

Hepatosellüler Karsinomda Erken Tanının Önemi

Canan ALKIM

Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, İstanbul

GİRİŞ/EPİDEMİYOLOJİ

Primer karaciğer kanserlerinin en sık görüleni hepatosellüler karsinomdur (HSK). Erkeklerde 5. en sık görülen kanserdir ve kansere bağlı ölümlerde ise 3. sıradadır. Kadınlarda 7. en sık görülen kanser olup kansere bağlı ölümlerde ise 6. sıradadır. Yıllık sıklığı coğrafi olarak farklılıklar göstermekte olup 3-90/100 000 arasında değişmektedir. HSK'nın coğrafi dağılımı görülme sıklığına göre 3 bölgeye ayrılarak değerlendirilmektedir (1):

- Yüksek sıklığa sahip bölgeler (15/100.000'in üstünde): Afrika'nın sahra altı bölgesi, Çin Cumhuriyeti, Hong Kong ve Tayvan. Dünyadaki bütün HSK olgularının %40'ından fazlası Çin'de bulunmaktadır.
- Orta sıklığa sahip bölgeler (3-15/100.000): Doğu ve Güney Avrupa'daki bazı ülkeler, Tayland, Endonezya, Jamaika, Haiti, Yeni Zelanda ve Alaska bu grupta yer almaktadır.
- Düşük sıklığa sahip bölgeler (3/100.000'in altında): Kuzey ve Güney Amerika, Avrupa'nın çoğu ve Orta Doğu bu gruptadır.

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı verilerine göre HSK sıklığı 2003 yılında 0,85/100.000, 2009 yılında ise erkeklerde 2,1/100.000, kadınlarda 1,2/100.000 olarak saptanmıştır (2). Bu verilere göre ülkemiz düşük sıklığa sahip bölgelerden birisi gibi görünüyor, ancak giderek artan HSK olgusuyla karşı karşıya olduğumuzu biliyoruz.

HSK erkeklerde daha sık görülmekte olup (erkek/kadın oranı 2,4:1), endemik bölgelerde bu oran artarak 5,7:1'e yükselmektedir. Genellikle 50-60 yaşlarında görülür, ancak sık görülen coğrafi bölgelerde görülme yaşı daha aşağılara düşmektedir. Afrika'nın sahra altı bölgesinde HSK'nın ortaya çıkış yaşı ortalama 33'dür. HSK sıklığı ırklara göre de farklılık göstermektedir. En sık Asyalılarda görülür. Amerika'da HSK'nın en sık Asyalılar ve Pasifik adalarından gelenlerde, ikinci sıklıkta siyah ırkta, üçüncü sıklıkta Amerikan/Alaska yerlilerinde en az ise beyaz ırkta görüldüğü belirlenmiştir (1, 3, 4).

RİSK FAKTÖRLERİ

HSK'nın en güçlü ve en sık görülen risk faktörü sirozdur. HSK'nın %80-90'ı siroz üzerinde gelişir. Çoğunluğunu (%80) hepatit B virusu (HBV) ve hepatit C virusu (HCV) oluşturur. Ayrıca HBV perinatal dönemde ve erken çocuklukta alınır, siroz gelişmeden HSK gelişebilir. Halen 5 yıllık sağkalım oranı %10'un altında olup, çok düşüktür. Ortalama sağkalım süresi 6-20 aydır. HSK son 2-3 dekatta pek çok bölgede artış göstermiştir (3, 4).

HSK'nın risk faktörleri HBV, HCV ve nedeni ne olursa olsun sirozlardır. Alkol, sigara, ve aflatoksin tek başına ya da diğer risk faktörleriyle birlikte yardımcı faktör olabilen önemli risk faktörlerindendir (5, 6) (Tablo-1).

