

Bölüm 9

HEPATOSELÜLER KARSİNOMANIN EPİDEMİYOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ VE MOLEKÜLER MEKANİZMALARI

Dilek ÇEVİK¹

HEPATOSELÜLER KARSİNOMA'NIN EPİDEMİYOLOJİSİ

Karaciğer kanseri, en ölümcül kanserlerden biri olduğu için global bir sağlık problemi olarak görülmektedir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) 2018 yılında yayınladığı raporlara göre, karaciğer kanseri yıllık yaklaşık 841.000 yeni vaka ve 782.000 ölüm ile en sık tanı alan ve mortalitesi en yüksek olan kanserler arasında sayılmaktadır (1). Karaciğer kanseri, insidans ve mortalite oranlarına bakıldığında, erkeklerde kadınlara göre daha yaygındır. Primer karaciğer kanserleri başta hepatoselüler karsinom (HSK) olmak üzere, kolanjiyokarsinom, hepatoblastom, hemanjiyosarkom, safra kanalı sistadenokarsinom, ve epitelioidem hemanjiyodotelyoma gibi tümörleri kapsar (2). HSK, % 83 oranında en sık gözlenen primer karaciğer kanseri türüdür ve dünya çapında altıncı en yaygın kanserdir (3). HSK, farklı kıtalar arasında homojen olmayan bir dağılım gösterir. Kadın ve erkekler birlikte düşünüldüğünde, Doğu ve Güneydoğu Asya, HSK insidansı en yüksek olan bölgelerdir; Kuzey ve Batı Afrika orta dereceli oranlara sahipken, Kuzey Avrupa ve Güney-Orta Asya ölüm oranlarının en düşük olduğu bölgelerdir. Mortalite oranları, HSK'nın insidansı ile paralellik göstermektedir, çünkü hasta sağ kalım oranı, sınırlı tedavi seçenekleri nedeniyle çok düşüktür. Çin ve diğer gelişmekte olan ülkelerde HSK insidansının oldukça yüksek olduğu gözlenmektedir, ancak son yıllarda ABD ve Avrupa'da HSK insidansı şiddetli bir şekilde artmaktadır (4). Fransa, İngiltere ve İspanya gibi Avrupa ülkelerinde; HSK insidansı artan bir eğilim gösterirken, Slovakya ve Danimarka'da daha istikrarlı bir oran gözlenmektedir (1). Japonya, Çin, Filipinler ve Singapur gibi Asya ülkelerinde; HSK insidansı azalırken, Hindistan'da görülen vakalarda artış yönünde bir eğilim vardır. ABD, Kanada ve Avustralya'da, HSK insidansı artmakta, diğer yandan, Kolombiya ve Kosta Rika, HSK oranlarında kararsız değişiklikler yaşanmaktadır. Batı ülkelerinde HSK insidansındaki artış, çoğunlukla alkol kötüye kullanımı, obezite ve

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Yüksek İhtisas Üniversitesi, cevikdi@gmail.com

boyu replikatif yaşlanmaya yol açan bir unsur olduğu için, yüksek oranda senesans hücrelerine sahip olduğu tanımlanan sirotik dokuda telomer boyunun daha kısa olması beklenmektedir. Buna uygun olarak, siroz örneklerindeki telomer boyunun, hastalığın arkasındaki etiolojiden bağımsız olarak normal karaciğerinkinden önemli ölçüde kısa olduğu bulunmuştur ve telomerlerin kısalması ve senesans, fibroz ve sirozdaki artış ile anlamlı bir korelasyon göstermektedir (94).

