

# Hepatosellüler Karsinom Tedavisinde Güncel Yaklaşım

Levent FİLİK

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

**H**epatosellüler karsinom (HSK) sıklığı, tüm dünyada artmaktadır ve dünyadaki insidansı 10-150/100.000 arasında değişmektedir. Gelişmiş ülkelerdeki HSK artışının nedeni HCV'dir. HCV, 1960'lı yıllarda epidemiyoloji yapmıştır ve 80'li yıllara kadar yaygınlaşmıştır. HCV ve HCV'ye bağlı siroz gelişimi arasında 20-25 yıllık bir sürenin olduğu düşünüldüğünde HSK'nın sadece HCV düşünüldüğünde, bile önümüzdeki 20 yılda artacağı öngörülebilmektedir (2, 5-8).

Sirozlu hastaların takip ve tedavisindeki gelişmelere paralel olarak sağkalımlarında artış olması HSK sıklığını arttıracak diğer etkidir (5).

## RİSK FAKTÖRLERİ

En önemli risk faktörü sirozdur. HCV ve HBV majör etiyolojik etkenlerdir. HSK'nın ailesel sıklığındaki artışın en önemli nedeni ise HBV'nin vertikal geçişidir. HSK ile ilintili risk faktörleri Tablo 1'de verilmiştir (2).

## Hepatosellüler Karsinom Taraması

HBV ve HCV, hepatosellüler karsinomun en önemli

etkenleridir. Bu nedenle, bu etkenlerin tedavisinin siroz ve/veya HSK sıklığını azaltacağı düşünülebilir. Ayrıca, HSK sürveyansı sirozlu olgularda sağkalımı uzatma açısından maliyet-etkin (cost-effective) bulunmuştur (5).

HSK gelişimi açısından riskli bireylerde (Tablo 1) 6 aylık aralarla, karaciğer fonksiyon testi, tümör markerleri (alfa-fetoprotein, des-gama-karboksiprotrombin, lens kulinaris agglutinin reactive fraction of AFP), görüntüleme yöntemleri (USG, BT, MRG) rutin olarak kontrol edilmelidir (2, 5).

HCV'li bir siroz hastasında kan platelet sayısı ve parsiyel tromboplastin zamanı diğer HSK gelişimi belirteçleridir (5).

## Tablo 1. Hepatosellüler kanser risk faktörleri

- Kronik HBV, HCV ve Delta hepatit
- Toksinler (alkol, sigara, aflatoksin)
- Otoimmün hepatit
- Herediter metabolik karaciğer hastalığı (hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliği)
- Erkek cinsiyet
- İnsülin rezistansı (diabetes mellitus, non-alkolik karaciğer yağlanması)

## TANI

HSK tanısında histolojik konfirmasyon ideal yaklaşımdır. Ayrıca, HSK düşünülen kitlenin trifazik incelemesinin manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yapılması helikal tomografiye göre daha üstündür. Ancak, histolojik konfirmasyon yapılamayacaksa, iki görüntüleme yöntemiyle arteriyel tutulumu olan ve HSK olduğu düşünülen kitle veya bir görüntüleme yöntemi ile arteriyel tutulum gösterilen ve AFP>200 ng/ml olan olguda HSK tanısı konulabilir (1-7).

## EVRELEME

HSK evrelemesinde 8 sistem ortaya atılmıştır: Okuda sistemi, TNM sınıflaması, UICC (Union International Cancer) sınıflaması, BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) sistemi, CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) sınıflaması, JIS (Japan Integrated System) sınıflaması, GRETCH (Groupe Etude Traitement du Carcinoma Hepatocellulare) skorlaması, CUPI (Chinese University Prognostic Index) evreleme yöntemi (2).

Bu sistemlerin karşılaştırıldığı bir Amerikan kohort çalışmasında prediktif değer en yüksek olduğu sistemin BCLC olduğu gösterilmiştir (2, 9). Her sistemi inceleyen çalışmalarda bazı üstünlükler görülmüştür: örneğin, Okuda kötü prognozu olan olguları gösterip destek tedavinin kimlere uygun olduğunu daha iyi göstermektedir (2).

