

Hepatoselüler Kanser’de Neler Oluyor?

Gökhan KABAÇAM

Güven Hastanesi Gastroenteroloji ve Organ Nakli Ünitesi, Ankara

GİRİŞ

Hepatoselüler kanser (HSK), bütün primer karaciğer kanserlerinin %75 - 85’ini oluşturan, tüm dünyada en sık görülen kanserler arasında 6. sırada olan bununla beraber kansere bağlı ölümlerde 2. sırayı alan bir kanser türüdür (1,2). Günümüzde Hepatit B Virüs (HBV) aşılması ve Hepatit C Virüs (HCV) tedavisinde yeni geliştirilen ve yaygınlaşan yüksek etkinliğe sahip Direk Etkili Antiviraller (DEA)’le etyolojik trendlerde ve görülme sıklığında değişim beklenmektedir. Çağın en önemli salgın hastalığı kabul edilen obezite ve buna bağlı görülen Non – Alkolik Steato – Hepatit (NASH) sıklığında artışla birlikte HSK etyolojisinde de bu yönde kayma olması kaçınılmazdır.

Bu derlemede, son yıllarda HSK konusunda yaşanan gelişmeler ve geleceğe yönelik projeksiyonlar tartışılacaktır.

EPİDEMİYOLOJİ

Toplumların daha hijyenik şartlar, beslenme ve sağlık imkanlarına erişimi ile yaşlanmasına paralel olarak HSK insidansı giderek artmakta ve 70 yaşta tepe yapmaktadır (3). Öte yandan görülme yaşı, HBV ve hatta Delta enfeksiyonunun epidemik olduğu, Aflatoksin gibi çevresel toksinlere maruziyet oranlarının yüksek olduğu Çin, Afrika, Moğolistan gibi bölgelerde 30’lu yaşlara kadar düşmektedir. Erkek kadın oranı 2,4 – 3,7’ye 1 arasındadır.

2030’a yönelik yapılan projeksiyonlarda HSK sıklığının en fazla artacağı ülkeler Norveç (%2,9/yıl), beyaz – ABD’liler (%2,6) ve Kanada (%2,4) iken, kadınlar arasında zenci – ABD’liler (%4,0), İsviçre (%3,4), Almanya (%3,0) olarak beklenmektedir. Bu sürede hastalık sıklığında azalma beklenen ülkeler arasında Çin, Japonya, Singapur ve Avrupa’nın ülkemiz gibi HBV aşılmasına nispeten geç başlamış olan kısımları (Estonya, Çekya, Slovakya) yer almaktadır. 2005 ile karşılaştırıldığında % 35’lik bir insidans artışı beklenmektedir. Japonya, net insidansın düşmesi beklenen tek ülkedir (4). Bu dinamikleri sağlayacak olan en önemli faktörler yukarıda da belirtilen HBV, HCV ve çevresel toksinlerin daha etkin şekilde kontrol altına alınabilmesi yanında obezite ve buna bağlı metabolik komplikasyonlarda ve alkol kullanımında beklenen 2025’e kadar %55’lik artıştır.

ETİYOLOJİK FAKTÖRLER

Doğu Asya ve Afrika’da HBV en önemli etken iken, batı ülkelerinde bu HCV’dir. Bütün sirotik hastaların %30 - 35’i hastalıkları süresince HSK geliştirecektir. Kronik viral hepatitler, etilik karaciğer hastalığı, herediter metabolik hastalıklar, otoimmün hepatit ve NASH’li olgular özellikle risk altındadır (5). Etiyolojiye göre değişmekle birlikte, sirotik bir hastanın HSK geliştirme riski yıllık % 1 - 8’dir. Yaş, düşük trombosit sayısı, özofagus varisi varlığı, portal basıncın yüksek olması, karaciğer fibrozis oranı HSK riskini artıran değişkenlerdir (6).

VİRAL HEPATİTLER

Global olarak tüm karaciğer kanserlerinin % 54'ü HBV zemininde gelişmektedir (7). Sirotik hastalarda daha fazla görünmekle beraber non – sirotik HBV'li olgularda da görülebilmektedir. Bu nedenle yüksek riskli olan HBeAg pozitif, yüksek HBV – DNA'lı, genotip C (Asya)'li, perinatal veya erken çocuklukta enfekte olan (ülkemizdeki olguların çoğu) hastaların düzenli olarak taranması önerilmektedir. Tedavi altında viral baskılanma sağlanması HSK riskini azaltırken, direnç gelişimi ve ko – enfeksiyonlar (HCV – HDV) bu riski artırmaktadır (8).