Hücrel İmmortalite

HSK hücrelerinin telomerlerin kısalmasıyla indüklenen replikatif senesans bariyerini aşması hücrel transformasyon için gereklidir. Bu hücrelerin ayrıca telomer boyunu korumak ve ölümsüzlük elde etmek için TERT ekspresyonunu geri kazanmaları veya alternatif yollar üretmeleri gerekir. p53 geninde ve Rb yolağı genlerinde (p16 INK4a, p15INK4b veya RB1 genleri) mutasyonlar elde edilerek senesans bariyeri aşılabilir (95). HSK'de p53 mutasyonları sıklıkla tespit edilmiştir (96). Rb yolağı genleri de mutasyonların ana hedeflerindedir ve bu yolak esas olarak promotör metilasyonu gibi epigenetik mekanizmalar yoluyla susturulur (73). Telomeraz aktivitesinin geri kazandırılması HSK dahil tüm kanser türlerinde gözlenmektedir (97). Buna paralel olarak HSK vakalarının %90'ında TERT aktivitesinin arttığı tespit edilmiştir (98,99). HBV DNA'sının TERT genine entegrasyonu HSK'de TERT ekspresyonunu geri kazanmak için çalıştığı bilinen bir mekanizmadır, ancak bu HBV tabanında gelişen HSK vakaları ile sınırlıdır (100). Viral proteinler HBx ve PreS2'nin HSK'de TERT ekspresyonunu aktive ettiği bildirilmiştir (101,102). C-MYC, NF-κB ve β-Katenin gibi onkogenler, birçok kanserde TERT ekspresyonunu indükleyen transkripsiyon faktörleridir (103). HSK hücreleri işlevsel bir telomer elde etmek için, TERT ekspresyonunu yeniden kazanmanın yanı sıra, diğer telomerik proteinlerin ekspresyonunu da upregüle eder (104). TERT ekspresyonunun geri kazanılmasına bir alternatif olarak tümör hücreleri, homolog rekombinasyona benzer bir şekilde çalışan, Telomerlerin Alternatif Yollarla Uzatılması (ALT) adı verilen bir mekanizma ile telomer boyunu sabit tutar (105).

KAYNAKLAR

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al. 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. doi:10.3322/caac.21492.
2. Shibata T, Aburatani H. Exploration of liver cancer genomes. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014;11(6):340-349. doi:10.1038/nrgastro.2014.6.
3. Farazi P a, DePinho R a. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer.* 2006;6(9):674-687. doi:10.1038/nrc1934.
4. Venook AP, Papandreou C, Furuse J, et al. The incidence and epidemiology of hepatocellular

- carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*. 2010;15 Suppl 4:5-13. doi:10.1634/theoncologist.2010-S4-05.
5. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2011;365(12):1118-1127. doi:10.1056/NEJMra1001683.
 6. Badvie S. Hepatocellular carcinoma. *Postgrad Med J*. 2000;76(891):4-11.
 7. BEASLEY RP. Hepatitis B Virus The Major Etiology of Hepatocellular Carcinoma R. *Cancer*. 1988;61(10):1942-1956.
 8. Consultation I. Weekly epidemiological record Relevé épidémiologique hebdomadaire. 2009;(40):405-420.
 9. Knudsen ES, Gopal P, Singal AG. The Changing Landscape of Hepatocellular Carcinoma. *Am J Pathol*. 2014;184(3):574-583. doi:10.1016/j.ajpath.2013.10.028.
 10. 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 . A Follow-Up Markers of China1. 1994:3-10.
 11. Barazani Y, Hiatt JR, Tong MJ, et al. Chronic viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2007;31(6):1243-1248. doi:10.1007/s00268-007-9041-3.
 12. Seeff LB, Hoofnagle JH. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in areas of low hepatitis B and hepatitis C endemicity. *Oncogene*. 2006;25(27):3771-3777. doi:10.1038/sj.onc.1209560.
 13. Nguyen VTT, Law MG, Dore GJ. Hepatitis B-related hepatocellular carcinoma: epidemiological characteristics and disease burden. *J Viral Hepat*. 2009;16(7):453-463. doi:10.1111/j.1365-2893.2009.01117.x.
 14. Blumberg BS, Larouze B, London WT, et al. [The relation of infection with the hepatitis B-agent to primary hepatic carcinoma (author's transl)]. *Leber Magen Darm*. 1976;6(6):309-315. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/190499>.
 15. Bréchet C. Pathogenesis of hepatitis B virus—related hepatocellular carcinoma: Old and new paradigms. *Gastroenterology*.2004;127(5):S56-S61. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.016.
 16. Tiollais P, Pourcel C, Dejean A. The hepatitis B virus. *Nature*. 1985;317(6037):489-495. doi:10.1038/317489a0.
 17. Bréchet C, Gozuacik D, Murakami Y, Paterlini-Bréchet P. Molecular bases for the development of hepatitis B virus (HBV)-related hepatocellular carcinoma (HCC). *Semin Cancer Biol*. 2000;10(3):211-231. doi:10.1006/scbi.2000.0321.
 18. Hernández S, Venegas M, Brahm J, et al. The viral transactivator HBx protein exhibits a high potential for regulation via phosphorylation through an evolutionarily conserved mechanism. 2012:1-9. doi:10.1186/1750-9378-7-27.
 19. Xu C, Zhou W, Wang Y, et al Hepatitis B virus-induced hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2014;345(2):216-222. doi:10.1016/j.canlet.2013.08.035.
 20. van de Klundert M a a, van Hemert FJ, Zaaier HL, Kootstra N a. The hepatitis B virus x protein inhibits thymine DNA glycosylase initiated base excision repair. *PLoS One*. 2012;7(11):e48940. doi:10.1371/journal.pone.0048940.
 21. Houghton M. The long and winding road leading to the identification of the hepatitis C virus. *J Hepatol*. 2009;51(5):939-948. doi:10.1016/j.jhep.2009.08.004.
 22. Shlomain A, de Jong YP, Rice CM. Virus associated malignancies: the role of viral hepatitis in hepatocellular carcinoma. *Semin Cancer Biol*. 2014;26:78-88. doi:10.1016/j.semcancer.2014.01.004.
 23. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, et al. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol*. 2006;45(4):529-538. doi:10.1016/j.jhep.2006.05.013.

