



KRONİK HEPATİT B VE B+D KAYNAKLI SİROZDA, HEPATOSELÜLER KARSİNOM GELİŞİMİNİN ÖNGÖRÜLMESİNDE ALBI VE PALBI SKORLAMALARININ PREDİKTİF DEĞERİ

The Predictive Value of ALBI and P-ALBI Scores in The Prediction of Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis B and Chronic Hepatitis B+D Induced Cirrhosis

Tolga ŞAHİN¹ , Alihan ORAL² 

Demiroğlu Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları A.B.D, İstanbul, TÜRKİYE.

Öz

Amaç: Hepatosellüler karsinom (HCC), dünya çapında kanser kaynaklı ölümlerin ikinci en sık nedenidir. Bu nedenle, HCC'de erken tanı çok önemlidir. Bu çalışmanın amacı, sirozlu hastalarda HCC gelişiminde albumin-bilirubin indeksi (ALBI) ve Platelet-albumin-bilirubin indeksinin (PALBI) prediktivitesinin değerlendirilmesidir.

Materyal ve Metot: Çalışmaya 2004-2019 yılları arasında Demiroğlu Bilim Üniversitesi'ne başvuran kronik hepatit B ve kronik hepatit B + D'ye bağlı karaciğer sirozlu 331 hasta dahil edildi. Hastalar HCC olan ve HCC olmayan olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Hastaların demografik verileri, vücut kitle indeksleri (VKİ), Child ve MELD skorları ve laboratuvar bulguları gruplar için ayrı ayrı kaydedildi ve analiz edildi. Her iki grup için ortalama ALBI ve PALBI değerleri hesaplandı. ALBI, PALBI ve HCC arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların yaş ortalaması 51.3 ± 9.18 , ortalama BKİ 30.04 ± 11.65 idi. HCC grubu 115 hastadan ve HCC olmayan siroz grubu 216 hastadan oluşmaktaydı. Ortalama ALBI ve PALBI skor değerleri, HCC grubunda HCC olmayan siroz grubuna göre anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). Eğri altındaki değerler ALBI için 0.775 ve PALBI için 0.733 idi.

Sonuç: Her ne kadar ALBI ve PALBI, HCC' de sağkalım ve prognozu tahmin etmek için geliştirilse de, çalışmamızda ALBI ve PALBI'nin sirozda HCC gelişiminin tahmininde de yararlı belirleyiciler olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: ALBI, PALBI, Hepatosellüler kanser, Siroz.

Abstract

Aim: Hepatocellular carcinoma (HCC) is the second most common cause of cancer related deaths worldwide. Therefore, early diagnosis is too important for HCC. The aim of this study was to evaluate the predictive value of albumin-bilirubin index (ALBI) and platelet-albumin-bilirubin index (PALBI) on the development of HCC in patients with cirrhosis.

Materials and Methods: 331 patients with liver cirrhosis due to chronic hepatitis B and chronic hepatitis B + D who were admitted to Demiroğlu Bilim University between 2004-2019 were included in the study. The patients were divided into two main groups, with and without HCC. Demographic data, body mass index (BMI), Child and MELD scores and laboratory findings of the patients were recorded and analyzed separately for the groups. Mean ALBI and PALBI values were calculated for both groups. The relationships between ALBI, PALBI and HCC were evaluated.

Results: The mean age of the patients was 51.3 ± 9.18 and, the mean BMI was 30.04 ± 11.65 . The HCC group consisted of 115 patients and the non-HCC cirrhosis group consisted of 216 patients. Mean ALBI and PALBI score values were significantly lower in HCC group than in non-HCC cirrhosis group ($p < 0.001$). Area under curve values (AUC) were calculated 0.775 for the ALBI and 0.733 for the PALBI.

Conclusion: Although ALBI and PALBI have been developed to predict the survival and prognosis of HCC, we concluded that ALBI and PALBI may also be useful predictors of HCC development in cirrhosis.

Keywords: ALBI, PALBI, Hepatocellular carcinoma, Cirrhosis.