HCV'li hastalarda ise yüksek viral yük ve Genotip 1b hastalık, HSK riskini artırmaktadır. Bazen düşük evre fibrozisli olgularda da kanser gelişebilmektedir. Tedaviyle kalıcı viral yanıt elde edilen olgularda risk azalırken, son yıllarda DEA tedavisiyle kalıcı yanıt elde edilen bazı olgularda HSK riskinin devam ettiğiyle ilgili ardi ardında yayınlar gelmektedir. Bunlar irdelendiğinde tedavi başlangıcında yüksek fibrozisi olan, HSK'ye yönelik kemoembolizasyon gibi küratif olmayan tedaviler almış olan olguların daha fazla risk altında olduğu görülmektedir (9). Bazı Avrupa ülkelerinde HSK tedavisi bitmeden HCV tedavi edilmemesi gibi etik olarak tartışılan uygulamalar yapılırken, tedavi klavuzları yakın takip altında (hatta kalıcı yanıt geliştikten sonra bile) DEA tedavisinin verilmesini önermektedir.

Sistozomiazis

Endemik bölgelerde risk oluşturmaktadır (10).

Toksinler

Aflatoksin maruziyeti, viral hepatitlerle birlikte veya tek başına artmış riske neden olmaktadır (11). Alkol tüketimi muhtemelen doz ve süreye bağımlı olarak ve sigara kullanımı da HSK için risk oluşturmaktadır (12).

Diabetes Mellitus ve Obezite

Obezite, Diabet ve bununla ilişkili insülin direncinin tetiklediği kronik inflamasyon, oksidatif stres ve lipotoksiste HSK için risk oluşturmaktadır. Metabolik sendromda da HSK risk artışı gösterilmiştir (13). Önümüzdeki 20 yılda karaciğer naklinin en sık yapılacağı grubun bu yüksek metabolik riskli olgular olacağı ön görülmektedir.

Diğer Nedenler

Hemokromatozis'li olguların % 45'inde HSK gelişmektedir.

Alfa-1 Antitripsin eksikliğinde non – sirotik HSK görülebilmektedir. Wilson, Otoimmün hepatit, Primer Bilier Kolanjit, Porfiri gibi hastalıklar da risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Ailesinde HSK'li hasta olan kişilerin bu hastalığa yakalanma riski 4 kat fazladır (14).

Korunma

Statinler ve Beta-blokerlerin HSK riskini azalttığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Diyetin balık, sebze ve omega-3'den zengin (Akdeniz diyeti) olması, E vitamini tüketilmesi, orta derecede şarap tüketilmesi, günde 2 kupadan fazla kahve tüketilmesi HSK riskini azaltmaktadır (14).

Tarama

AASLD ve EASL klavuzlarına göre HSK taraması için yılda 2 kez USG yapılmalıdır (15 - 16). AFP'nin buna eklenip eklenmemesi tartışmalıdır. Tüm taramalara rağmen olguların büyük kısmı orta – ileri evrelerde saptanabilmektedir.

TANI

Son klavuzlara göre 1cm'den büyük olan ve dinamik BT veya MR'da tipik boyanma özelliği gösteren lezyonlardan biyopsi alınmasına gerek yoktur. Ancak bu kural hastada siroz veya kronik HBV varlığında geçerlidir. Diğer durumlarda veya arada kalındığında biyopsi önerilmektedir. AFP'nin çok yüksek düzeyleri dışında tanıda yeri yoktur. American College of Radiology'nin yeni geliştirdiği sınıflama giderek daha fazla kabul görmektedir: "Liver Imaging – Reporting and Data System (LIRADS)". Buna göre LR – 1 kesin benign iken, LR – 5 kesin HSK'dir. LR – 2 muhtemelen benign, LR – 3 HSK ihtimali orta düzeyde, LR – 4 muhtemelen HSK ile uyumludur. LR – 4 ve 5 lezyonlar HSK gibi tedavi edilmeli, LR – 2 ve 3 lezyonlarda biyopsi gerekebileceği akılda tutulmalıdır (17).