Tablo 1. HSK için risk faktörleri

Risk Faktörleri

- Hepatit B
- Hepatit C
- Koenfeksiyonlar (B+C, B+D)
- Alkol
- Siroz, nedeni ne olursa olsun
- Aflatoksin
- Sigara
- Diabet, obezite
- Nonalkolik steatohepatit
- Herediter hemokromatozis
- Alfa-1 antitripsin eksikliği
- Evre 4 primer biliyer siroz

Tablo 2. HSK'da tanı yöntemleri

- Alfa-feto protein
- Batın ultrasonografisi
- Trifazik multimodal bilgisayarlı tomografi
- Trifazik magnetik rezonans
- Biyopsi
- Laparoskopi

HBV halen HSK için dünyadaki en önemli risk faktörüdür. HBV insidansının yüksek olduğu coğrafik bölgelerde HSK insidansı da artmaktadır. Ülkemiz de HBV açısından orta düzeyde sıklığa sahiptir. Her ne kadar HBV aşısının ulusal aşılama kapsamına alınmasından sonra azalsa da, HBV ülkemiz için önemini korumaktadır. Uzunlunoğlu ve ark.nın (7) çok merkezli, tüm Türkiye'yi kapsayan çalışmalarında HSK'nın etiyojisinde HBV %56 (%18,8'ine delta (HDV) eşlik ediyor), HCV %23,2, alkol %15,9 (alkol tek başına %7,2) ve kriptojenik %16,3 olarak belirlenmiştir.

HBV taşıyan kişilerde viral yükün yüksek seyretmesi, HBe (+)'liği, alanin aminotransferaz (ALT)'nin yüksek seyretmesi, erkek cinsiyeti, ileri yaş, alkol ve sigara tüketimi, koenfeksiyonlar (HDV, HCV) ve siroz varlığı HSK için risk faktörleridir (6). Hepatiti ya da sirozu olan hastada genel durumun bozulması, yeni belirtilerin ortaya çıkması, yüksek seyreden ALT ve alfa-fetoprotein (AFP) yanısıra ailede HSK öyküsünün olması; hekimin HSK'dan şüphelenmesini sağlamalıdır. HSK'dan ko-

ruyacak faktör var mı diye literatüre bakıldığında kafein, statinler, HBV ve HCV tedavisi, HBV aşısı öne çıkmaktadır.

KLİNİK BULGULAR

HSK çok farklı kliniklerle ortaya çıkabilir (8):

- Asemptomatik
- **Karaciğer sirozuna bağlı:** asit, sarılık, splenomegali, ensefalopati, varis kanaması
- **Tümöre bağlı:** sağ üst kadr an ağrısı, kilo kaybı, erken doyma, ele gelen kitle, kitle üzerinde üfürüm, kemik ağrısı
- **Paraneoplastik:** hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, sulu diyare, cilt bulguları gibi.

Seyrek olarak biliyer ağaca bası ya da invazyon sonucu gelişen tıkanma ikteri, hemobilia, ishal, kemik ağrısı, metastaza bağlı nefes darlığı ve tümörün rüptürü sonucu intraperitoneal kanama, ya da hemorajik asit görülebilir. HSK'ya erken tanı konması tümörü klinik oluşturmada n, asemptomatikken yakalamak demektir. Özellikle tümöre bağlı belirtiler başlamışsa tümörün erken evrede olma olasılığı hemen hemen hiç yoktur.

HSK genellikle sirotik zeminde geliştiği için multifokal olabilir. Ekstrahepatik metastaz %5-15 olguda görülür. Metastaz genellikle 5 cm'den daha büyük lezyonlarda görülür. En sık uzak metastaz görülen yerler akciğerler, intraabdominal lenf nodları, kemik ve adrenal bezlerdir.

HEPATOSELLÜLER KANSERDE TANİ YÖNTEMLERİ

Erken HSK tanısı koyabilmek için risk gruplarını bilerek bu grupların taranması ve sürveyansı önemlidir. Tanı yöntemleri Tablo 2'de görülmektedir. Sirotik bir hastada karaciğerde bir nodül saptandığında aksi kanıtlanana kadar HSK olarak kabul edilmelidir.