24. 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):138-148. doi:10.1053/j.gastro.2008.09.014.
25. Baffy G, Brunt EM, Caldwell SH. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic fatty liver disease: an emerging menace. *J Hepatol*. 2012;56(6):1384-1391. doi:10.1016/j.jhep.2011.10.027.
26. Rehermann B. Pathogenesis of chronic viral hepatitis: differential roles of T cells and NK cells. *Nat Med*. 2013;19(7):859-868. doi:10.1038/nm.3251.
27. Yu G-Y, He G, Li C-Y, et al. Hepatic expression of HCV RNA-dependent RNA polymerase triggers innate immune signaling and cytokine production. *Mol Cell*. 2012;48(2):313-321. doi:10.1016/j.molcel.2012.07.032.
28. Korenaga M, Wang T, Li Y, et al. Hepatitis C virus core protein inhibits mitochondrial electron transport and increases reactive oxygen species (ROS) production. *J Biol Chem*. 2005;280(45):37481-37488. doi:10.1074/jbc.M506412200.
29. Munakata T, Nakamura M, Liang Y, et al. Down-regulation of the retinoblastoma tumor suppressor by the hepatitis C virus NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(50):18159-18164. doi:10.1073/pnas.0505605102.
30. Kao C-F, Chen S-Y, Chen J-Y, et al. Modulation of p53 transcription regulatory activity and post-translational modification by hepatitis C virus core protein. *Oncogene*. 2004;23(14):2472-2483. doi:10.1038/sj.onc.1207368.
31. Park C-Y, Choi S-H, Kang S-M, et al. Nonstructural 5A protein activates beta-catenin signaling cascades: implication of hepatitis C virus-induced liver pathogenesis. *J Hepatol*. 2009;51(5):853-864. doi:10.1016/j.jhep.2009.06.026.
32. Choi S-H, Hwang SB. Modulation of the transforming growth factor-beta signal transduction pathway by hepatitis C virus nonstructural 5A protein. *J Biol Chem*. 2006;281(11):7468-7478. doi:10.1074/jbc.M512438200.
33. Baraona E, Lieber CS. Effects of ethanol on lipid metabolism. *J Lipid Res*. 1979;20(3):289-315. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/87483>.
34. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5):S87-S96. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.020.
35. You M, Fischer M, Deeg M a, et al. Ethanol induces fatty acid synthesis pathways by activation of sterol regulatory element-binding protein (SREBP). *J Biol Chem*. 2002;277(32):29342-29347. doi:10.1074/jbc.M202411200.
36. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology*. 2010;51(1):307-328. doi:10.1002/hep.23258.
37. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med*. 2009;360(26):2758-2769. doi:10.1056/NEJMra0805786.
38. Setshedi M, Wands JR, Monte SMD La. Acetaldehyde adducts in alcoholic liver disease. *Oxid Med Cell Longev*. 2010;3(3):178-185. doi:10.4161/oxim.3.3.12288.
39. Kendrick SFW, O'Boyle G, Mann J, et al. Acetate, the key modulator of inflammatory responses in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology*. 2010;51(6):1988-1997. doi:10.1002/hep.23572.
40. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572-1585. doi:10.1053/j.gastro.2011.09.002.
41. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest*. 2005;115(2):209-218. doi:10.1172/JCI24282.
42. Friedman SL. Mechanisms of Hepatic Fibrogenesis. *Gastroenterology*. 2008;134(6):1655-1669. doi:10.1053/j.gastro.2008.03.003.Mechanisms.
43. Liu Y, Wu F. Global burden of aflatoxin-induced hepatocellular carcinoma: a risk assessment. *Environ Health Perspect*. 2010;118(6):818-824. doi:10.1289/ehp.0901388.

