

Hepatoselüler kanserli hastaların klinik özellikleri ve prognostik faktörleri; tek merkez deneyimi

Clinical features and prognostic factors of hepatocellular carcinoma patients; single center experience

Recep ALANLI,¹ Fahriye Tuğba KÖŞ,² Doğan UNCU,³ Ozan YAZICI,³ Nuriye ÖZDEMİR,³ Sercan AKSOY,⁴ Nisbet YILMAZ,¹ Ekrem ABAYLI,¹ Nurullah ZENGİN³

¹Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği, Ankara;

²Manisa Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Manisa;

³Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Ankara;

⁴Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Ankara

AMAÇ

Hepatoselüler kanser (HSK) tanısı almış olan hastaların etiyolojik, demografik, klinik özelliklerin ve sağkalıma etki eden prognostik faktörlerin incelenmesi amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran HSK tanılı 213 hasta geriye dönük olarak incelendi.

BULGULAR

Kırk (%18.8) hastada alkol öyküsü, 142 (%66.7) hastada hepatit B, 26 (%12.2) hastada ise hepatit C öyküsü mevcuttu. Ortanca genel sağkalım 5.5 ay (%95 GA: 3.5-7.5) olarak bulundu. Genel sağkalım üzerinde; ECOG performans durumu, Child-Pugh skoru, portal ven trombozu, AFP düzeyi, siroz varlığı, albümin, bilirubin, AST düzeyleri ile tedavi seçiminin istatistiksel anlamlı etkisi gözlemlendi. Birinci basamak kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde; 65 (%91.5) hastada progresif hastalık, 2 (%2.8) hastada kararlı hastalık, 4 (%5.6) hastada parsiyel yanıt saptandı.

SONUÇ

Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de HSK etiyolojisinde viral hepatitler önemli rol oynamaktadır. Tüm çabalara rağmen bu hastalıkta yaşam süreleri kısadır ve sitotoksik tedaviler etkili değildir.

Anahtar sözcükler: Hepatoselüler karsinom; prognoz; sağkalım.

OBJECTIVES

We aimed to evaluate the etiologic, demographic factors, clinical features and also prognostic factors which effect the survival of hepatocellular cancer (HCC) patients.

METHODS

We retrospectively analyzed 213 HCC patients who were diagnosed at medical oncology clinic.

RESULTS

Fourth (18.8%) chronic alcoholic, 142 (66.7%) hepatitis B, and 26 (12.2%) patients were hepatitis C. Median overall survival was 5.5 months (95% CI: 3.5-7.5). We detected statically significant effect of ECOG performance status, Child-Pugh score, portal venous thrombosis, levels of albumin, bilirubin, AST and AFP, presence of cirrhosis and the choice of treatment modality on overall survival. Assessment of response to first-line chemotherapy, 65 (91.5%) patients had progressive disease, two (2.8%) patients had stable disease, four (5.6%) patients had a partial response.

CONCLUSION

Viral hepatitis is the major leading etiological factors of HCC in our country. Despite all efforts, shorter life spans and cytotoxic therapies are not effective in this disease.

Key words: Hepatocellular cancer; prognostic factors; survival.

İletişim (Correspondence): Dr. Fahriye Tuğba KÖŞ. Manisa Devlet Hastanesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, 45010 Manisa, Turkey.

Tel: +90 - 236 - 231 45 96 e-posta (e-mail): tugbasan@yahoo.com

© 2013 Onkoloji Derneği - © 2013 Association of Oncology.

Hepatoselüler karsinom (HSK) dünyada en sık görülen beşinci kanser ve en öldürücü üçüncü kanserdir.^[1] HSK gelişiminde bilinen en önemli risk faktörü sirozdur. Hepatit B virüsü (HBV) ve hepatit C virüsüyle (HCV) olan kronik enfeksiyonlar dünya genelinde sirozun en önemli nedenleridir.^[2,3] Toksik maddelere maruziyet, otoimmün hepatit, primer biliyer siroz, alkol, nonalkolik steatohepatit, diabetes mellitus, obezite, hemokromatozis diğer sebeplerdir.^[4] Tümörün büyüklüğü, sayısı, karaciğerdeki dağılımı ve lokalizasyonu ile zeminde siroz olup olmaması prognozu etkiler. Hastalarda ideal tedavi seçeneği cerrahidir.^[5] Lokal kama rezeksiyon ya da segmentektomi kür amacı ile tercih edilen yöntemlerdir. Cerrahide amaç mümkün olduğu kadar karaciğer dokusunu koruyarak ve tümörün çevresinde 1 cm'lik bir normal doku bırakarak tamamen çıkarılmasıdır.^[5] Karaciğer nakli ile daha uzun yaşam süreleri bildirilmektedir.^[6] Transkatater arter embolizasyonu, perkütan etanol enjeksiyonu ve radyofrekans ablasyon cerrahi yapılmayanlara tercih edilen lokal tedavi seçenekleridir. Bu yöntemlerin yaşam süresini artırdığı gösterilmiştir.^[7-9] Sistemik kemoterapinin yararı ise sınırlıdır. Sorafenip gibi yeni ajanlarda ise sonuçlar daha iyi olarak saptanmıştır.^[10] HSK'lı hastalarda çeşitli çalışmalarla Barcelona Clinic Liver Cancer Staging Sistem (BCLC), Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) ve Okuda gibi^[11-13] prognostik faktörlerin belirlendiği evreleme kriterleri ortaya çıkarılmıştır.