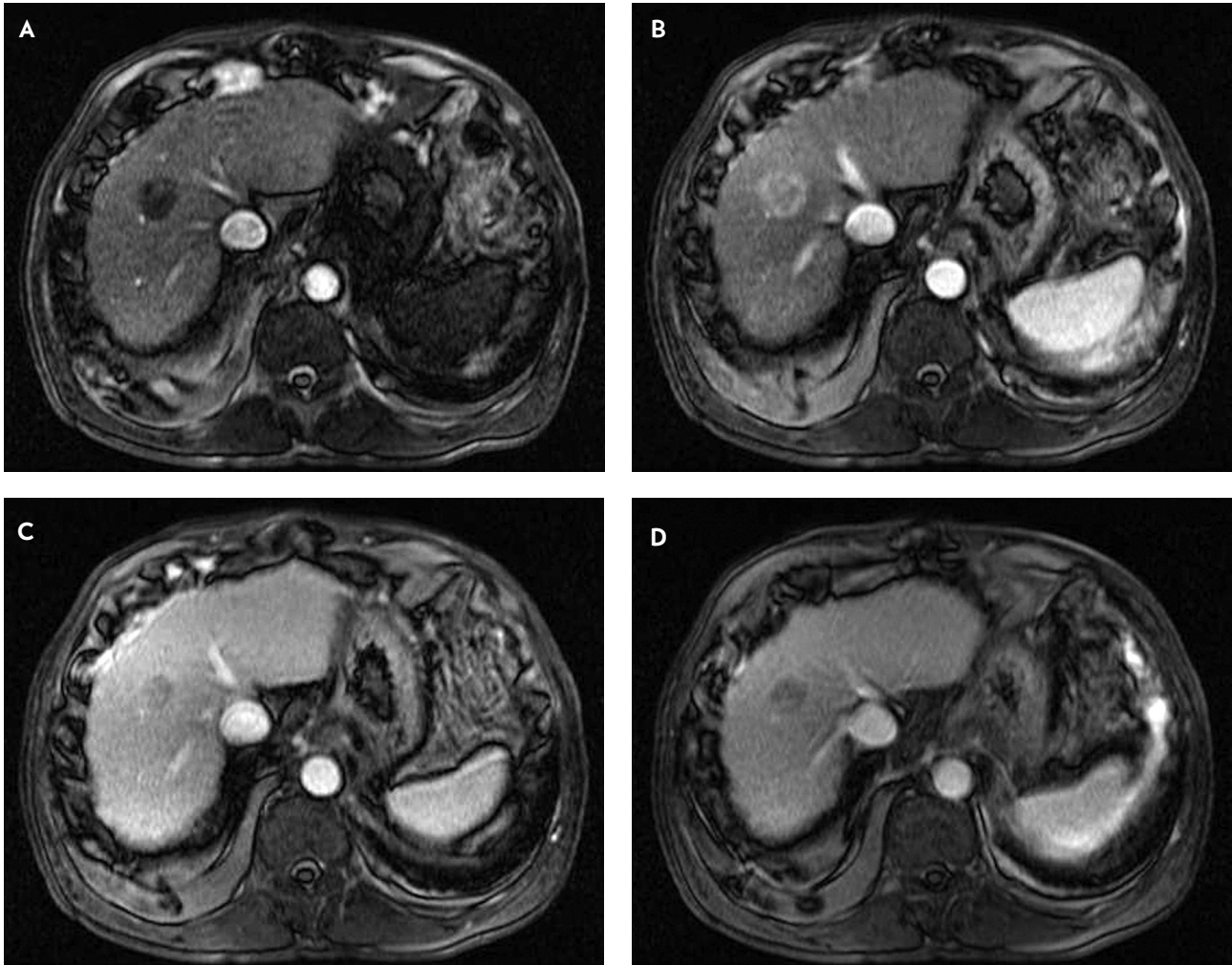
AFP HSK için en önemli serum belirteçidir. Ancak sensitivitesi düşüktür. AFP yüksekliği kronik ve akut hepatitte, sirozda görülebilir. Küçük çaplı HSK'ların %40'ında AFP düşüktür. Sensitivite ve spesifitesi alınan 'cut off' değerine göre değişmektedir. 400-500 mcg/L yüksekliğindeki AFP değerleri tanı koydurucu olabilir, ancak HSK hastalarının ancak %30-40'ında bu kadar yükselir. AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) kılavuzu 2011'deki güncellemesinde HSK taramasında sadece batın ultrasonografisi (USG) yeterlidir diye