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA DOĞAL SEYİR

HSK'da doğal seyir ve ortalama sağkalım tanı anındaki hastalık evresine bağlıdır ve tedaviyi belirler. Okuda evre 1'de sağkalım 23-69 ay arasında iken, Okuda evre 3'te bu süre 1-14 aydır (2, 4-6).

## Hepatosellüler Karsinom Tedavisine Güncel Yaklaşım

HSK tedavisi 5 kategoride incelenir (Tablo 2) (1-9). Bu tedaviler arasında potansiyel küratif sonuçlara ulaşılabilecek yöntemler arasında tümör rezeksiyonu, karaciğer transplantasyonu ve perkütan girişimler tam yanıt ve sürevide artış yapan yöntemlerdir. Seçilmiş ol-

gularla transarteriyel girişimlere yüz güldürücü yanıtlar alınmaktadır. Ancak, tüm bu yöntemler, randomize kontrollü çalışmalarla karşılaştırılmamıştır. Seçilmiş olgularda, tümör rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu %60-70'e varan 5 yıllık sağkalım sağlar. Perkütan girişimler, seçilmiş olgularda %40-50 oranında 5 yıllık sağkalımla sonuçlanabilmektedir (2, 5).

## Cerrahi Girişimler

**1. Rezeksiyon:** Sirozu olmayan olgularda seçilecek tedavi yöntemidir. Ancak, rezeksiyon sonrası karaciğer yetmezliği riski nedeniyle hastalar dikkatle seçilmelidir. Albumin, bilirubin, trombosit sayımı ve indosyanin yeşili klirensine ilaveten, serumda 7s-collagen yüksekliği post-operatif karaciğer yetmezliğinin bağımsız bir risk faktörü olarak değerli bulunmuştur (2, 5).

Karaciğer fonksiyonları (bilirubin ve indosyanin yeşili) normal kişide klinik aşikar bir portal hipertansiyon (hepatik venöz gradiyent<10 mmHg, varis yok, splenomegali yok ve trombosit sayısı >100.000) ve asemptomatik tek lezyonda rezeksiyon ile 5 yıllık sağkalım %70'e ulaşır. Diğer taraftan, portal hipertansiyonu olan hastada sağkalım %50'ye düşer, portal hipertansiyonu ve karaciğer fonksiyonu bozuk kişide sürvi daha da kısaldır. Başarılı bir rezeksiyon ile kitle çıkartılsa dahi lokal nüksün önlenmesi için ek tedavilere ihtiyaç vardır (2).

**Tablo 2.** Hepatosellüler karsinom tedavisi

1. Cerrahi tedavi
  - Rezeksiyon
  - Karaciğer transplantasyonu
2. Perkütan girişimler
  - Alkol enjeksiyonu
  - Radyofrekans termal ablasyon
3. Transarteriyel girişimler
  - Embolizasyon
  - Kemoembolizasyon
  - Kemoperfüzyon
4. Radyoterapi
5. Kemoterapi
6. Gen ve immünterapi

**2. Karaciğer transplantasyonu:** Karaciğer transplantasyonu, sadece tümörü değil aynı zamanda altta yatan karaciğer sirozunu da ortadan kaldırdığından optimal bir tedavidir. Kabul edilen kriterler (tek lezyon <5 cm veya 3 lezyona kadar <3 cm) ile 5 yıllık sağkalım %70 nüks oranı <%15 dir. Bu kriterler zaman içinde genişletilebilecektir (Artan deneyim, tümörün histolojik kriterlerinin incelenmesi, tümörün proteomik imzasının tayini). Bu olgularda transplantasyona kadarki bekleme süresi önemlidir ve 6 aydan kısa olmalıdır (1, 2, 10, 11).

