

Hepatosellüler Karsinom Tanı ve Tedavisi

Adnan TAŞ

Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Kliniği, Ankara

Hepatosellüler karsinom (HSK), hepatositlerden köken alan ve karaciğerin en sık rastlanan primer malign tümördür. İnsidansı 20-200/100000 arasındadır. En sık görülen 5. kanserdir. Kanser ilişkili ölümlerde 3. sırada yer alır. Dünya genelinde yılda 250 bin ile 1 milyon arasında insanın ölümüne yol açar (1-4).

RİSK FAKTÖRLERİ

Hepatosellüler karsinomun en büyük risk faktörü sirozdur. Ülkemizde sirozun en sık nedenleri viral hepatitler (HBV, HCV) ve alkoldür. Bunların dışında hepatoma riskini arttıran diğer faktörler; erkek cinsiyet, nonalkolik karaciğer yağlanması, diyabetes mellitus, sigara kullanımı, hemokromatozis, alfa-1-antitripsin eksikliğidir (5) (Tablo 1).

Hepatosellüler karsinom gelişimindeki en önemli olay karaciğerdeki rejenerasyondur. Etken ne olursa olsun karaciğerde ilk önce inflamasyon görülür. İnflamasyondan sonra sırasıyla nekrozis, fibrozis ve rejenerasyon gelişir. Fibrosiz ve rejenerasyon sirozun en önemli patofizyolojik göstergeleridir. Rejenerasyon nodüllerinden sırayla displastik nodül, erken hepatoma ve mutlak hepatoma gelişir (Şekil 1, 2).

TANI

Hepatosellüler karsinom tanısında; görüntüleme yöntemleri, biomarkerlar ve biyopsi kullanılır. Görüntüleme yöntemleri olarak kontrast ultrasonografi (USG), bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR)'dan yararlanır. Biomarker

olarak alfa fetoprotein (AFP) değerine bakılır. Biyopsi tüm tetkiklere rağmen tanı konulamazsa devreye sokulacak yöntemdir.

Sirotik zeminde karaciğerde nodül saptanan bir hastada uygulanacak tanı yöntemi:

- Lezyon 1 cm'nin altındaysa 3 ay arayla USG ile takip edilir. Ek bir tanısıl işleme gerek yoktur. Üç ay arayla yapılan kontrollerde lezyonun büyüklüğüne göre daha sonraki aşamalar uygulanır.
- Lezyon 1-2 cm arasında ise üç kontrastlı teknikten (kontrast USG, BT ve MR) en az iki tanesinde hepatoma lehine bulgu varsa hepatoma tanısı konur. Eğer üç kontrastlı teknikten en az iki tanesinde hepatoma lehine bulgu yoksa karaciğer biyopsisi yapılır.
- Lezyon 2 cm'den büyükse üç kontrastlı teknikten (kontrast USG, BT ve MR) bir tanesi hepatoma lehine ise veya AFP değeri 200 ng/ml den yüksekse hepatoma tanısı konur. Aksi durumunda biyopsi yapılır (6) (Şekil 3).

Hepatomada radyolojik olarak;

USG de; 5 cm'den küçük lezyonlar homojen hipoekoik görünümündedirler. Lezyon büyüdükçe ekojenitesi artabilir. Büyük boyutlu lezyonlarda nekroz ve fibröz nedeniyle heterojen yapıda eko örneği verebilirler ancak hipoekoik görünüm basıktır. Çevre parankimden keskin sınırla ayrılır. Kapsüllü olgularda kitle etrafında hipoekoik halo görülür (7).

Tablo 1. Hepatoma risk faktörleri

Kronik Hepatit B
Kronik Hepatit C
Alkol kullanımı
Sigara kullanımı
Aflatoksin
Metabolik hastalıklar
Hemokromatozis
Alfa I antitripsin eksikliği
Nonalkolik karaciğer yağlanması, diabetes mellitus
Erkek cinsiyet

Kontrastsız bilgisayarlı tomografide lezyon genellikle hipodens görülür. Kontrastlı kesitlerde tümör içindeki arteriportal şantlar nedeniyle arteriyel fazda erken portal opaklaşma veya tümöre komşu normal karaciğer parankimi içerisinde kama şeklinde erken kontrast tutulumu izlenir. Portal venöz fazda heterojen kontrast tutulumu vardır, yer yer kontrastı az tutan yerler vardır. Geç fazda tümör normal karaciğere göre hipodens görülür. Tümör kapsülü %90 üzerinde kontrast tutar (8).