EVRELEME

HSK'de sağ – kalımın en önemli belirleyicileri; karaciğerin fonksiyonel durumu, tümör yükü (boyut, sayı, ana damar invazyonu), serum AFP düzeyi ve performans statusudur. Günümüze kadar tanımlanmış birçok evreleme sistemi arasında en fazla kabul gören BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer Classification) sınıflamasına göre hastalar 5 grupta (0: çok erken, A: erken, B: orta, C: ileri, D: terminal) değerlendirilir.

Erken evrelerde potansiyel olarak küratif olan Perkütan Ablasyon, Rezeksiyon veya Karaciğer Nakli (KN) gibi yöntemler kullanılmalıdır. Orta evre hastalarda kemoembolizasyon, ileri evrelerde ise Sorafenib tercih edilebilir. Terminal evredeki hastalarda sadece destek tedavi önerilmektedir. Tedavi kararı hastaya göre kişiselleştirilmelidir (18).

TEDAVİ

HSK'li olgularda tedavi kararı, karaciğer rezervi, nodüllerin sayısı ve boyutları, yayılımı (damar invazyonu, ekstrahepatik yayılım gibi), yaş ve sistemik komorbiditelere bağlıdır. Mevcut tedavi alternatifleri, cerrahi tedaviler (rezeksiyon ve karaciğer nakli), perkütan ablasyon (tarihsel önemi olan alkol enjeksiyonunun yanında, termal ablasyon; RF veya kriyoablasyon), kemoembolizasyon, radyoembolizasyon ve sistemik

tedavilerdir. Bunların başlıca endikasyonları, kontraendikasyonları ve yan etkileri Tablo 1'de görülebilir.

SONUÇLAR

HSK, sirotik hastalarda ve bazı non – sirotik hastalarda sık görülen ve yüksek mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Son yıllarda HBV için aşılama ve yüksek genetik bariyerli ilaçlarla uygulanan tedaviler ile HBV'ye bağlı olgular azalmaya başlamıştır. HCV için de DEA tedavilerinin benzer sonuçları olması beklenmektedir. Gelecek yıllarda NASH ve metabolik hastalıklara bağlı HSK sıklığında artış ön görülmektedir. Tanı ve evreleme esas olarak radyolojik yöntemlerle yapılır ve tedavi kararı için BCLC başta olmak üzere çeşitli sınıflamalar yapılır. Tedavide ana yöntemler cerrahi, ablasyon ve sistemik palyatif tedavilerdir.

Tablo 1. Günümüzde HSK tedavisinde kullanımda olan yöntemler*

	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar	Yan etkiler
Küratif Tedaviler			
Cerrahi rezeksiyon	<ul style="list-style-type: none"> • Soliter karaciğer tümörü • Unilober hastalık 	<ul style="list-style-type: none"> • Portal hipertansiyon (Hepatik venöz basınç gradyenti ≥ 10 mmHg) • Dekompanse siroz (Child-Pugh B/C) • Yetersiz rezidüel karaciğer hacmi • Ekstrahepatik hastalık • Kötü performans statusu 	<ul style="list-style-type: none"> • Hepatik dekompanseasyon • Kanama • Yara enfeksiyonu • Safra kanalı hasarı/biloma
Karaciğer nakli	<ul style="list-style-type: none"> • Tek tümör ≤ 5 cm • En çok 3 adet, hepsi ≤ 3 cm • Dekompanse siroz 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrovasküler tumor invazyonu • Ekstrahepatik hastalık • Ciddi komorbidite (Ör. Kardiyovasküler hastalık) • Kötü performans statusu 	<ul style="list-style-type: none"> • Greft disfonksiyonu/Rejeksiyon • Kanama • Yara enfeksiyonu • Safra kanalı hasarı/biloma
Lokorejyonel Tedaviler			
Radyofrekans/Mikrodalga Ablasyon**	<ul style="list-style-type: none"> • Tek tümör ≤ 4 cm 	<ul style="list-style-type: none"> • Makrovasküler tümör invazyonu • Ana portal ven obstrüksiyonu • Dekompanse siroz (Child-Pugh C) • Biliyer obstrüksiyon • Vital yapılara yakınlık (barsak, diafram) 	<ul style="list-style-type: none"> • Ateş • Sağ üst kadranda ağrı • Portal ven trombozu • Hepatik apse • Kanama (Subkapsüler, hemo-peritoneum)

*Referans 19'dan uyarlanmıştır.

**Ablasyon tedavileri küçük lezyonlarda (Tek tümör ≤ 4 cm) küratif, daha büyük lezyonlarda köprü tedavileri olarak tanımlanır.