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom (HCC) tüm dünyada prevelans ve insidansı giderek artan, kötü prognozlu ve mortalitesi yüksek bir malignitedir. Yakın zamanlı global kanser istatistiklerine göre, dünya çapında en sık

görülen 5. malignite olup, kanser kaynaklı ölüm nedenleri arasında

da 2. sırada yer almaktadır^{1,2}. HCC vakalarının büyük çoğunluğu karaciğer sirozu zemininde gelişmektedir³. Karaciğer transplantasyonunda, cerrahi tekniklerde, lokal ablatif tedavilerdeki

Corresponding Author / Sorumlu Yazar:

Tolga ŞAHİN

Adres: Demiroğlu Bilim Üniversitesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Abide-i Hürriyet Cad. NO: 166 Şişli / İSTANBUL
E-posta: drtolgasahin@gmail.com

Article History / Makale Geçmişi:

Date Received / Geliş Tarihi: 20.09.2019

Date Accepted / Kabul Tarihi: 09.12.2019

ciddi ilerlemelere ve yeni moleküler hedefli ilaçlara rağmen, HCC' de tedavi başarısı hala birçok malignitenin oldukça altındadır ⁴. HCC 'nin klinik yönetimi, çoğunlukla hastalığın klinik evresine göre belirlenmektedir. Literatürde HCC evreleme ve yönetiminde önerilmiş birçok farklı uluslararası kılavuz mevcuttur ⁴⁻⁸. Tüm dünyada yaklaşık 400 milyondan fazla insan hepatit B virüsü (HBV) ile infekte olup, her yıl yaklaşık 1 milyon insan kronik hepatit B (KHB) ilişkili komplikasyonlar nedeni ile ölmektedir. HCC vakalarının tüm dünyada %50'den fazlasının, HBV endemik bölgelerde ise %70-80 'inin HBV kaynaklı olduğu düşünülmektedir^{9,10}. Etiyolojik nedenlere ek olarak, konakçı veya virüse ait bazı faktörler de KHB ve kronik hepatit D (KHD) hastalarında HCC gelişimine katkıda bulunabilir. Uzun kronik infeksiyon süresi, ileri yaş, obezite ve erkek cinsiyet HCC riskini artırırken, siroz varlığı HCC için en önemli risk faktörüdür ¹¹.

Alfa fetoprotein (AFP), HCC tanı, tarama ve tedavi takibinde günümüzde en yaygın kullanılan serum tümör belirteçidir. Bununla birlikte, tanı için yeterli derecede yüksek AFP seviyeleri vakaların ancak %33-65'inde görülebilmektedir. Ayrıca kronik viral hepatitli hastaların % 15-58 'inde, sirozlu vakaların ise % 11-47 'sinde non-spesifik AFP yüksekliklerine rastlanabilmektedir¹². AFP' nin yetersiz kalması nedeni ile son yıllarda HCC erken tanı ve takibinde kullanılmak üzere birçok yeni tümör belirtecinin geliştirilmesine çalışılmaktadır ^{13,14,15}.

Child Turcotte Pugh (CTP) sınıflaması, karaciğer sirozu ve HCC olgularında fonksiyonel hepatik rezerv, prognoz ve sağkalımın öngörülmesinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. CTP sınıflamasının asit, ensefalopati gibi subjektif ve göreceli kriterler