belirtti, AFP'yi tarama ve surveyanstan çıkardı. HSK için yeni serum belirteçleri bulunmaya çalışılmaktadır: AFP-L3, des-gamma-karboksi protrombin, mikroRNA'lar gibi. Ancak rutin de kullanılır hale gelemediler (1,5,8).

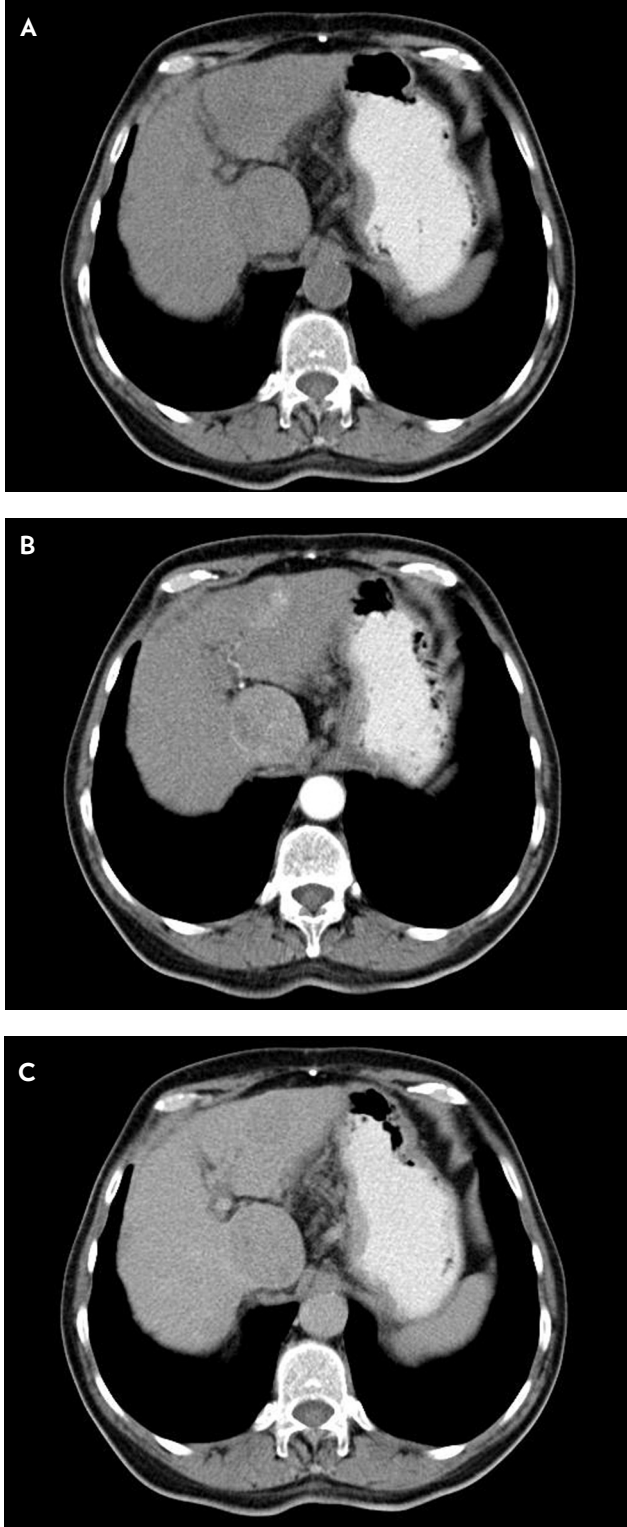
Ultrasonografi (USG) risk gruplarının taranması ve surveyan-sında kullanılacak en güvenilir yöntem olmaya devam etmektedir. Noninvaziv ve ucuzdur. Sirotik karaciğerde görülen kit-leler ve nodüller aksi kanıtlanana kadar HSK diye düşünül-melidir. Küçük HSK hipoekoiktir, tümör büyüdükçe izoekoik ve hiperekoik olabilir. AFP ile kombine kullanımda sensitivi-tenin arttığını gösteren çalışmalar var. Gaz ve obezite nede-niyle görüntü alınamayabilir. USG, HSK'yı diğer solid tümör-lerden ayıramaz. USG yapan kişiye bağlıdır, HSK'ya alışkın olan birisinin yapması önemlidir.