Tablo 1 (Devamı). Günümüzde HSK tedavisinde kullanımda olan yöntemler*

	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar	Yan etkiler
Lokorejyonel Tedaviler			
Transarteriyel kemoembolizasyon	<ul style="list-style-type: none">Portal HT veya yerleşim nedeniyle anrezektabl lezyonlarKaraciğer nakli bekleyen hastalar (Downstaging veya listedeyken tümör progresyonunu önlemek için)Rezeksiyon öncesi tümör yükünü hafifletmek	<ul style="list-style-type: none">Makrovasküler tümör invazyonu (Ana portal ven)Ana portal ven obstrüksiyonuDekompanse siroz (Child-Pugh C)Ciddi kardiyak hastalıkCiddi renal yetmezlikBiliyer obstrüksiyonKötü performans statusu	<ul style="list-style-type: none">Postembolizasyon sendromu (ateş, sağ üst kadranda ağrı, bulantı, ileus, artmış karaciğer enzimleri)Hepatik dekompanzasyonHepatik apseGastroduodenal ülserasyonSafra kanalı hasarı/biloma
Kriyoablasyon	<ul style="list-style-type: none">Tek tümör ≤ 5 cm	<ul style="list-style-type: none">Dekompanse siroz (Child-Pugh B/C)Makrovasküler tümör invazyonu (Ana portal ven)Biliyer obstrüksiyonVital yapılara yakınlık (barsak, diafram, safra kesesi, kan damarları)	<ul style="list-style-type: none">Karaciğer fraktürüHemorajiKoagülopatiBiliyer fistülHepatik apseMyoglobinüriKriyoşok (multiorgan yetmezlik)
Geri dönüşsüz elektroporasyon	<ul style="list-style-type: none">Tek tümör ≤ 4 cm (damarsal yapılara yakınlık engel değil)	<ul style="list-style-type: none">PacemakerKardiyak aritmiYaygın ekstrahepatik metastazlar	<ul style="list-style-type: none">KanamaFistül gelişimi (AV, bilier)Kardiyak aritmi
Transarteriyel radyoembolizasyon	<ul style="list-style-type: none">Yerleşimi veya portal HT nedeniyle anrezektabl lezyonlarKaraciğer nakli bekleyen hastalar (Downstaging veya listedeyken tümör progresyonunu önlemek için)Portal ven trombozlu hastalarRezeksiyon öncesi tümör yükünü hafifletmek	<ul style="list-style-type: none">Tek seferde akciğerlere >30 Gy radyasyon maruziyeti ihtimaliÖnceden hepatik irradiasyonTümörün makrovasküler invazyonu (ana portal ven)Dekompanse siroz (Child-Pugh C)Ciddi kardiyak hastalıkCiddi renal yetmezlikBiliyer obstrüksiyonKötü performans statusu	<ul style="list-style-type: none">Hepatik dekompanzasyonHepatik apseSafra kanalı hasarı/bilomaGastroduodenal ülserasyonPostembolizasyon sendromu (kemoembolizasyondan çok daha hafif)Radyasyona bağlı karaciğer hasarıRadyasyon pnömonisiLenfopeni
Radyoterapi	<ul style="list-style-type: none">Anrezektabl lezyonlar	<ul style="list-style-type: none">Dekompanse siroz (Child-Pugh C)Tedavi alanı dışındaki karaciğer hacminin yetersiz olmasıÖnceden hepatik irradiasyon	<ul style="list-style-type: none">Gastroduodenal ülserasyonSağ üst kadranda ağrıRadyasyona bağlı karaciğer hasarıHepatik apseSafra kanalı hasarı/biloma

*Referans 19'dan uyarlanmıştır.

**Ablasyon tedavileri küçük lezyonlarda (Tek tümör ≤ 4 cm) küratif, daha büyük lezyonlarda köprü tedavileri olarak tanımlanır.