içermesi, klinisyenleri ölçülebilir objektif kriterler içeren yeni skorlama ve evreleme sistemleri geliştirmeye yöneltmiştir. MELD skoru (Model for end stage liver disease = Son Dönem Karaciğer Hastalığı Modeli), serum kreatinin, bilirubin ve INR seviyeleri kullanılarak yapılan bir hesaplama dayanmaktadır ve çeşitli etiyolojilerin hasta popülasyonları ve geniş karaciğer hastalığı şiddeti aralıkları için genelleştirilebilir ¹⁶. MELD skoru özellikle 1 yıllık (12 aylık) mortaliteyi yüksek duyarlılık ve özgüllük oranı ile tahmin edebilmektedir ^{17,18}. Son yıllarda HCC' de karaciğer fonksiyonları, prognoz ve sağkalımın değerlendirilmesi amacı ile geliştirilen kanıta ve objektif kriterlere dayalı bilimsel metodlar arasında en popüler olanlardan biri de albumin / bilirubin oranıdır (ALBI)¹⁹. Literatüre girişinden sonra, birçok araştırma grubu tarafından ALBI skorunun doğruluk ve geçerlilik derecesi araştırılmıştır ²⁰⁻²¹. ALBI skorunun sirozlu olgularda portal hipertansiyon ile direkt bağlantılı olmaması nedeni ile bir süre sonra trombosit sayısının da beraber kullanıldığı PALBI skoru geliştirilmiştir²². ALBI ve PALBI skorlamalarının, CTP sınıflamasında yer alan asit, ensefalopati gibi subjektif parametreleri içermemeleri, klinisyenlere hastalık prognozu ile ilgili daha ölçülebilir ve kesin bilgi verebilmeleri oldukça önemlidir. Yapılan birçok çalışmada da hem ALBI, hem de PALBI skorlarının, HCC olgularında hastalık ilişkili sağkalım, prognoz ve karaciğer rezervinin değerlendirilmesinde kullanılabilecek objektif parametreler oldukları tespit edilmiştir ^{23,24}. Literatürde ALBI ve PALBI skorlamalarının sirozlu olgularda HCC gelişiminin öngörülmesi açısından prediktif değeri ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı, KHB ve KHB + KHD ko-infeksiyonuna bağlı sirozlu olgularda, ALBI ve PALBI skorlarının HCC

gelişim riskinin tahmininde etkinlik ve güvenilirliklerinin araştırılmasıdır.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınarak (Etik kurul karar tarihi 06.08.2019, Etik kurul Karar Numarası: 2019-16-04), T.C. Demiroğlu Bilim Üniversitesi Şişli Florence Nightingale Hastanesi, Tıp Fakültesi Gastroenteroloji bölümüne, 2004-2019 yılları arasında başvuran, KHB veya KHB + KHD' ye bağlı karaciğer sirozlu 361 hasta dahil edildi. Aynı hasta grubunda siroz ve/veya HCC etiyojisinde rol oynayabilecek diğer risk faktörlerine sahip olan hastalar araştırıldı. Kronik viral hepatitle birlikte aşikâr diyabeti bulunan 14 hasta ve kronik alkolizm öyküsü bulunan 16 hasta çalışma dışı bırakıldı. Toplamda 331 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların demografik verileri, transplantasyon öncesi ilk başvuru verileri, laboratuvar bulguları, HCC durumları retrospektif olarak incelenerek kaydedildi. Hastalar HCC durumlarına göre gruplandırıldı ve tüm hastalar için ayrı ayrı ALBI ve PALBI skorları hesaplanırken ilgili kaynaklardan faydalanılarak aşağıdaki formüller kullanıldı^{19,22}.

ALBI skoru = [\log_{10} bilirubin($\mu\text{mol/L}$) $\times 0.66$ + albumin(g/L) $\times -0.085$]

PALBI skoru = [$2.02 \times \log_{10}$ bilirubin] – [$0.37 \times (\log_{10}$ bilirubin)²] – [$0.04 \times$ albumin] – [$3.48 \times \log_{10}$ platelet sayısı] + [$1.01 \times (\log_{10}$ platelet sayısı)²]

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken, ortalama, standart sapma ve

ortanca değerleri kullanıldı. Verilerin Bağımsız gruplarda T Testi ve Mann Whitney U testi'nden kullanım alanına uygun olanı ile karşılaştırıldı. HCC varlığının ön görülebilmesi için ROC analizi uygulandı ve duyarlılık (sensitivite), özgüllük (spesifite), pozitif prediktif değerler (PPV) ve negatif prediktif değerler (NPV) sunuldu. Verilerin birbirleri ile korelasyonunun incelenmesinde Spearman Korelasyon analizi kullanıldı. Verilerin analizinde SPSS versiyon 21.00 programından yararlanıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya katılan kişilerin demografik özellikleri incelendi. Çalışmaya katılan kişilerin ortalama yaşları 51,3 \pm 9,18, ortalama ağırlıkları 77,7 \pm 13,08 kg, ortalama boy uzunluğu 165 \pm 18 cm, ortalama vücut kitle indeksi (VKİ) 30,04 \pm 11,65 olarak saptandı (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya katılan kişilerin demografik özelliklerinin incelenmesi