Karaciğer sirozunda önce rejenerasyon nodülleri gelişir, bu nodüller üzerinde displastik nodül oluşur. Displastik nodül-

ler zaman içinde HSK'ya dönüşür. Rejenerasyon nodülü nor-mal karaciğer gibi portal venden beslenirken HSK hepatik ar-terden beslenir. Rejenerasyon nodülü ve HSK arasındaki lez-yonlarda kanlanma her iki sistemden de olur. Trifazik tomog-rafi (BT) ve dinamik manyetik rezonans incelemede (MR) HSK'ya özel erken arteriyel fazda kanlanma ve geç venöz faz-da ise 'washout' görülür. Bu tipik vasküler patern ile sirotik hastada kolaylıkla tanı konabilir. Resim 1'de tipik vasküler pa-tern gösteren bir hastanın MR görüntülemesi, Resim 2'de ise BT fotoğrafları görülmektedir. Sirotik karaciğerde 1 cm altun-da nodül varsa 3 ayda bir USG ile kontrol edilmesi, çapında büyüme olursa BT ya da MR yapılması uygundur. Lezyonun boyutu 2 cm'in üzerinde ise, BT ve/veya MR ile değerlendirir. Eğer BT veya MR'dan birisinde tipik vasküler patern görü-lürse HSK tanısı konmuş olur. Karaciğerdeki lezyon tipik vas-küler paterne sahip değilse ya da karaciğer nonsirotikse bi-yopsi yapılmalıdır. Çapı 1-2 cm arasında ise daha önce 2 gö-



Resim 1. Tipik vasküler patern gösteren bir hastanın MR görüntülemesi.



Şekil 2. Tipik vasküler patern gösteren hastanın BT görüntülemesi

rüntüleme yönteminde de tipik vasküler paterni görmek gerekir deniyordu, ancak bu yöntemlerden herhangi birinde tipik paternin saptanması tanı koydurmaktadır. Bir görüntüleme atipikse 2. görüntülemeyi yapmak hem ekonomik hem

akılcı yaklaşımdır. Eğer tipik vasküler patern iki görüntülemeye de yoksa biyopsi yapmak gereklidir (4-6).

HSK'da perkütan biyopsi yukarıda söz edildiği gibi sadece görüntülemelerin atipik olduğu hastalarda yapılmalıdır. Riski ve tümörün iğne hattına ekilmesi nedeniyle kesitsel görüntülemelerin tanı koyduğu hastada yapmaya gerek yoktur. Biyopside HSK net olarak ayırt edilemezse tümör belirteçleri olarak immunhistokimyasal olarak CD34, CK7, glypican 3 ve HSP-70 kullanılabilir (8).

HSK'da Evreleme

HSK'da tedavi yöntemine karar vermek ve prognozu belirlemek için çeşitli evreleme sistemleri kullanılmaktadır (Tablo 3). Dünyada yaygın olarak kullanılan sistem Barselona grubunun ortaya koyduğu 'Barcelona Clinic Liver Cancer' (BCLC) evreleme sistemidir. Tümörün sayısı, çapı, vasküler invazyonu, ekstrahepatik yayılımı, alttaki karaciğerin durumu (Child-Pugh evresi) ve hastanın klinik performans durumuna göre hastaları çok erken evre, erken evre, orta evre, ileri evre ve son evre olarak evrelere ayırır. Buna göre yapılacak tedavi yöntemleri objektif olarak belirlenebilir. İlk 2 evre (çok erken ve erken evre) dışında küratif tedaviler uygulamak mümkün değildir (5). Transplantasyona uygun hastayı seçmek için ayrıca kriterler belirlenmiştir. En yaygın kullanılan Milan kriterlerinde vasküler invazyon ve karaciğer dışı yayılım olmayan olgularda 5 cm altında tek nodül veya her biri 3 cm'den küçük en fazla 3 nodül olan hastalara transplantasyon yapılmasını önermektedir. Bu kriterleri genişleten gruplar da vardır.