Tablo 1 (Devamı). Günümüzde HSK tedavisinde kullanımda olan yöntemler*

	Endikasyonlar	Kontrendikasyonlar	Yan etkiler
Sistemik Kemoterapiler			
Sorafenib	<ul style="list-style-type: none">Anrezektabl lezyonlar (BCLC evre C/D)	<ul style="list-style-type: none">Bilinen ciddi sorafenib hipersensitivitesi	<ul style="list-style-type: none">İshalKilo kaybıEl - ayak - cilt erüpsiyonlarıHipofosfatemiHipertansiyonKardiyak iskemi
Regorafenib	<ul style="list-style-type: none">Anrezektabl lezyonlar (BCLC evre C/D) (Sorafenibe yanıtız)	<ul style="list-style-type: none">Bilinen ciddi regorafenib hipersensitivitesi	<ul style="list-style-type: none">Sorafenib gibi

*Referans 19'dan uyarlanmıştır.

**Ablasyon tedavileri küçük lezyonlarda (Tek tümör ≤ 4 cm) küratif, daha büyük lezyonlarda köprü tedavileri olarak tanımlanır.

KAYNAKLAR

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11. Lyon, France: IARC; 2012.
2. Petrick JL, Braunlin M, Laversanne M, Valery P, Bray F, McGlynn KA. International trends in liver cancer incidence, overall and by histologic subtype, 1978-2007. *Int J Cancer* 2016;139:1534-1545.
3. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745-750 [PMID: 10072408 DOI: 10.1056/NEJM199903113401001]
4. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology*. 2017 Aug 31. doi: 10.1002/hep.29498. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28859220; PubMed Central PMCID: PMC5832532.
5. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, Ronchi G, Romeo R, Manini M, Del Ninno E, Morabito A, Colombo M. The natural history of compensated cirrhosis due to hepatitis C virus: A 17-year cohort study of 214 patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303-1310 [PMID: 16729298 DOI: 10.1002/hep.21176]
6. Ioannou GN, Splan ME, Weiss NS, McDonald GB, Beretta L, Lee SP. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 938-945, 945. e1-4 [PMID: 17509946 DOI: 10.1016/j.cgh.2007.02.039]
7. Parkin DM. The global health burden of infection-associated cancers in the year 2002. *Int J Cancer* 2006; 118: 3030-3044 [PMID: 16404738 DOI: 10.1002/ijc.21731]
8. Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A. Incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients receiving nucleos(t)ide therapy: a systematic review. *J Hepatol* 2010; 53: 348-356 [PMID: 20483498 DOI: 10.1016/j.jhep.2010.02.035]
9. Butt AS, Sharif F, Abid S. Impact of direct acting antivirals on occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma: Biologically plausible or an epiphenomenon? *World J Hepatol*. 2018 Feb 27;10(2):267-276. doi: 10.4254/wjh.v10.i2.267. Review. PubMed PMID: 29527262; PubMed Central PMCID: PMC5838445.
10. Ezzat S, Abdel-Hamid M, Eissa SA, Mokhtar N, Labib NA, El- Ghorory L, Mikhail NN, Abdel-Hamid A, Hifnawy T, Strickland GT, Loffredo CA. Associations of pesticides, HCV, HBV, and hepatocellular carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health* 2005; 208: 329-339 [PMID: 16217918]
11. Hsu IC, Metcalf RA, Sun T, Welsh JA, Wang NJ, Harris CC. Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991; 350: 427-428 [PMID: 1849234 DOI:10.1038/350427a0]
12. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 1686-1695 [PMID: 22021666 DOI: 10.1093/jnci/djr395]
13. Yasui K, Hashimoto E, Komorizono Y, et al; Japan NASH Study Group, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 428-433; quiz e50 [PMID: 21320639 DOI: 10.1016/j.cgh.2011.01.023]
14. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016 Mar 28;8(9):421-38. doi: 10.4254/wjh.v8.i9.421. Review. PubMed PMID: 27028578; PubMed Central PMCID: PMC4807304.
15. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018 Jan;67(1):358-380. doi: 10.1002/hep.29086. PubMed PMID: 28130846.
16. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Gastroenterology & Hepatology Volume 13, Issue 7 July 2017 Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943.
17. Mitchell DG, Bruix J, Sherman M, Sirlin CB. LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System): summary, discussion, and consensus of the LI-RADS Management Working Group and future directions. *Hepatology*. 2015 Mar;61(3):1056-65. doi: 10.1002/hep.27304. Epub 2014 Dec 12. PubMed PMID: 25041904.
18. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-1022 [PMID: 21374666 DOI:10.1002/hep.24199]
19. Gosalia AJ, Martin P, Jones PD. Advances and Future Directions in the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2017 Jul;13(7):398-410. PubMed PMID: 28867968; PubMed Central PMCID: PMC5572970.