	Ortalama \pm SS	Ortanca
Yaş	51,3 \pm 9,18	53,0
Kilo (kg)	77,7 \pm 13,08	76,0
Boy (cm)	165 \pm 18	1,68
VKİ	30,04 \pm 11,65	27,22

VKİ: Vücut kitle indeksi

İkinci aşamada, hastalar siroz etiyojileri ve HCC varlığına göre değerlendirildi. 136 hastada, KHB 'ye bağlı siroz, 92 hastada ise KHB 'ye bağlı siroz ve HCC bulunmaktaydı. 80 hastada KHB + KHD ko-infeksiyonu zemininde gelişen siroz bulunurken, 23 hastada KHB + KHD ko-infeksiyonu zemininde gelişen siroz ile birlikte HCC mevcuttu (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastaların siroz ve siroz etiyojisine göre HCC durumları

Siroz etyolojisi	HCC (+)	HCC (-)
HBV	92	136
HBV + HDV	23	80

HCC bulunan hastalarda yaş ortalaması 55 iken, HCC bulunmayan sirozlu hasta grubunda yaş ortalaması 50 olarak saptandı. Çalışmaya alınan 331 hastanın 115 tanesinde siroz zemininde gelişen tek veya multisentrik odaklı HCC bulunurken, 216 hastada HCC bulunmayan siroz mevcuttu. HCC' li siroz grubunda 96 (%83,5), HCC bulunmayan sirotik hasta grubunda ise 156 (%72,2) erkek hasta bulunmaktaydı. HCC'li siroz grubunda 19 (%16,5), HCC'siz siroz grubunda ise 60 (%27,8) kadın hasta mevcuttu.

Hastalar üçüncü aşamada CTP ve MELD skorları ile başvuru sırasında bakılan

laboratuvar bulguları açısından değerlendirildi. HCC grubunda ortalama MELD skoru 11 iken, HCC bulunmayan sirotik hasta grubunda ortalama MELD skoru 17 idi. HCC grubunda 66 hasta Child A (%57,4), 33 hasta Child B (%28,7), 16 hasta ise Child C (%13,9) evre siroza sahipti. HCC bulunmayan sirozlu grupta ise 15 adet Child A (% 6,9), 110 adet Child B (%50,9) ve 91 adet de Child C (%42,2) hasta bulunmaktaydı. Laboratuvar bulguları incelendiğinde platelet, hemoglobin, albümin, total kolesterol ve AFP değerleri HCC'li siroz grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu (p <0,001) (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların demografik veri, CTP ve MELD skorları ile laboratuvar parametreleri

	HCC (+)		HCC (-)		P
	Ortanca	IQR	Ortanca	IQR	
Cinsiyet (n,%)	96 / 19	(83,5) / (16,5)	156 / 60	(72,2) / (27,8)	0,022^a
Erkek / Kadın					
Yaş	55,0	51,0 – 60,0	50,0	44,0 – 56,0	<0,001^b
CHILD skoru(n,%)					
A	66	57,4	15	6,9	<0,001^a
B	33	28,7	110	50,9	
C	16	13,9	91	42,2	
MELD Skoru	11	(8,0 – 14,0)	17	(14,0 - 21,0)	<0,001^b
AST	54	(35,0 - 107,0)	71	(46,0 - 115,0)	0,008^b
ALT	51	(33,0 - 84,0)	47,5	(31,0 - 76,0)	0,482^b
ALP	124	(89,0 - 191,0)	130	(92,0-192,0)	0,628^b
Platelet sayısı	92000	(67000-131000)	71500	(51000 -100000)	<0,001^b
Hemoglobin*	13,6±2,1		11,7±2,0		<0,001^c
WBC (Lökosit)	5500	4300 - 7100	5000	3500 - 7200	0,098^b
Albumin	3,5	3,0 - 4,2	2,9	2,5 - 3,3	<0,001^b
T. Bilurubin	1,5	0,9 - 2,5	3,1	1,7 - 5,7	<0,001^b
T. kolesterol*	152,3±45,6		116,9±44,0		<0,001^c
INR	1,3	1,1 – 1,5	1,6	1,4 – 1,9	<0,001^b
AFP	23,7	6,2 – 89,0	4,4	2,6 – 9,1	<0,001^b

^a Chi-Square test, ^b Mann-Whitney U test, ^c Independent Samples T test,

*Parametrik veriler Ortanca±Standard Deviasyon olarak gösterilmiştir.

