). Ancak erken evre HSK'ların yalnızca %10-20'sinde anormal değerlerde olduğu saptanmıştır. Bu nedenle Avrupa ve Amerika karaciğer hastalıkları çalışma grubu (EASL ve AASLD); AFP'i HSK taramasından çıkarmış olup tek başına ultrasonografi yapılmasını önermektedir (16). Arhan ve arkadaşlarının 98 HSK'lıyı değerlendirdikleri bir çalışmada AFP düzeyi hastaların 41'inde (%41,8) <20 ng/ml, 27'sinde (%27,6) 20–200 ng/ml ve 30'unda (%30.6) >200 ng/ml tespit edildi (17). Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise AFP düzeyleri; hastaların 85'inde (%38.9) <20 ng/ml, 68'inde (%30.3) 21-400 ng/ml ve 48'inde (%21.7) > 400 ng/ml idi (12). Bizim çalışmamızda hastaların HSK tanısı anında bakılan AFP düzeyleri; 28 (%51.8) hastada <20 ng/dl, 7 (%12.9) hastada 20-200 ng/dl arasında ve 19 (%35.2) hastada AFP >200 ng/ml idi. Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak AFP düzeyi < 20 ng/ml olan hastaların oranı diğer çalışmalar ile benzerdi. AFP düzeyi ile ilgili bu oranlar HSK tanısında duyarlılığın yetersiz olduğunu desteklemektedir.

Günümüzde klinik pratikte HSK'li hastaların prognozunu belirlemek ve hastalığın evresine göre uygun tedavi yöntemini seçebilmek için 8 farklı evreleme sistemi geliştirilmiştir. Bu evreleme sistemleri, tümör, nod, metastaz (TNM) evrelemesi, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) skor, Barcelona, Okuda skor, French skor, Japan integrated staging (JIS), Chinese University Prognostic

Index (CUPI) ve ER (östrojen reseptör)'dür. Ancak bu evreleme sistemlerinden yalnızca CLIP skor, JIS ve BCLC sisteminin faklı toplumlarda validasyonu yapılmıştır (18). BCLC (Barcelona Cancer Liver Clinic) evreleme sistemi ilk kez 1999'da yayınlanmıştır. Hem EASL hem de AASLD tarafından HSK için standart evreleme sistemi olarak kabul edilmiştir. BCLC skoru; primer tümörün sayısı-çapı, karaciğer rezervi ve fiziksel performansdan oluşur. Aynı zamanda bu sistem her evreye göre hastanın alması gereken tedavi yöntemini de belirlememize yardımcı olmaktadır (18,19). Bu çalışmada BCLC skoruna göre; 5 hastaya erken evre (BCLC stage 0-A), 9 hastaya intermediate evre (BCLC stage B), 6 hastaya ileri evre (BCLC stage C) ve 34 hastaya terminal dönemde (BCLC stage D) HSK tanı konuldu.

Hepatik rezeksiyon HSK'un tedavisi için küratif tedavidir. Soliter, tümör çapı <5 cm'den küçük, Child A grubu sirotik hastalar cerrahi rezeksiyon için en uygun adaydırlar. Tümör çapı <5 cm HSK'lar için rezeksiyon sonrası 5 yıllık sağ kalım oranı %70'dir (20). Bizim çalışmamızda yalnızca 2 hastada HSK hepatik rezeksiyon ile çıkarıldı. Hepatik rezeksiyon yapılamayan Child B ve C grubu sirotik hastalar için diğer bir en iyi tedavi yöntemi de karaciğer transplantasyonudur (21). Karaciğer transplantasyonu, günümüzde ekstrahepatik metastaz ve makrovasküler invazyon olmaması durumunda Milan kriterlerine göre (soliter, tümör çapı ≤5 cm veya ≤3 tümör ve tümör çapı ≤3cm) hastalara uygulanmaktadır. Bu kriterlere uygun yapılan transplantasyonlarda hastalarda 4 yıllık sağ kalım oranı %70-75'dir ve nüks oranı %15'in altındadır (22).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda; HSK için karaciğer transplantasyon kriterleri (tek tümör boyutu ≤6.5 cm ve ≤3 tümörün varlığı durumunda en büyük boyutu ≤4.5 cm ve toplam tümör yükü ≤8 cm) genişletildiğinde uzun dönem sağkalım oranlarının Milan kriterleri ile benzer olduğu saptanmıştır. Ancak literatürde genişletilmiş kriterleri kullanarak uzun dönem sağ kalım oranlarını değerlendirmek için bilgiler yetersizdir (20,23). Bizim çalışmamızda HCV'e bağlı Child C grubu karaciğer sirozu ile takip edilen ve tümör çapı 5 cm olan 1 hasta canlı vericisinin olması üzerine karaciğer transplantasyonuna yönlendirilmiştir.