### Perkütan girişimler

Perkütan girişimler, küçük ve non-rezektabl tümörlerde en uygun yaklaşımlardır. Tümör ablasyonu, kimyasal olarak alkol injeksiyonu veya asetik asit injeksiyonu ile veya termal olarak radyofrekans ablasyon, yüksek frekans termoterapi, lazerli termoterapi veya kriyoablasyon ile yapılır. Bu işlemler perkütan yapıldığı gibi laparotomi veya laparoskopi ile de yapılabilir (2, 12-14).

**3. Perkütan alkol injeksiyonu:** Ucuz, uygulaması kolay ve güvenli bir işlemdir. 2 cm'nin altındaki tümörlerde %90-100, <3 cm olan tümörlerde %70, 5 cm'lik tümörlerde %50'lik bir yanıt sağlar. Sağkalım, ilk alkol injeksiyonuna olan yanıtı bağlıdır. 2004'de Andriulli ve ark.'nın yaptığı karşılaştırmalı çalışmada karaciğer transplantasyonu, alkol injeksiyonuna üstün bulunmuştur (2, 13).

**4. Radyofrekans termal ablasyon:** Radyofrekans termal ablasyon (RFA), alkol injeksiyonuna bir alternatiftir. Perkütan, laparotomi ve laparoskopi ile uygulanabilir. Etkinliği alkol injeksiyonuna benzer ama genellikle tek seans uygulanır. Lokal tümör nüksünü önlemede alkol injeksiyonuna üstündür ve >5 cm'den büyük tümörlere uygulanabilirliği diğer avantajıdır. Yanıt alınan hastalardaki 5 yıllık sürvi, alkol injeksiyonu ve radyofrekans ablasyon ile aynıdır (%30-40). 3670 hastalık seride RFA'ya bağlı mortalite %0-5, komplikasyon oranı ise %8-9 bulunmuştur. RFA'na tedavi yanıtının belirleyicileri olarak tümörün büyüklüğü ve morfolojisi (kapsüllü-invazif) bulunmuştur.

RFA, hedef nodülde tümör rezidüsü bıraktığı için tek başına kullanımdan ziyade diğer tedavi yaklaşımlarına (transplantasyon) yardımcı ve zaman kazandırıcı olarak kullanılmalıdır (2, 12-14).

**5. Diğer non-invazif termal ablasyon yöntemi MR-guided high-intensity focused ultrasound (HIFU) dur.** Bu yöntemle ilgili günümüzde az tecrübelerimiz olmakla birlikte, klinik etkinliğinin yakın dönemde ispatlanacağı ve transarteriyel girişimlerle kombine kullanılabileceği düşünülmektedir (2).

### Transarteriyel girişimler

Transarteriyel embolizasyon (TAE), kemoperfüzyon (TAC) ve kemoembolizasyon (TACE) yöntemleri, rezeksiyona uygun olmayan ve perkütan tedaviler yapılamayan hastalarda yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Sadece embolizasyon ilaçları kullanılabileceği gibi (embolizasyon), selektif intrarteriyel kemoterapi (lipiodol+doxorubicin, mitomisin) sonrası embolizasyon (kemoembolizasyon) şeklinde de uygulanabilir. TAE ve TACE'nin kısmi yanıt oranları %15-55 arasındadır. Tümör progresyonunu ve vasküler invazyonu geciktirmektedir. Hastaların iyi seçilmesi, Karaciğer rezervi korunmuş (Child A), damar invazyonu ve karaciğer dışı yayılımı olmayan, asemptomatik multinodüler tümörlü olgular bu tedavide başarı için en önemli gerekliliktir (2, 5, 6, 15).

Prospektif bir çalışmada 8510 hastada bu tedavi ile 5 ve 7 yıllık sağkalımlar %26 ve %16 bulunmuştur, bu çalışmada altta yatan karaciğer hastalığının derecesi, tümör evresi ve AFP yüksekliği bağımsız prognostik faktörlerdir (15). Randomize kontrollü çalışmada TACE ve perkütan alkol injeksiyonu kombinasyonu ile Okuda evre 1 hastalarda sadece TACE'ye göre daha iyi sağkalıma ulaşılmıştır (2, 5, 6).