HSK'da TEDAVİ YÖNTEMLERİ

HSK tedavisinde tümörün çapı küçük, karaciğer fonksiyonları normal, bilirübin ve portal basınç normalse karaciğer rezeksiyonu yapılabilir. Karaciğer transplantasyonu hem altta yatan karaciğer sirozunu hem tümörü tedavi ettiği için altın standart tedavidir. Ancak HSK tanısı konulup nakil yapılabilen hasta sayısı çok azdır. Nakil sonrası tümör nüksü riski yüksektir, bu nedenle yukarıda belirtildiği gibi nakil için ayrıca kriterler oluşturulmuştur. Tümör ablasyon tedavileri (rad-yofrekans ablasyon, transarteriyel kemoembolizasyon, etil alkol enjeksiyonu) küçük tümörde özellikle 3 cm altında çok etkindir. Konvansiyonel sistemik kemoterapi etkisizdir. Hedefe yönelik biyolojik tedaviler (sorafenib gibi) yeni bir çığır açmışlardır, ancak henüz küratif değil palyatif etkilidirler. Tablo 4'de HSK tedavileri görülmektedir. Bunların dışında pek çok deneysel tedavi vardır (4, 6).

HSK'nın PROGNOZU

Son 15 yılda HSK'lı hastanın sağkalım süresi uzamıştır. Bu hastalara erken tanı koyulmasına, tedavi seçeneklerinin zenginleşmesine ve ulaşılabilirliğine, küratif tedaviler olan karaciğer rezeksiyon ve transplantasyonunun daha fazla uygulanmasına ve bu tedaviler sonrası sağkalımın artmasına bağlıdır. El-Serag ve ark (9) HSK tedavilerini karşılaştıran çalışmalarında sağkalımın transplant grubunda en yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ancak küratif tedavi (rezeksiyon, transplant, lokal ablasyon) yapılabilen hastaların oranı %13'tür, transplantların oranı ise %0,9'dur. HSK tedavisindeki tüm olumlu gelişmelere rağmen, başarı düşüktür, çünkü hastalar erken evrede yakalanamamaktadır.

ERKEN TANININ ÖNEMİ

HSK'da mortaliteyi azaltmanın iki yolu vardır. Birincisi HSK gelişiminin engellenmesidir. Bunun için günümüzde yapılabilecekler hepatit B aşısının yaygınlaştırılması, HBV ve HCV standart tedavilerinin uygulanmasıdır. Tayvan'da çocuklara uygulanan hepatit B aşılama programının Tayvan'daki HSK sıklığını azalttığı gösterilmiştir (10). Liaw ve ark (11) 436'sına lamivudin 216'sına ise plasebo verilen 652 HBV hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında, lamivudin grubunda HSK oranının plasebo grubundan belirgin düşük olduğunu saptamışlardır. Ayrıca yardımcı faktör olabilecek alkol, obezite ve sigara

raya dikkat etmek gereklidir. Çevresel faktörler içinde aflatoksin HSK gelişiminde önemli yere sahiptir. Mızrak ve ark'nın HBV'lilerde yaptığı çalışma aflatoksinin ülkemizde ne kadar ciddi bir sorun olduğunu göstermektedir (12). Aflatoksin hepatit B ile sinerjistik etki göstererek tümör supresör gen olan p53'ün 249. kodonunda mutasyon oluşturur. Bu mutasyon hepatokarsinogenezde önemlidir (13).