Lezyon T1 ağırlıklı MR'da hipointens iken, T2 ağırlıklı MR'da hiperintens görülür.

Erken tanı ve tarama

Tarama, neden ne olursa olsun sirozu olan tüm hastalara yapılır. Bunların dışında kronik HBV ve HCV enfeksiyonu olanlar, alkol kullananlar, ailesinde HSK öyküsü olanlar gibi risk faktörleri taramaya alınır (Tablo 1). Tarama 6 ayda bir yapılan USG ve AFP ile yapılmaktadır. Tarama esnasında lezyon saptanırsa lezyonun büyüklüğüne göre tanısal işlemlere başvurulur.

TEDAVİ

Hepatosellüler karsinomun tedavi seçiminde en önemli faktör hastanın karaciğer rezervidir. HSK'nın tedavi seçenekleri beş grupta incelenir (Tablo 2). Uygun vakalarda beş yıllık yaşam cerrahi tedavi alanlarda %60-70 iken perkütan girişimlerde %40-50 arasındadır (9, 10).

CERRAHİ TEDAVİ

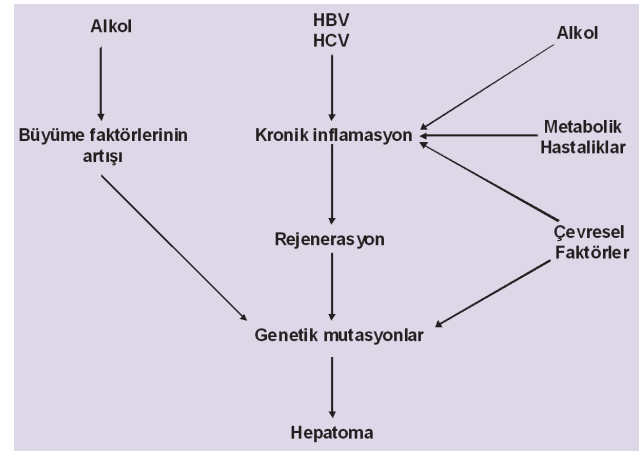
Rezeksiyon

Hepatosellüler karsinomlu hastalarda temel tedavi yöntemlerindedir. Sirozu olmayan veya kompanse erken evre sirozda

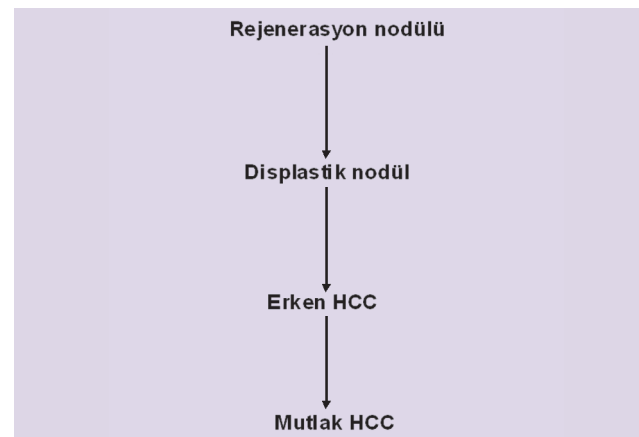
ilk tedavi seçeneğidir (11). İleri evre karaciğer sirozu olanlarda ve geniş rezeksiyon yapılanlarda postoperatif karaciğer yetersizliği olasılığı artmaktadır. Hastalarda postoperatif karaciğer yetersizliğini gösteren en önemli kriter Child sınıflamasıdır. Child A ve B'de rezeksiyon yapılabilirken Child C'li hastalarda rezeksiyon kontrendikedir. Ayrıca operasyon öncesi bilirübini yüksek ve portal hipertansiyon bulguları (varis, trombositopeni) olan hastalar rezeksiyonu tolere edememektedirler. Operasyon öncesi kalacak karaciğer dokusunun volümü hesaplanmalıdır. Sirozu olmayan hastalarda %25, sirozu olan hastalarda %50'den fazla karaciğer dokusu kaldığında rezeksiyon sonrası hastalar işlemi tolere edebilmektedir (12).