AST: Aspartate aminotransferaz, **ALT:** Alanine aminotransferaz, **ALP:** Alkalen fosfataz, **INR:** International normalized ratio
AFP: Alfa fetoprotein, **WBC:** Lökosit - Beyaz kan hücre sayısı.

Son aşamada, çalışmaya dahil edilen hastaların ALBI ve PALBI skorları hesaplandı. Hem ALBI, hem de PALBI skorlarının HCC' li grupta, HCC bulunmayan sirozlu gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptandı (p<0,001) (Tablo-4).

ALBI ve PALBI skorlarının HCC prediktivite açısından sensitivite sırası ile %70,2 ve %71,9, spesifite ise yine sırasıyla %69,8 ve %65,9 olarak bulundu. Her iki skor için de pozitif prediktivite değerleri (PPD) %50

civarında iken, negatif prediktivite değeri (NPD) ise %81,3 olarak saptandı. ROC (Receiver operating characteristics) analizi yapıldığında, eğri altında kalan alan (AUC =Area under curve) ALBI skoru için 0,754, PALBI skoru için ise 0,733 olarak saptandı (Tablo-5).

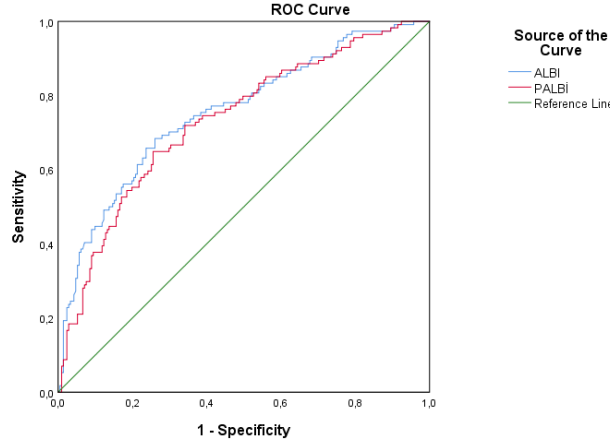
Tablo 4. Çalışma popülasyonunda HCC varlığına göre ALBI ve PALBI skor ortalamaları

	HCC varlığı				P
	HCC (+)		HCC (-)		
	Median	(IQR)	Median	(IQR)	
ALBI	-0,21	(-0,38-0,02)	0,07	(-0,09-0,25)	<0,001^b
PALBI	-2,79	(-3,12)-(-2,26)	-2,17	(-2,59)-(-1,75)	<0,001^b

Tablo 5. Çalışma popülasyonunda HCC prediktivitesinde ALBI-PALBI etkinliği

	Değer	SEN (%)	SPE (%)	PPD (%)	NPV (%)	EAA (%)	%95 Güven aralığı
ALBI	-0,048	70,2	69,8	55,6	81,3	0,75	0,69-0,81
PALBI	-2,378	71,9	65,9	53,2	81,3	0,73	0,67-0,79

SEN: Sensitivite (Duyarlılık), SPE: Spesifite (Özgüllük), PPD: Pozitif prediktivite değeri, NPV: Negatif prediktivite değeri, EAA: Eğri altındaki alan

**Şekil 1.** ALBI ve PALBI skorları için ROC analizi

TARTIŞMA

HCC, günümüzde tüm insan kanserlerinin > %5'ini oluşturmaktadır. Tüm dünyada erkeklerde beşinci ve kadınlarda ise sekizinci en sık gözlenen malignitedir ve bu istatistiksel veri, HCC'nin global bir halk sağlığı problemi haline geldiğini göstermektedir. Tahmini yıllık HCC insidansı 840000' in üzerindedir ve Dünyada kanser kaynaklı ölümlerin ikinci en yaygın nedenidir ²⁵. Vakaların yaklaşık %90'ı karaciğer sirozu zemininde gelişmekte olup ³, erken tanı ve agresif tedavi sağkalımı artırma konusunda kilit öneme sahiptir. HCC tanı ve tedavi yöntemlerindeki tüm ilerlemelere rağmen, 5 yıllık sağkalım halen %12' nin altındadır ^{3,26}. KHB ve KHB+KHD ko-infeksiyonu, özellikle ülkemiz gibi KHB ve KHB+KHD infeksiyonları için endemik coğrafi bölgelerde HCC gelişimi için en yaygın risk faktörlerinin başında gelmektedir^{9,10}.