HSK'da mortaliteyi azaltmanın ikinci yolu erken tanıdır. Erken tanı, küratif tedavi uygulanmasını ve sağkalımın artışı sağlar. El-Serag ve ark'nın (9) çalışmasında HSK olgularının %26'sına ileri evrede olmaları nedeniyle hiçbir tedavi uygulanmıyor, bu grup tüm tedavi grupları içinde en kısa sağkalıma sahip gruptur. Erken tanı küratif tedavilerin uygulanmasını artıracaktır.

HSK'da erken tanı demek, asemptomatik, 2-3 cm altında mümkünse 2 cm altındaki kitleleri saptamak demektir. Bunun için risk grupları taranmalı ve surveyans uygulanmalıdır (Tablo 5) (6).

HSK'da TARAMA ve SURVEYANS YARARLI MI?

Çin'de 19.000 hepatit B taşıyıcısında yapılan randomize kontrollü çalışmada 6 ayda bir AFP ve USG ile surveyans yapılanlarda surveyans yapılmayanlara göre mortalite oranı %37 düşmüştür. Halbuki çalışmaya devam oranı %60 gibi düşük bir düzeydedir (14). Hong Kong'dan yapılan bir çalışmada 308 HSK hastası, tarama (AFP ve/veya USG) ile ya da semptomla tanı konulan hastalar olarak iki gruba ayrılmış. Tarama ile tanı konulan hastalarda HSK'nın çapının daha küçük olduğu, daha çok tedavi uygulanabildiği ve bunlara bağlı olarak sağkalımın daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Tek başına USG ya da USG + AFP ile yapılan çalışmalarda düzenli uygulanan surveyansın uygulanmayan gruba göre HSK'da erken tanı konulmasını ve tedavi şansını arttırdığını ve buna bağlı olarak sağkalım süresinin uzadığı gösterilmiştir (16, 17). Ka-

Tablo 3. HSK'da evreleme sistemleri

- Konvansiyonel sistemler
 - Okuda evrelemesi
 - Modifiye TNM sınıflaması (UICC)
- Yeni Sistemler
 - Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)
 - The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP)
 - The Japan Integrated Staging (JIS)

Tablo 4. HSK'da standart tedavi yöntemleri

Küratif tedaviler

- Karaciğer transplantasyonu
- Rezeksiyon
- Tümör ablasyon
 - Radiofrekans ablasyon
 - Alkol injeksiyon

Küratif olmayan tedaviler

- Kemoembolizasyon
- Moleküler tedavi (sorafenib)
- Kemoterapi
 - Regional/sistemik

Tablo 5. HSK için risk grupları

Tarama ve surveyans gereken hastalar

- Hepatit B'ye bağlı siroz
- Hepatit C'ye bağlı siroz
- Diğer nedenlere bağlı sirozlar
- Hepatit B taşıyıcıları - 40 yaş üzeri Asyalı erkek
 - 50 yaş üzeri Asyalı kadın
 - Ailesinde HSK olanlar
 - Afrikalı/Amerikan zenciler
 - HBV-DNA'sı yüksek olanlar
 - Karaciğer biyopsisinde ciddi inflamatuvar aktivite olanlar

raciğer transplantasyonu listelerinde HSK öncelik almaktadır. Posttransplant 5 yıllık sağkalım %75'lere çıkmıştır. Düzenli surveyans transplantasyon yapılabilme ve sonrasındaki sağkalımı doğrudan artırmaktadır (17, 18). Chan ve ark. tarama ile saptanan HSK'ların sağkalımının küratif tedaviler olan transplantasyon ve radyofrekans ablasyon uygulanabilmesi nedeniyle uzadığını göstermişlerdir (19).