Karaciğer Transplantasyonu

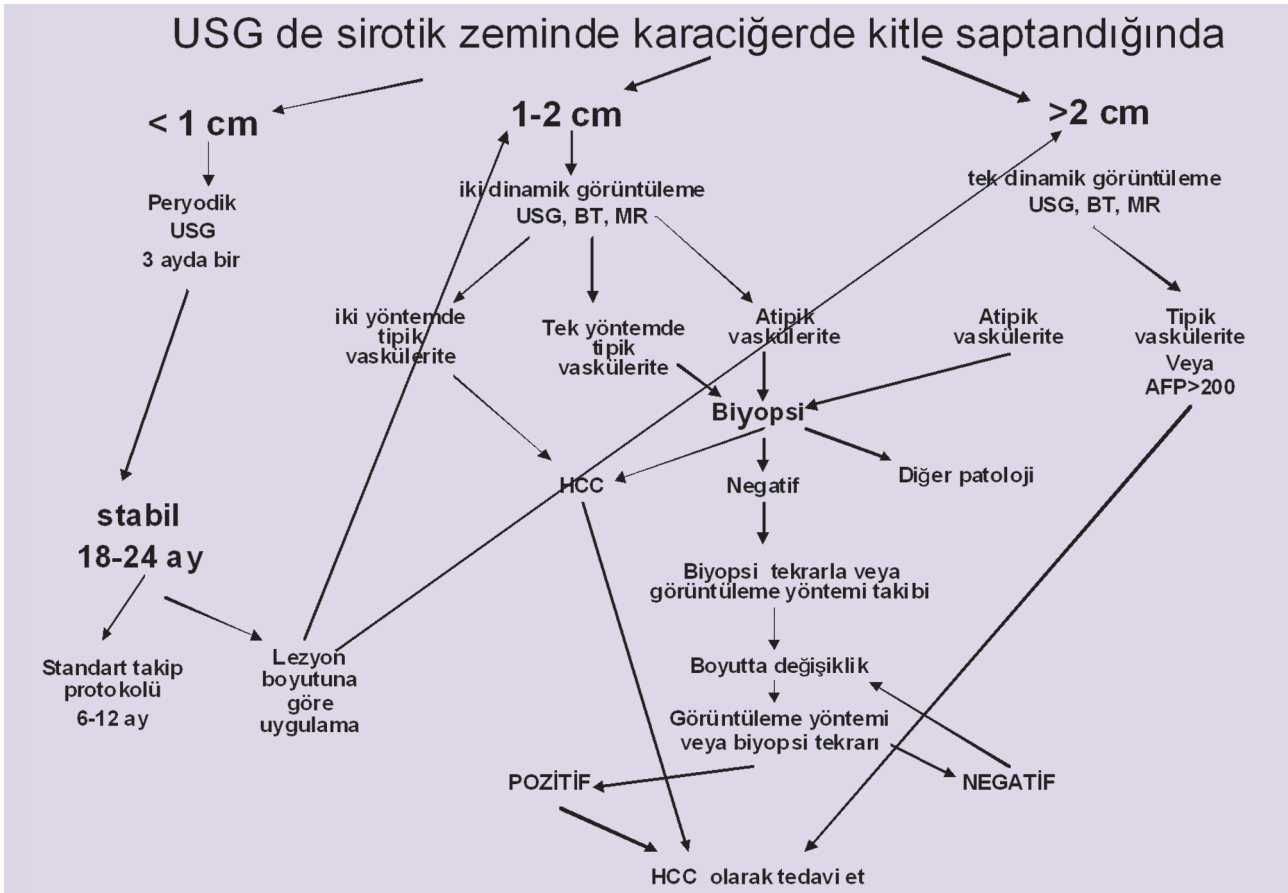
Karaciğer transplantasyonu, karaciğer fonksiyonları ileri derecede bozuk olan ve rezeksiyon yapılmayan hastalarda uygulanır. Bu tedavide hem hepatoma hem de altta yatan siroz