İleri yaş ve erkek cinsiyet günümüzde HCC gelişimi için kabul edilmiş başlıca risk

faktörlerindedir. Çalışmamızda literatür ile uyumlu şekilde HCC'li siroz grubunda erkek cinsiyet oranı ve ortalama yaş, HCC bulunmayan sirozlu gruba göre anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Çalışmamızda, HCC'li hasta grubunda serum albümin ve total kolesterol gibi karaciğer sentez fonksiyonlarını gösteren parametreler daha yüksek iken, aynı hasta grubunda yine sentez fonksiyonlarını yansıtan INR değerleri daha düşük bulundu. Çalışmaya alınan hasta popülasyonu incelendiğinde, HCC grubu hastaların yarısından fazlası Child A evresinde iken, Non-HCC sirozlu hasta grubunun %90'nından fazlasının Child B ve C ileri evre sirozlu olgulardan oluştuğu görülmektedir. HCC' li olguların çoğunun erken evre sirozlu olması ve bu grup hastalarda fonksiyonel hepatosit miktarının fazlalığı, bu istatistiksel sonuçların başlıca nedeni olarak kabul edilebilir. Bu istatistiksel verilerle uyumlu şekilde HCC 'li grupta ortalama MELD skoru daha düşük, ortalama trombosit sayısı ise daha yüksek saptanmıştır. Bu veriler de HCC grubunun çoğunluğunda daha erken dönem ve kompanse evrede siroz varlığını doğrulamaktadır. Literatürdeki çalışmalar incelendiğinde, ALBI ve PALBI skorlarının HCC' li vakalarda karaciğer fonksiyonları, prognoz, tedavi başarısı ve sağkalım gibi birçok parametre ile ilişkili bulunduğu görülmektedir ²⁷⁻³⁰.

Lee SK ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, ALBI ve PALBI skorlamalarının HCC'li olgularda total sağkalımın öngörülmesinde CTP ve MELD skorlarından daha başarılı olduğunu, ALBI' nin cerrahi rezeksiyon ve radyofrekans ablasyon (RFA) sonrası sağkalımda, PALBI' nin ise transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisi veya sadece destek tedavi alan vakalarda tedavi

sonrası sağkalımda yüksek prediktif değere sahip olduğunu saptamışlardır. Çalışma sadece HCC' li vakalarda yapıldığından, HCC gelişiminde bu skorların prediktivitesi incelenmemiştir³¹.

Liang-He Lua ve arkadaşlarınca yapılan yeni bir çalışmada ise, cerrahi rezeksiyon uygulanan 2038 adet Child A evre siroz zemininde HCC' si bulunan vaka incelenmiş, PALBI skorunun, rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği gelişimi ve total sağkalımın öngörülmesinde, ALBI ve CTP skorlarından daha yüksek prediktiviteye sahip olduğu saptanmıştır. Geniş hasta popülasyonuna rağmen, bu çalışmada da sadece HCC'li vakalar çalışmaya dahil edilmiş, siroz zemininde HCC gelişimi ile bu skorlamalar arası ilişki yine incelenmemiştir³².

Elshaarawy ve arkadaşlarının çalışmasında 1910 adet farklı Child evrelerindeki HCC'li olguda TNM (Tümör, lenf nodu, metastaz sistemi), BCLC (Barcelona clinic liver cancer= Barcelona klinik karaciğer kanseri) sistemi, CTP skorlama sistemi, ALBI, T- ALBI (modifiye ALBI) ve PALBI skorlama sistemleri karşılaştırılmıştır. Çalışmada vakaların %80'ninden fazlası erkek ve %70'den fazlası ise kronik hepatit C (KHC) zemininde HCC gelişmiş olgulardan oluşmuştur. Modifiye ALBI-TNM skoru, CTP, BCLC ve izole TNM sistemlerine oranla total sağkalımın belirlenmesinde daha üstün bulunmuştur. Bu çalışmada da HCC gelişmemiş sirozlu vakalar çalışmaya dahil edilmemiş ve bu skorların HCC gelişimindeki prediktiviteyi değerlendirilmemiştir³³.