Bu çalışmada hepatoselüler kanser tanısı almış hastaların etiyolojik, demografik ve klinik özellikler açısından incelemeyi ve sağkalıma etki eden prognostik faktörleri belirlemeyi hedefledik.

HASTALAR VE YÖNTEM

Kasım 2002-Nisan 2011 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Onkoloji Kliniği'ne başvuran HSK tanılı 213 hastanın geriye dönük olarak taranması ile yapıldı. Dosyalardaki bilgilerden ve hastane kaynaklarından hastaların klinik, patolojik bilgileri ve takip verileri incelendi. Hastaların sağkalım durumları dosya bilgilerinden, otomasyon sisteminden ve gerektiğinde telefon ile ulaşılarak öğrenildi. Genel sağkalım, tanı anından itibaren ölüme dek veya son

kontrol tarihine dek geçen süre olarak belirlendi ve ay cinsinden hesaplandı. Çalışma için etik kurul onayı alındı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel işlemlerde Statistical Package for Social Sciences 13 (SPSS for Windows 13.0) paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma veya ortanca (minimum-maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) biçiminde ifade edildi.

Olası tüm kategorik risk faktörlerinin genel sağkalım üzerine etkilerinin olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile değerlendirildi. P değerleri 0.05 altında olan faktörler için ileri analizi için Cox regresyon analizi uygulandı. Risk faktörlerine ilişkin ortanca sağkalım ve bir yıllık sağ kalıma ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı. P<0.05 için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların ortanca yaşı 60 (dağılım 19-85) idi. Hastaların 172'si (%80.8) erkekti. Kırk (%18.8) hastada alkol kullanma öyküsü mevcuttu. Ortanca tümör boyutu 68 mm (dağılım 8-187) idi. Hastaların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ortalama takip süresi 10.3 ay idi. Ortanca genel sağkalım 5.5 ay (%95 GA: 3.5-7.5) olarak bulundu. Tüm hasta grubunda bir yıl yaşama oranı %33.1 ve iki yıl yaşama oranı %23.2 saptanmıştır.

Genel sağkalım üzerinde; ECOG performans durumu, Child-Pugh skoru, portal ven trombozu, AFP düzeyi, siroz varlığı, albumin, bilirubin, AST düzeyleri ile tedavi seçiminin istatistiksel anlamlı etkisi gözlemlendi (Tablo 2, 3).

Elli yaş altı ve üstü hastalar karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.73). Ayrıca cinsiyet (p=0.16), diyabet öyküsü (p=0.34), alkol kullanımı (p=0.09), hepatit B ve C mevcudiyeti (sırasıyla p=0.65 ve p=0.19) ile sağ kalım arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı.

Hastalara uygulanan tedavilere göre değerlendirildiğinde; 67 (%34.7) hasta tedavisiz izlenirken,

Tablo 1
Hasta özellikleri

Özellikler	n	%
Yaş (yıl)		
Ortalama (aralık)	60	39-80
Cinsiyet		
Kadın	41	19.2
Erkek	172	80.8
ECOG performans durumu		
0-1	80	37.6
2	88	41.3
≥3	45	21.2
Hepatit		
B	142	66.7
C	26	12.2
Siroz		
Var	81	38.0
Yok	132	62.0
Child-Pugh skoru		
A	55	25.9
B	146	68.4
C	55	25.9
Tanda evre		
I	28	13.1
II	30	14.1
IIIA	59	27.7
IIIB	38	17.8
IIIC	2	0.9
IVA	11	5.2
IVB	43	20.2
Metastaz yeri		
Akciğer	32	74.4
Beyin	2	4.6
Kalp	2	4.6
Pankreas	2	4.6
Böbreküstü bezi	5	11.6
Kemik	3	6.9
Portal ven trombozu		
Var	45	21.1
Yok	33	15.5
Bilinmiyor	135	63.4
Tanı yöntemi		
Biopsi	136	63.8
Klinik tanı	77	36.2
Asit		
Var	82	38.5
Yok	131	61.5
Cerrahi (palyatif/küratif)		
Var	21	42.3
Yok	192	57.7
Lokal tedavi		
Alkol ablasyon	2	0.9
Radyofrekans ablasyon	7	3.3
Kemoembolizasyon	32	15.0
Sistemik tedavi		
Var (Kemoterapi/Sorafenib)	80	41.5
Yok (Tedavisiz izlem)	67	34.7