44. Kew MC. Aflatoxins as a Cause of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2013;22(3):305-310. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25051219>.
45. Kensler TW, Egner P a., Wang J-B, et al. Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. *Gastroenterology.* 2004;127(5):S310-S318. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.046.
46. Puisieux A, Lim S, Groopman J, Ozturk M. Selective Targeting of p53 Gene Mutational Hotspots in Human Cancers by Etiologically Defined Carcinogens Advances in Brief Selective Targeting of p53 Gene Mutational Hotspots in Human Cancers by Etiologically Defined Carcinogens : 1991:6185-6189.
47. Michelotti G a, Machado M V, Diehl AM. NAFLD, NASH and liver cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013;10(11):656-665. doi:10.1038/nrgastro.2013.183.
48. Caldwell S, Argo C. The natural history of non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis.* 2010;28(1):162-168. doi:10.1159/000282081.
49. Lazo M, Hernaez R, Eberhardt MS, et al. Prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in the United States: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Epidemiol.* 2013;178(1):38-45. doi:10.1093/aje/kws448.
50. Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology.* 2006;43(2 Suppl 1):S99-S112. doi:10.1002/hep.20973.
51. Polesel J, Zucchetto a, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol.* 2009;20(2):353-357. doi:10.1093/annonc/mdn565.
52. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AMS. Obesity and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2004;127(5):S97-S103. doi:10.1053/j.gastro.2004.09.021.
53. LeRoith D, Roberts CT. The insulin-like growth factor system and cancer. *Cancer Lett.* 2003;195(2):127-137. doi:10.1016/S0304-3835(03)00159-9.
54. Popper H. Pathologic Aspects of Cirrhosis. *Am J Pathol.* 1977;87(1):228-266.
55. Schuppan D, Afdhal NH, Israel B. Liver cirrhosis. *Lancet.* 2008;371.
56. Libbrecht L, Desmet V, Roskams T. Preneoplastic lesions in human hepatocarcinogenesis. *Liver Int.* 2005;25(1):16-27. doi:10.1111/j.1478-3231.2005.01016.x.
57. Marchio a, Terris B, Meddeb M, et al. Chromosomal abnormalities in liver cell dysplasia detected by comparative genomic hybridisation. *Mol Pathol.* 2001;54(4):270-274. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1187080&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
58. Lee R. Large cell change (liver cell dysplasia) and hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Matched case-control study, pathological analysis, and pathogenetic hypothesis. *Hepatology.* 1997;26(6):1415-1422. doi:10.1053/jhep.1997.v26.pm0009397980.
59. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology.* 2007;132(7):2557-2576. doi:10.1053/j.gastro.2007.04.061.
60. Severi T, van Malenstein H, Verslype C, van Pelt JF. Tumor initiation and progression in hepatocellular carcinoma: risk factors, classification, and therapeutic targets. *Acta Pharmacol Sin.* 2010;31(11):1409-1420. doi:10.1038/aps.2010.142.
61. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman ENK. Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008;48(6):2047-2063. doi:10.1002/hep.22580.
62. Aravalli RN, Cressman ENK, Steer CJ. Cellular and molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Toxicol.* 2013;87(2):227-247. doi:10.1007/s00204-012-0931-2.
63. Ozen C, Yildiz G, Dagcan AT, et al. Genetics and epigenetics of liver cancer. *N Biotechnol.* 2013;30(4):381-384. doi:10.1016/j.nbt.2013.01.007.
64. Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma. *Nat Ge-*