HSK surveyansı için şu andaki uygulama USG ve AFP ile 6 ayda bir tarama yapılmasıdır. Tümör 'doubling' zamanı 6,5 ay olduğu ve en agresif tipi 4 ayda 1 cm'den 3 cm'e çıktığı için 6 ay en uygun zaman olarak belirlenmiştir. USG ve AFP'nin kombine kullanımları daha etkin olabilir. Ancak son zamanlarda AFP konusunda çok fazla tartışma vardır. Çünkü HSK'ların %30-40'ında tanı sırasında normaldir. 400-500 ng/ml HSK için tanısal, ancak olguların yarısından azında bu kadar yüksek değer saptanabilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda

AFP tarama amacıyla kullanılması, tek başına USG yeterlidir diyen makaleler artmaktadır (16). En son AASLD kılavuzu da tarama ve surveyansta tek başına USG'yi önermektedir (5).

Sonuç olarak HSK mortalitesi yüksek bir hastalıktır. Erken tanı konulması tedavi şansını artırmaktadır. Siroz + HSK'nın altın standart tedavisi karaciğer transplantasyonudur. Erken tanı konulan hastaların küratif tedavi (transplantasyon, rezeksiyon ve lokal ablasyon tedavileri) yapılma oranı ve sağkalımı artmaktadır. Bu nedenle yüksek riskli grupların taranması ve düzenli surveyans programlarına alınması gereklidir. Yüksek riskli gruplar tüm sirozlar ve HBV taşıyıcılarıdır. Ülkemizde halen surveyans (tarama) 6 ayda bir USG + AFP ile yapılmalıdır. Primer profilaksi için hepatit B aşılması çok önemlidir. Ayrıca alkol ve sigaradan kaçınılmalı ve aflatoksinli besinlere dikkat edilmelidir. HSK için obezite ve karaciğer yağlanması gelecekteki en yaygın risk faktörü olabilir.

KAYNAKLAR

1. Schwartz JM, Carithers RL. Epidemiology and etiologic associations of hepatocellular carcinoma. www.uptodate.com
2. Tözün AN. Türkiye'de viral hepatitler ve hepatoselüler kanser. IV. Hepatoloji Okulu Konuşma Özetleri Kitabı. 24-27 Mayıs 2012, Bodrum.
3. Bialecki ES, Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. HPB 2005;7:26-34.
4. El-Serag HB, Marrero JA, Rudolph L, Reddy KR. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2008;134:1752-63.
5. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. (AASLD practice guideline). Hepatology 2011;53:1020-2.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. (AASLD practice guideline). Hepatology 2010, Vol. 000, No. 000.
7. Uzunalioglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. Dig Dis Sci 2001;46:1022-8.
8. Schwartz JM, Carithers RL. Clinical features and diagnosis of primary hepatocellular carcinoma. www.uptodate.com
9. El-Serag HB, Siegel AB, Davila JA et al. Treatment and outcomes of treating of hepatocellular carcinoma among Medicare recipients in the United States: a population-based study. J Hepatol 2006;44:158-66.
10. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. N Engl J Med 1997;336:1855-9.
11. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351:1521-31.
12. Mızrak D, Engin B, Onder FO, et al. Aflatoxin exposure in viral hepatitis in Turkey Turk J Gastroenterol 2009;20:192-7.

13. Hussain SP, Schwank J, Staib F, et al. TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* 2007;26: 2166-76.
14. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY, et al. Randomised controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J cancer Res Clin Oncol* 2004;130: 417-22.
15. Yuen MF, Cheng CC, Laufer JJ, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma increases the chance of treatment: Hong Kong experience. *Hepatology* 2000;31:330-5.
16. Yu EW, Chie WC, Chen TH. Does screening or surveillance for primary hepatocellular carcinoma with ultrasonography improve the prognosis of patients? *Cancer J* 2004;10;317-25.
17. Ren FY, Piao XX, Jin AL. Efficacy of ultrasonography and alpha-fetoprotein on early detection of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2006;12:4656-9.
18. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. *Am J Med* 2008;121:119-26.
19. Chan AC, RT Poon, Ng KK, et al. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg* 2008;247: 666-73.



Orta Tibet'ten Tıbbi Resim (1800-1899). Pamuklu zemin üzerine mineral pigmentlerle yapılmış (Shelley ve Donald Rubin Koleksiyonu'nun izni ile kopyalanmıştır, www.himalyanart.org)