Çalışmamızda 216 adet HCC'si bulunmayan sirozlu hasta ile 115 adet siroz zemininde HCC gelişmiş hasta olmak üzere toplam 331 vaka incelenmiştir. ALBI ve PALBI skorları HCC'li

hasta grubunda, Non-HCC sirozlu gruba oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu sonuç, ALBI ve PALBI skorlarının klasik literatür bilgisine ek olarak, sadece HCC'li olgularda sağkalım ve prognoz ile değil, sirozlu vakalarda HCC gelişimi ile de yakın ilişkili olduğunu göstermektedir. ALBI skoru, PALBI' ye oranla HCC gelişiminin öngörülmesinde daha yüksek EAA değerine ulaşırken, her iki skorun HCC prediktiviteyi açısından sensitivite ve spesifiteyi benzer düzeylerde saptanmıştır. Çalışmamız literatür bilgisine ek olarak, ALBI ve PALBI skorlarının, siroz ile takipli olgularda, HCC gelişiminin öngörülmesi ve/veya tespitinde AFP gibi tümör belirteçleri ve görüntüleme yöntemlerine yardımcı olarak kullanılabilecek, objektif ölçüm parametrelerine sahip yöntemler olabileceklerini göstermiştir.

Çalışmamızın kendisine ait bazı dezavantajları da mevcuttur. Retrospektif olması, sadece KHB ve KHB+KHD etiyolojili hastaların çalışmaya dahil edilip diğer etiyolojilerden vakaların çalışmaya alınamaması, tek merkezli olması, HCC ve non-HCC sirozlu grubun eşit sayıda olmaması çalışmamızın başlıca dezavantajları olarak sıralanabilir.

SONUÇ

HCC tüm Dünyada sıklığı giderek artan, mortalitesi oldukça yüksek bir malignitedir. Tanı ve tedavideki tüm ilerlemelere karşın sağkalım oranları halen oldukça düşüktür. Vakaların yaklaşık %90' ı karaciğer sirozu zemininde gelişmektedir. Bu durum, sirozlu olgularda yakın takibin ve bu yolla tümörün erken tanısının önemini arttırmaktadır. Çalışmamız, literatürde bugüne kadar çoğunlukla HCC'li olgularda tedavi sonrası veya tedavisiz sağkalımı ve prognozu öngörmeye kullanılan ALBI ve PALBI skorlarının, sirozlu olgularda HCC gelişim riski

açısından da prediktif birer belirteç olabileceklerini ortaya koymuştur. Daha geniş kapsamlı yeni çalışmalar ile bu skorların HCC gelişimindeki prediktivite ve sirozlu olguların takibindeki etkinliklerine dair yeni ve daha güçlü veriler elde edilebilir.