- net. 2012;44(6):694-698. doi:10.1038/ng.2256.
65. Moynzadeh P, Breuhahn K, Stützer H, Schirmacher P. Chromosome alterations in human hepatocellular carcinomas correlate with aetiology and histological grade--results of an explorative CGH meta-analysis. *Br J Cancer*. 2005;92(5):935-941. doi:10.1038/sj.bjc.6602448.
 66. Teufel A, Staib F, Kanzler S, Weinmann A, Schulze-Bergkamen H, Galle P-R. Genetics of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2007;13(16):2271-2282. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24388934>.
 67. Brechot C, Pourcel C, Louise a, Rain B, Tiollais P. Presence of integrated hepatitis B virus DNA sequences in cellular DNA of human hepatocellular carcinoma. *Nature*. 1980;286(5772):533-535. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6250074>.
 68. Fujimoto A, Totoki Y, Abe T, et al. Whole-genome sequencing of liver cancers identifies etiological influences on mutation patterns and recurrent mutations in chromatin regulators. *Nat Genet*. 2012;44(7):760-764. doi:10.1038/ng.2291.
 69. Bressac B, Galvin KM, Liang TJ, Isselbacher KJ, Wands JR, Ozturk M. Abnormal structure and expression of p53 gene in human hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(5):1973-1977. <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=53607&to=pmcentrez&rendertype=abstract>.
 70. Ozen C, Yildiz G, Dagcan AT, et al. Genetics and epigenetics of liver cancer. *N Biotechnol*. 2013;30(4):381-384. doi:10.1016/j.nbt.2013.01.007.
 71. Nault JC, Mallet M, Pilati C, et al. High frequency of telomerase reverse-transcriptase promoter somatic mutations in hepatocellular carcinoma and preneoplastic lesions. *Nat Commun*. 2013;4(May):2218. doi:10.1038/ncomms3218.
 72. Nault J-C, Zucman-Rossi J. TERT promoter mutations in primary liver tumors. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2016;40(1):9-14. doi:10.1016/j.clinre.2015.07.006.
 73. Ozturk M. Genetic aspects of hepatocellular carcinogenesis. *Semin Liver Dis*. 1999;19:235-242.
 74. Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2014;342(2):223-230. doi:10.1016/j.canlet.2012.01.038.
 75. Sceusi EL, Loose DS, Wray CJ. Clinical implications of DNA methylation in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2011;13(6):369-376. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00303.x.
 76. Huang J, Deng Q, Wang Q, et al. Exome sequencing of hepatitis B virus – associated hepatocellular carcinoma. 2012;44(10). doi:10.1038/ng.2391.
 77. Moyzis RK, Buckingham JM, Crams LS, et al. A HIGHLY CONSERVED REPETITIVE DNA-SEQUENCE, (TTAGGG)_N PRESENT AT THE TELOMERES OF HUMAN-CHROMOSOMES. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(September):6622-6626.
 78. Makarov VL, Hirose Y, Langmore JP. Long G Tails at Both Ends of Human Chromosomes Suggest a C Strand Degradation Mechanism for Telomere Shortening. *Cell*. 1997;88(5):657-666. doi:10.1016/S0092-8674(00)81908-X.
 79. Neumann A a, Reddel RR. Telomere maintenance and cancer -- look, no telomerase. *Nat Rev Cancer*. 2002;2(11):879-884. doi:10.1038/nrc929.
 80. Levy MZ, Allsopp RC, Futcher AB, Greider CW, Harley CB. Telomere end-replication problem and cell aging. *J Mol Biol*. 1992;225(4):951-960. doi:10.1016/0022-2836(92)90096-3.
 81. Harley CB, Futcher A B, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature*. 1990;345(6274):458-460. doi:10.1038/345458a0.
 82. Collins K, Mitchell JR. Telomerase in the human organism. *Oncogene*. 2002;21:564-579. doi:10.1038/sj/onc/1205083.
 83. Lewis KA, Wuttke DS. Telomerase and telomere-associated proteins: structural insights into