68 (%35.2) hastaya kemoterapi, 20 (%10.4) hastaya kemoembolizasyon, 12 (%6.2) hastaya kemoembolizasyon + KT, 17 (%8.8) hastaya cerrahi, 6 (3.1%) hastaya radyofrekans ablasyon, 1 (%0.5) hastaya radyofrekans + KT, 1 (%0.5) hastaya alkol ablasyon, 1 (%0.5) hastaya alkol ablasyon + KT uygulanmıştır. Tedavi gruplarına göre sağkalım oranları Tablo 4’de gösterilmiştir.

Kemoterapi alan hastalardan 54’üne (%67) adriamisin tedavisi, 26’sına (%33) 5-fluorouracil+folinik asit tedavisi verilmiştir. Birinci basamak kemoterapiye dirençli hastalara da sorafenip tedavisi verilmiştir.

Küratif cerrahi yapılan 17 hastanın takiplerinde 15 hastada relaps gelişirken 2 hasta 36 ay ve 46 aylarda hastaliksız olarak izlenmektedir. Birinci basamak kemoterapi yanıt değerlendirilmesinde; 65 (%91.5) hastada progresif hastalık, 2 (%2.8) hastada kararlı hastalık, 4 (%5.6) hastada parsiyel yanıt saptandı.

TARTIŞMA

Karaciğerin en sık primer kanseri HSK’dır ve prognozu kötüdür. Stuart ve ark.nın yaptığı bir çalışmada ortalama yaşam süresi 10 ay bulunmuştur.^[14] Benzer diğer çalışmalarda hastaların ortalama yaşam süresi 14 ay ve 19 ay olarak tespit edilmiştir.^[15,16] Ortalama takip süresi 10.3 ay ve genel sağ kalım ortancası 5.5 ay olarak bulundu. Bizim çalışmamızda ortalama yaşam süresi diğer çalışmalardan daha düşük çıkmıştır. Bunun nedeninin hastaların dörtte üçünün, ya sadece KT aldığı ya da tedaviyi tolere edemeyip tedavisiz izleme alındığı için olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmalarda çeşitli laboratuvar değerlerinin HSK prognozunda etkili olup olmadığı araştırılmıştır. ABD’de yapılan bir çalışmada laboratuvar değerlerinden, albümin düşüklüğü, bilirubin yüksekliği ve AFP prognoza anlamlı etki ettiği tespit edilmiştir.^[14] Yao ve ark.nın yaptığı başka bir çalışmada bilirubin, trombosit ve AFP değerinin prognoza etki ettiği tespit edilmiştir.^[17] Almanya’da yapılan bir çalışmada sadece AFP ve bilirubin değerlerinin anlamlı olduğu tespit edilmiştir.^[15] Japonya’da Saito ve ark.nın yaptığı çalışmada, bilirubin, albümin, INR, AFP’nin prognozda etkili

Tablo 2

Hastaların laboratuvar değerleri ve genel sağkalıma etkisi

Parametre	n	%*	Genel sağkalım (ay) (%95 GA)	p
Albümin				
Normal	73	34.2	5.5 (2.1-8.9)	0.03
Düşük	134	62.9	3.0 (1.9-4.1)	
Bilirubin				
Normal	79	37.1	7.0 (4.0-10.0)	0.02
Yüksek	125	58.6	2.2 (1.4-3.0)	
ALT				
Normal	83	40.0	5.5 (3.5-7.5)	0.26
Yüksek	124	58.2	3.0 (2.2-3.8)	
AST				
Normal	50	23.5	11.5 (8.4-14.6)	0.008
Yüksek	158	74.2	2.6 (1.7-3.5)	
ALP				
Normal	4	1.88		**
Yüksek	196	92.0		
GGT				
Normal	26	12.2	9.0 (8.3-9.7)	0.16
Yüksek	166	77.9	3.0 (2.1-4.0)	
Hemoglobin				
Normal	99	46.5	2.5 (0.8-4.2)	0.66
Düşük	97	45.5	3.5 (1.9-5.0)	
Trombosit sayısı				
Normal	106	49.8	3.5 (2.4-4.6)	0.32
Düşük	87	40.8	3.0 (1.3-4.7)	
PTT				
Normal	140	65.7	3.2 (2.0-4.4)	0.93
Yüksek	19	8.9	4.6 (1.4-7.8)	
INR				
Normal	98	46.0	3.5 (2.4-4.6)	0.49
Yüksek	62	29.1	3.0 (1.5-5.9)	
LDH				
Normal	41	19.2	4.5 (1.8-7.1)	0.84
Yüksek	82	38.5	3.3 (1.1-5.5)	
AFP				
Normal	38	17.8	9.0 (0.1-19.4)	0.01
Yüksek	157	73.7	3.2 (2.4-4.0)	