Kaynaklar

- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015; 65(2): 87–108.
- Singal AG, El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma from epidemiology to prevention: translating knowledge into practice. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 2140–51.
- El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2011; 365(12): 1118–27
- Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(6): 1471–4.
- Fornier A, Reig ME, De Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(1): 61–74.
- 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.
- Gallo C, Capuano G, Daniele B, Gaeta GB, Perrone F, Pignata S. 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.
- Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology.* 2000; 32(6): 1224–9.
- Nguyen VT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat.* 2009; 16(7): 453–63.
- Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Huntin YJ, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* 2006;45(4):529-38.
- Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010; 7(8): 448-58
- Zhu WW, Guo JJ, Guo L, Jia HL, Zhu M, Zhang JB, et al. Evaluation of midkine as a diagnostic serum biomarker in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19:3944-54.
- Rich N, Singal AG. Hepatocellular carcinoma tumour markers: current role and expectations. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2014;28(5):843-53.
- Wang T, Liu M, Zheng SJ, Bian DD, Zhang JY, Yao J, et al. Tumor-associated autoantibodies are useful biomarkers in immunodiagnosis of α -fetoprotein-negative hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(19): 3496-504.
- Mathew S, Ali A, Abdel-Hafiz H, Fatima K, Suhail M, Archunan G, et al. Biomarkers for virus-induced hepatocellular carcinoma (HCC). *Infect Genet Evol.* 2014;26:327-39.
- Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33(2): 464-70.
- Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004; 40(6): 897-903.
- Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(7):1049-61.
- Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, Satomura S, Teng M, Reeves HL et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach-the ALBI grade. *J Clin Oncol.* 2015 Feb 20;33(6):550-8.
- Chan AW, Kumada T, Toyoda H, Tada T, Chong CC, Mo FK, et al. Integration of albumin-bilirubin (ALBI) score into Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) system for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(7): 1300–6.
- Hiraoka A, Kumada T, Michitaka K, Toyoda H, Tada T, Ueki H, et al. Usefulness of albumin-bilirubin grade for evaluation of prognosis of 2584 Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 31(5):1031–6.
- Roayaie S, Jibara G, Berhane S, Tabrizian P, Park JW, Yang J, et al. PALBI - An Objective Score Based on Platelets, Albumin & Bilirubin Stratifies HCC Patients Undergoing Resection & Ablation Better than Child's Classification. In: *The Liver Meeting.* San Francisco, USA: American Association for the Study of Liver Diseases. 2015.
- Chan AW, Chong CC, Mo FK, Wong J, Yeo W, Johnson PJ, et al. Applicability of albumin-bilirubin-based Japan integrated staging score in hepatitis B-associated hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(10):1766-72.
- Li MX, Zhao H, Bi XY, Li ZY, Huang Z, Han Y, et al. Prognostic value of the albumin–bilirubin grade in patients with hepatocellular carcinoma: Validation in a Chinese cohort. *Hepatology Research.* 2017; 47(8): 731–41.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394-424.
- Carr BI. Hepatocellular carcinoma: current management and future trends. *Gastroenterology.* 2004;127(5 Suppl 1):S218–24.
- Ho CHM, Chiang CL, Lee FAS, Choi HCW, Chan JCH, Yeung CSY, et al. Comparison of platelet-albumin-bilirubin (PALBI), albumin-bilirubin(ALBI), and child-pugh (CP) score for predicting of survival in advanced hcc patients receiving radiotherapy (RT). *Oncotarget.*2018;9(48): 28818-29.
- Liu PH, Hsu CY, Hsia CY, Lee YH, Chiou YY, Huang YH, et al. ALBI and PALBI grade predict survival for HCC across treatment modalities and BCLC stages in the MELD Era. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2017; 32: 879–86.
- Hansmann J, Evers MJ, Bui JT, Lokken RP, Lipnik AJ, Gaba RC, et al. Albumin-Bilirubin and Platelet-Albumin-Bilirubin Grades Accurately Predict Overall Survival in High-Risk Patients Undergoing Conventional Transarterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol.* 2017 Sep;28(9):1224-31.
- Hiraoka A, Kumada T, Kudo M, Hirooka M, Tsuji K, Itobayashi E, et al. Albumin-Bilirubin (ALBI) Grade as Part of the Evidence-Based Clinical Practice Guideline for HCC of the Japan Society of Hepatology: A Comparison with the Liver Damage and Child-Pugh Classifications. *Liver Cancer.* 2017;6(3):204-15.
- Lee SK, Song MJ, Kim SH, Park M. Comparing various scoring system for predicting overall survival according to treatment modalities in hepatocellular carcinoma focused on platelet-albumin-bilirubin (PALBI) and albumin-bilirubin (ALBI) grade: A

- nationwide cohort study. PLoS One. 2019;14(5):e0216173.
32. Lu LH, Zhang YF, Mu-Yan C, Kan A, Zhong XP, Mei J, et al. Platelet-albumin-bilirubin grade: Risk stratification of liver failure, prognosis after resection for hepatocellular carcinoma. Dig Liver Dis. 2019; 51(10): 1430-7.
33. Elshaarawy O, Alkhatib A, Elhelbawy M, Gomaa A, Allam N, Alsebaey A, et al. Validation of modified albumin-bilirubin-TNM score as a prognostic model to evaluate patients with hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2019;11(6):542-552.