Şekil 1. Hepatoma patogenezi



Şekil 2. Hepatoma patogenezi



Şekil 3. Hepatoma Tanı Şeması

Tablo 2. Hepatoma Tedavi Seçenekleri

Cerrahi Tedavi
Karaciğer transplantasyonu
Rezeksiyon
Perkütan girişimler
Alkol ablasyonu
Radyofrekans termal ablasyon
Transarteriyel girişimler
Embolizasyon
Kemoembolizasyon
Kemoperfüzyon
Radyoterapi
Kemoterapi
Gen ve immünoterapi

hastalığı tedavi edilir. Hasta seçiminde Milan kriterleri uygulanmaktadır. Burada tek tümör varlığında tümör boyunun 5 cm'den küçük olması, çok sayıda tümörü olanlarda sayının en fazla 3 ve her birinin büyüklüğünün 3 cm'den küçük olması gerekmektedir. Bu kriterlere uyan olgularda transplan-

tasyon tedavisinde başarılı sonuçlar alınmıştır (13). Child A sirozu olanlarda rezeksiyonla transplantasyon aynı oranda başarı sağladığı için bu hastalara rezeksiyon, Child B ve C'de ise karaciğer transplantasyonu tercih edilmektedir.

Perkütan Girişimler

Perkütan alkol enjeksiyonu

Bu yöntemde doku içine perkütan yolla verilen alkolle koagülasyon nekrozuna yol açılır. Alkol enjeksiyonunun avantajı uygulamasının kolay ve maliyetinin ucuz olmasıdır. Alkol enjeksiyonunun komplikasyonları; apse, karaciğer fonksiyonlarında artma, periton içine kanama, hidrotoraks, bilioma ve kolanjittir. Alkol enjeksiyonu özellikle tümör çapı 3 cm'den küçük olan hastalarda oldukça etkindir ve başarı oranı %90'dır. 3 cm'den büyük lezyonlarda oran %50'ye kadar düşmektedir.

Radyofrekans ablasyon

Radyofrekans ablasyon yöntemi bir çeşit termal ablasyon yöntemidir. Perkütan, laparoskopik, açık cerrahi yöntemlerle

uygulanabilir. Ensik perkütan yolla, USG veya BT eşliğinde uygulanır. RFA en etkin olduğu tümör boyutu 5 cm'nin altında olanlardır, ancak 5 cm'den büyük çaplı tümörlerde de uygulanır. Uygulama için tümör sayısının önemi yoktur. Aşırı hepatik tümör yükü, Child C siroz, portal ven trombozu ve aktif enfeksiyon RFA için kontrendikasyonlardır.

Üç santimetreye kadar olan tümörlerde perkütan alkol enjeksiyonuyla, RFA eşit başarı oranına sahipken, 3 cm'den büyük tümörlerde RFA, alkol enjeksiyonundan daha etkili bulunmuştur. Livraghi ve ark. 3 cm üstü 126 lezyonda RFA uyguladı ve %47.6 oranında tam nekroz sağlayabildiler (14). Tam nekroz 3-5 cm infiltrasyonsuz HSK için %71 iken, 5 cm üstünde yalnızca %25 bulunmuştur (15).

Transarteriyel girişimler

Üç başlıkta toplanır. Bunlar; Transarteriyel embolizasyon, transarteriyel kemoperfüzyon ve transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) yöntemleri. Bu yöntemler özellikle cerrahi girişimlerin ve perkütan işlemlerin yapılamadığı hastalarda uygulanabilen tedavi yöntemleridir. Bu tedavi yöntemleri özel-

likle karaciğer transplantasyon listesinde bekleyen hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır.