*Verilerine ulaşılamayan hastalar değerlendirmeye alınmadı. **Hesaplama yapılmadı. ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; ALP: Alkalın fosfat; GGT: Gama glutamil transferaz; PTT: Parsiyel tromboplastin zamanı; INR: International normalized ratio; LDH: Laktat dehidrojenaz; AFP: Alfa fetoprotein.

olduğu bulunmuştur.^[18] Bizim çalışmamızda laboratuvar değerlerinden AFP düzeyi, albümin, bilirubin ve AST düzeyinin genel sağ kalıma anlamlı etki ettiği tespit edilmiştir.

Nouso ve ark.nın yaptığı çalışmada, asit, tümör sayısının çok olması ve büyük (>3 cm) olması, portal ven invazyonu olmasının kötü prognoza ne-

den olduğu tespit edilmiştir.^[19] Başka bir çalışmada performans durumu (ECOG), portal ven trombozu olması, asit ve ensefalopati varlığı prognozu etkileyen risk faktörleri olarak tespit edilmiştir.^[20] Prognostik parametreleri daha iyi belirleyebilmek için çeşitli çalışmalarda evreleme sistemleri geliştirilmiştir. Bunlardan en yaygın kullanılanlarından biri

Tablo 3

Ortanca genel yaşam süresine istatistiksel olarak anlamlı etki eden parametreler

Parametre	Ortanca yaşam süresi (%95 GA)	<i>p</i>
ECOG performans durumu		
0-1	4.6 (1.6-7.6)	0.01
2	3.6 (2.0-5.2)	
≥3	2.0(1.0-3.0)	
Child-Pugh Skoru		
A	8.0 (4.1 -11.9)	0.005
B	3.0 (2.2-3.8)	
C	1.0 (0.1-3.0)	
Siroz		
Yok	4.2 (2.6-5.8)	0.03
Var	2.2 (1.3-3.1)	
Tümör sayısı		
Bir	5.5 (2.5-8.5)	0.004
Birden çok	3.3 (2.0-4.0)	
Portal Ven trombozu		
Yok	5.5 (1.9-9.0)	0.05
Var	2.0 (0.9 -3.0)	

Tablo 4

Uygulanan tedavilere göre sağkalım

Parametre	Ortanca genel sağkalım (%95 GA)	Bir yıllık sağkalım oranı (%)	<i>p</i>
Tedavi seçimi			
Tedavisiz izlem	3.0 (1.4-4.5)	33.5	0.001
Kemoterapi	4.6 (3.3-5.8)	19.2	
Lokal tedavi	13.0 (1.0-59.0)	55.7	
Cerrahi	32.0 (1.0-68.0)	62.5	

Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sisteminde performans durumu, genel semptomlar, damar invazyonu, ekstra hepatik yayılım değerlendirmeye alınmıştır.^[11] Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) sisteminde ise Child-Pugh skoru, tümör boyutu ve nodüleritesi, damar invazyonu, AFP'nin 400'den büyük olması^[12] ve Okuda sisteminde asit, tümör boyutu karaciğerin %50'sinden fazla, albumin <3, bilirubin >3 olması değerlendirilmede kullanılmıştır.^[13] Bizim çalışmamızda genel sağkalım üzerinde ECOG performans durumu, Child-Pugh skoru, portal ven trombozu ve siroz varlığı ile tedavi seçiminin anlamlı etkisi gözlemlendi.