### Radyasyon tedavisi

HSK tedavisinde radyasyon tedavisinin yeri minimaldir. I-131- lipiodol, yüksek doz proton beam radyoterapi, eksternal beam radyasyon ve Yttrium-90 mikrosfer tedavileri non-rezektabl tümörlerde umut veren tedavi alternatifleri olup bu tedavilerin yeni çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir (2, 5, 6, 16).

**Tablo 3.** Hepatosellüler kanser tedavisinde kullanılan bazı ilaçlar

1. Kemoterapötikler (5-florourasil, Capacitebine, Gemcitabin, Doxorubicine, Etoposide, Sisplatin, Mitoksantron)
2. Hormonlar (Megestrol asetat, Tamoksifen, Octreotid)
3. Anjiogenez inhibitörleri (Bevacizumab, Cetuximab, Erlotinib, Sorafenib, Talidomid)
4. Diğerleri: Pravastatin, COX-2 inhibitörleri, Troglitazon

## İlaç Tedavisi

HSK tedavisinde denenmiş çeşitli ilaçların umut verici sonuçları yeni klinik çalışmalarla araştırılmaktadır (Tablo 3) (2, 16-18).

## Deneysel Tedaviler

Gen tedavisi ve immünoterapiler, antianjiogenetik genler, DNA aşılması, onkolitik virüsler, 3-bromopyruvate (2, 16, 18).

## SONUÇ

HSK dünyadaki en yaygın kanserlerden biridir ve

prognozu son derece kötüdür. Cerrahi ve perkütan girişimler ve ayrıca transarteriyel girişimler ile sınırlı hastalık (3 nodüle kadar <3 cm, tek nodül <5cm) ve korunmuş karaciğer rezervinde yüzgüldürücü sonuçlar alınmasına rağmen, tanı konduğunda hastaların %80'inden fazlasında multinodüler hastalık ve kötü karaciğer rezervi olduğundan tedavilere yanıt azalmaktadır. Bu nedenle erken tanı çok önemlidir (2, 5, 6).

İleri hastalıkta ise yeni ilaç, gen ve immünoterapi gibi yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi bu hastaların tedavisindeki umudumuzdur.

## KAYNAKLAR

1. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132: 2557-76.
2. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. *Arch Iran Med* 2007; 10: 361-71.
3. Marrero CR, Marrero JA. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Arch Med Res* 2007; 38: 612-20.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-36.
5. Kulik LM. Advancements in hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Gastroenterol* 2007; 23: 268-74.
6. Kim RD, Reed AL, Fujita S, et al. Consensus and controversy in the management of hepatocellular carcinoma. *J Am Coll Surg* 2007; 205: 108-23.
7. Yu MC, Yuan JM. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-8.
8. Talwalkar JA, Gores GJ. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 126-32.
9. Marrero JA, Fontana RJ, Barat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707-16.
10. 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.
11. Schwartz M. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 268-76.
12. Omata M, Tateishi R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tumor ablation methods: ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004; 127: 167-78.
13. Andriulli A, de Sio I, Solmi L, et al. Survival of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated by percutaneous ethanol injection or liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10: 1355-63.
14. Teratani T, Yoshida H, Shiina S, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high risk locations. *Hepatology* 2006; 43: 1101-8.
15. Takayasu K, Arii S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006; 131: 461-9.
16. Almhanna K, Kalmadi S, Pelley R, Kim R. Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: is there an optimal approach? *Oncology* 2007; 21: 1116-22.
17. Becker G, Allgaier HP, Olschewski M, et al. Long-acting octreotide versus placebo for treatment of advanced HCC. *Hepatology* 2007; 45: 9-15.
18. Butterfield LH. Recent advances in immunotherapy for hepatocellular cancer. *Swiss Med Weekly* 2007; 137: 83-90.