- mechanism and evolution. *Structure*. 2012;20(1):28-39. doi:10.1016/j.str.2011.10.017.
84. Kim NW, Piatyszek M a, Prowse KR, et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science*. 1994;266(5193):2011-2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7605428>.
 85. Hayflick L, Moorhead PS. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp Cell Res*. 1961;25(3):585-621. doi:10.1016/0014-4827(61)90192-6.
 86. Collado M, Blasco MA, Serrano M. Cellular senescence in cancer and aging. *Cell*. 2007;130(2):223-233. doi:10.1016/j.cell.2007.07.003.
 87. Campisi J, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2007;8(9):729-740. doi:10.1038/nrm2233.
 88. Rodier F, Campisi J. Four faces of cellular senescence. *J Cell Biol*. 2011;192(4):547-556. doi:10.1083/jcb.201009094.
 89. Ben-Porath I, Weinberg RA. The signals and pathways activating cellular senescence. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(5):961-976. doi:10.1016/j.biocel.2004.10.013.
 90. Griffith JD, Comeau L, Rosenfield S, et al. Mammalian Telomeres End in a Large Duplex Loop. *Cell*. 1999;97(4):503-514. doi:10.1016/S0092-8674(00)80760-6.
 91. von Zglinicki T, Saretzki G, Ladhoff J, d'Adda di Fagagna F, Jackson SP. Human cell senescence as a DNA damage response. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(1):111-117. doi:10.1016/j.mad.2004.09.034.
 92. Chen QM, Prowse KR, Tu VC, Purdom S, Linskens MH. Uncoupling the senescent phenotype from telomere shortening in hydrogen peroxide-treated fibroblasts. *Exp Cell Res*. 2001;265(2):294-303. doi:10.1006/excr.2001.5182.
 93. Paradis V, Youssef N, Dargère D, et al. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol*. 2001;32(3):327-332. doi:10.1053/hupa.2001.22747.
 94. Wiemann SU, Satyanarayana A, Tshuridu M, et al. Hepatocyte telomere shortening and senescence are general markers of human liver cirrhosis. *FASEB J*. 2002;16(9):935-942. doi:10.1096/fj.01-0977com.
 95. Ozturk M, Arslan-ergul A, Bagislar S, Senturk S, Yuzugullu H. Senescence and immortality in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*. 2009;286(1):103-113. doi:10.1016/j.canlet.2008.10.048.
 96. Bressac B, Puisieux A, Kew M, et al. p53 mutation in hepatocellular carcinoma after aflatoxin exposure. *Lancet*. 1991;338(8779):1356-1359. doi:10.1016/0140-6736(91)92236-U.
 97. Tahara H, Nakanishi T, Kitamoto M, et al. Telomerase Activity in Human Liver Tissues : Comparison between Chronic Liver Disease and Hepatocellular Carcinomas Advances in Brief Telomerase Activity in Human Liver Tissues : Comparison between Chronic Liver. 1995:2734-2736.
 98. Chen C-J, Tsai N-M, Liu Y-C, et al. Telomerase activity in human hepatocellular carcinoma: parallel correlation with human telomerase reverse transcriptase (hTERT) mRNA isoform expression but not with cell cycle modulators or c-Myc expression. *Eur J Surg Oncol*. 2002;28(3):225-234. doi:10.1053/ejso.2001.1237.
 99. Shimojima M, Komine F, Hisatomi H, Shimizu T, Moriyama M, Arakawa Y. Detection of telomerase activity, telomerase RNA component, and telomerase reverse transcriptase in human hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res*. 2004;29(1):31-38. doi:10.1016/j.hepres.2004.02.005.
 100. Paterlini-Bréchet P, Saigo K, Murakami Y, et al. Hepatitis B virus-related insertional mutagenesis occurs frequently in human liver cancers and recurrently targets human telomerase gene. *Oncogene*. 2003;22(25):3911-3916. doi:10.1038/sj.onc.1206492.
 101. Qu Z-L, Zou S-Q, Cui N-Q, et al. Upregulation of human telomerase reverse transcriptase

mRNA expression by in vitro transfection of hepatitis B virus X gene into human hepatocarcinoma and cholangiocarcinoma cells. *World J Gastroenterol.* 2005;11(36):5627-5632. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16237755>.

102. Liu H, Luan F, Ju Y, et al. In vitro transfection of the hepatitis B virus PreS2 gene into the human hepatocarcinoma cell line HepG2 induces upregulation of human telomerase reverse transcriptase. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(2):379-384. doi:10.1016/j.bbrc.2007.01.160.
103. Low KC, Tergaonkar V. Telomerase: central regulator of all of the hallmarks of cancer. *Trends Biochem Sci.* 2013;38(9):426-434. doi:10.1016/j.tibs.2013.07.001.
104. Oh B-K, Kim Y-J, Park C, Park YN. Up-regulation of telomere-binding proteins, TRF1, TRF2, and TIN2 is related to telomere shortening during human multistep hepatocarcinogenesis. *Am J Pathol.* 2005;166(1):73-80. doi:10.1016/S0002-9440(10)62233-X.
105. Henson JD, Neumann AA, Yeager TR, Reddel RR. Alternative lengthening of telomeres in mammalian cells. *Oncogene.* 2002;21:598-610. doi:10.1038/sj/onc/1205058.