Hepatoselüler karsinom hastalarında tedavilerin etkinliği karşılaştırılmış. Kirchner ve ark.nın yaptığı çalışmada HSK'lı hastaların %38.9'una cerrahi tedavi yapılmış, %22'sine lokal tedavi yapılmış, %20.3'üne ise tedavi verilmemiştir. KT hastaların %10.9'una verilmiş, diğer hastalara da bu tedavilerin kombinasyonu verilmiştir.^[15] Beş yıllık yaşam süresi, cerrahi, RFA, TACE ve PEI yapılanlarda sırasıyla; %89, %70, %44 ve %43 saptanmıştır.^[18] Alacacioglu ve ark.nın yaptığı çalışmada cerrahi yapılanlarda prognoz diğer gruplara göre daha iyi tespit edilmiştir.^[16] ABD'de yapılan bir çalışmada en iyi yaşam süresi 45 ay ile,

cerrahi ile sağlanmış; aynı çalışmada lokal tedavi ile ortanca yaşam süresi 14 ay iken, tedavi alınan ve KT alanlarda kısa, sırasıyla iki ve dört ay olarak saptanmıştır.^[14] Bizim çalışmamızda hastaların %34.7'si tedavisiz izlenmiş, %41.5'i KT almış, %15'ine lokal tedavi yapılmış, %8.8'ine de cerrahi yapılmıştır. Cerrahi ve lokal tedavi alan grupta sağ kalım diğer gruplara göre anlamlı olarak daha iyi saptanmıştır. Bu sonuç yapılan diğer çalışmalarla benzer şekilde HSK'da en iyi tedavi seçeneğinin cerrahi daha sonra da lokal tedaviler olduğunu göstermektedir.

Hepatoselüler karsinomlu hastaların prognozları kötü ve tedavi yanıtları sınırlıdır. Bu nedenle etiyolojik faktörlerin bilinmesi ve korunma önemlidir. Gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de HSK etiyojisinde viral hepatitler önemli rol oynamaktadır. Viral hepatitlerin engellenmesi için halkın bilinçlendirilmesi ve aşı programlarına uyumun artırılması, viral hepatit taşıyıcılarında ise olası HSK gelişimi ve erken teşhis açısından hastaların yakın takip edilmeleri önerilir.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92. [CrossRef](#)
2. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008;371(9615):838-51. [CrossRef](#)
3. Donato F, Tagger A, Gelatti U, Parrinello G, Boffetta P, Albertini A, et al. Alcohol and hepatocellular carcinoma: the effect of lifetime intake and hepatitis virus infections in men and women. *Am J Epidemiol* 2002;155(4):323-31. [CrossRef](#)
4. Schütte K, Bornschein J, Malfertheiner P. Hepatocellular carcinoma-epidemiological trends and risk factors. *Dig Dis* 2009;27(2):80-92. [CrossRef](#)
5. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol* 2003;38(2):200-7. [CrossRef](#)
6. Bismuth H, Chiche L. Comparison of hepatic resection and transplantation in the treatment of liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1993;9(4):341-5. [CrossRef](#)
7. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32(6):1224-9. [CrossRef](#)
8. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49(2):453-9. [CrossRef](#)
9. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734-9. [CrossRef](#)
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90. [CrossRef](#)
11. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19(3):329-38. [CrossRef](#)
12. 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. [CrossRef](#)
13. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985;56(4):918-28. [CrossRef](#)
14. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States. Prognostic features, treatment outcome, and survival. *Cancer* 1996;77(11):2217-22. [CrossRef](#)
15. Kirchner G, Kirovski G, Hebestreit A, Schölmerich J, Schlitt HJ, Stoeltzing O, et al. Epidemiology and survival of patients with hepatocellular carcinoma in Southern Germany. *Int J Clin Exp Med* 2010;3(2):169-79.
16. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, Astarcioglu I, Ozkan M, Camci C, et al. Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38(10):683-8. [CrossRef](#)
17. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33(6):1394-403. [CrossRef](#)
18. Saito H, Masuda T, Tada S, Ebinuma H, Yamagishi Y, Ojio K, et al. Hepatocellular carcinoma in Keio affli-

- ated hospitals-diagnosis, treatment, and prognosis of this disease. *Keio J Med* 2009;58(3):161-75. [CrossRef](#)
19. Nouse K, Ito Y, Kuwaki K, Kobayashi Y, Nakamura S, Ohashi Y, et al. Prognostic factors and treatment effects for hepatocellular carcinoma in Child C cirrhosis. *Br J Cancer* 2008;98(7):1161-5. [CrossRef](#)
20. Sakar B, Ustuner Z, Karagol H, Aksu G, Camlica H, Aykan NF. Prognostic features and survival of inoperable hepatocellular carcinoma in Turkish patients with cirrhosis. *Am J Clin Oncol* 2004;27(5):489-93. [CrossRef](#)