Transarteriyel kemoembolizasyon'da kullanılan embolizan ajanlar jelatin ve lipiodoldür. Kemoteropatik ajanlardan dokso-rubisin, mitomisin ve cisplatin kullanılır. TACE'de %15-55 arasında kısmi yanıt saptanmıştır. Bu yöntemde işlem sonrasında karın ağrısı, ateş yüksekliği, halsizlik, bulantı ve kusma gibi belirtiler ortaya çıkabilir. Bunların dışında gastrik ve duodenal ülserler gelişebilir. Karaciğer rezervi iyi olan, damar invazyonu ve metastazı olmayan hastalarda işlem başarıyla uygulanır. Uygun olmayan hastalarda karaciğer yetmezliği ve hepatorenal sendrom görülebilir (16, 17).

Radyoterapi ve Kemoterapi

Hepatoselüler kanser kısmi kemosensitif olduğu için radyoterapi ve kemoterapinin etkinliği sınırlıdır. Kemoterapide doxorubicin, cisplatin, ifosfamid, carboplatin, etoposide, 5 fluorourasil, vinkristin, adriamisin ve siklofosfamid kullanılır (18). Son çalışmalarda sorafenib gibi tirozin kinaz inhibitörlerinin etkili olduğu gösterilmiştir (19).

KAYNAKLAR

1. Munoz, N, Bosch, X. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. In: Neoplasms of the Liver, Okuda, K, Ishak, KG (Eds), Springer, Tokyo 1989
2. Muir, C, Waterhouse, J, Mack, T, et al. Cancer incidence in five continents. Vol. 5 (IARC publications, No. 88). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1987
3. Bosch, FX, Munoz, N. Hepatocellular carcinoma in the world: Epidemiologic questions. In: Etiology, Pathology and Treatment of Hepatocellular Carcinoma in America. Advances in Applied Technology Series, Tabor, E, DiBisceglie, AM, Purcell, RH (Eds), Gulf, Houston 1991
4. Okuda, K. Epidemiology of primary liver cancer. In: Primary Liver Cancer in Japan, Tobe, T (Ed), Springer-Verlag, Tokyo 1992.
5. Bosch FX, Ribes J, Diaz M, et al. Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. Gastroenterology. Nov 2004;127
6. Bruix, J, Sherman, M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42:1208.
7. Minami Y, Kudo M, Chung H, et al. Contrast harmonic sonography-guided radiofrequency ablation therapy versus B-mode sonography in hepatocellular carcinoma: prospective randomized controlled trial. AJR Am J Roentgenol. Feb 2007;188(2):489-94
8. Ma Y, Zhang XL, Li XY, Zhang L, Su HH, Zhan CY. [Value of computed tomography and magnetic resonance imaging in diagnosis and differential diagnosis of small hepatocellular carcinoma.]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. Dec 2008;28(12):2235-8.
9. Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update. Arch Iran Med 2007; 10: 361-71.
10. Kulik LM. Advancements in hepatocellular carcinoma. Curr Opin Gastroenterol 2007; 23: 268-74.
11. Belghiti j, Regimbeau JM, Durand F, et al. Resection of hepatocellular carcinoma: a European experience of 328 cases. Hepatogastroenterology 2002;49:41-46.
12. Shoup M, Gonen M, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Schwartz LH. Vplumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patient undergoing major liver rezection. J Gastrointest Surg 2003;7:325-333.
13. Bismuth H, Chiche L, Adam R, et al. Liver rezection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. Ann Surg 1993;218:145-151.
14. Livraghi T, Meloni F, Goldberg SN, et al. Hepatocellular carcinoma: radio-frequency ablation of medium and large lesions. Radiology 2000;214:761-8.
15. Livraghi T, Solbiati L, Meloni F, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of liver metastases in potential candidates for resection: The "test of time" approach. Cancer 2003;97:3027-35.
16. Takayasu K, Arai S, Ikai I, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. Gastroenterology 2006; 131: 461-9.
17. 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.
18. Evans AE, Land VJ, Newton WA, Randolph JG, Sather HN, Tefft M. Combination chemotherapy (vincristine, adriamycin, cyclophosphamide, and 5-fluorouracil) in the treatment of children with malignant hepatoma. Cancer. Sep 1 1982;50(5):821-6.
19. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. Jul 24 2008;359(4):378-90.