Rezeksiyona ve karaciğer transplantasyonuna uygun olmayan özellikle Child A ve B grubu hastalara 5 cm'den küçük HSK'un tedavisinde lokal tedaviler önemli yer tutmaktadır. Bu tedaviler sıklıkla palyasyon amaçlı kullanılmakla beraber seçilmiş vakalarda iyi sonuçlar elde edilmektedir (17). Bu yöntemler transarteryel kemoembolizasyon (TAKE), perkütan alkol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RFA) ve yitrium-90 intraarteriel hedeflenmiş radyoterapidir. Bu çalışmada hastaların 33'ü tedavisiz izlenirken, 10 hastaya RFA, 8 hastaya TAKE, 2 hastaya cerrahi ve 1 hasta da karaciğer transplantasyonu uygulanmıştır.

Sonuç olarak gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de HSK gelişiminde viral hepatitler önemli rol oynamaktadır. Viral hepatitlere bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılması için halkın bilinçlendirilmesi ve aşı programlarına uyumun artırılması gerekmektedir. Kronik viral hepatitli ve sirozlu hastalarda ise olası HSK'un erken teşhisi açısından hastaların ülkemizde daha etkili bir şekilde takip edilmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999;340:745-50.
3. Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatology 2008;48:137-45.
4. Eser S, Olcayto E, Karakılınc H, ve ark. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Epidemiyoloji ve Koruma Şube Müdürlüğü, 2004-2006 yılları Türkiye kanser insidansı. Erişim:http//www.kanser.gov.tr/folders/file/8İl-2006-son.pdf.
5. Nguyen VTT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. J Viral Hepat 2009;16:453-63.
6. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129-33.
7. Song IH, Kim KS. Current status of liver diseases in Korea: hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2009;15:S50-S59.
8. Ferenci P, Fried M, Labrecque D, et al; World Gastroenterology Organisation Guidelines and Publications Committee. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Hepatocellular Carcinoma (HCC): A Global Perspective. J Gastrointestin Liver Dis 2010;19:311-7.
9. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329-38.
10. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. Cancer 1985;56:918-28.
11. Uzunalimoglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci 2001;46:1022-8.
12. Alacacioğlu A, Somali I, Simsek I, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. Jpn J Clin Oncol 2008;38;683-8.
13. Qu Q, Wang S, Chen S, et al. Prognostic role and significance of paraneoplastic syndromes in hepatocellular carcinoma. Am Surg 2014;80:191-6.

14. Tateishi R, Yoshida H, Matsuyama Y, et al. Diagnostic accuracy of tumor markers for hepatocellular carcinoma: a systematic review. Hepatol Int 2008;2:17-30.
15. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma differ between Japan, United States, and Europe. Liver Cancer 2015;4:85-95.
16. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. HPB (Oxford) 2005;7:35-41.
17. Arhan M, Akdoğan M, İbiş M, et al. Tek merkeze at hepatosellüler karsinom verileri; retrospektif çalışma. Akademik Gastroenteroloji Dergisi 2009;8:18-23.
18. Subramaniam S, Kelley R.K, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. Chin Clin Oncol 2013;2:33.
19. Omata M, Lesmana L.A, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2010; 4: 439-74.
20. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991;110:726-34.
21. 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;334:693-9.
22. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33:1394-403.