

Hepatoselüler Kansere; Güncel Yenilikler

Hepatocellular Carcinoma; Latest Advances

• Hale GÖKCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Özet • Hepatoselüler karsinom dünya çapında kansere bağlı ölümlerde üçüncü sırada olup, sirozun en önde gelen ölüm nedenidir. Hepatoselüler kanserin epidemiyolojisi son on yılda önemli ölçüde değişmiştir. Dünyanın bazı bölgelerinde ve ülkemizde de doğumda rutin hepatit B virüs aşılması ile birlikte viral hepatitle ilişkili vakalar azalmış, bununla birlikte dünya genelinde non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı insidans ve prevalansı artmıştır. Hepatoselüler kanser yönetiminde, özellikle ileri evre hastalıkta yeni gelişmeler yüz güldürücüdür. İmmünoterapi, cerrahi ve lokorejyonel tedaviler ile birlikte hepatoselüler kanserin erken evrelerden itibaren tedaviye yanıt oranları belirgin yükselmiştir. Bu makalede hepatoselüler kanserin; epidemiyolojisi, teşhisi, evrelemesi ve yönetimindeki son güncellemelerin bir özeti sunulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Hepatoselüler kanser, küratif tedavi, karaciğer nakli, lokorejyonel tedavi, immünoterapi.

Abstract • Hepatocellular carcinoma ranks third in cancer-related deaths worldwide and is the leading cause of death associated with cirrhosis. The epidemiology of hepatocellular carcinoma has undergone significant changes in the past decade. In some regions of the world, including our country, the incidence of viral hepatitis-related cases has decreased due to routine hepatitis B virus vaccination at birth, but globally, the incidence and prevalence of non-alcoholic fatty liver disease have increased. In the management of hepatocellular carcinoma, particularly in advanced-stage disease, there have been exciting new developments. Immunotherapy, surgery, and locoregional treatments have significantly increased response rates to hepatocellular carcinoma from the early stages onward. This article provides an overview of the epidemiology, diagnosis, staging, and recent updates in the management of hepatocellular carcinoma.

Key words: Hepatocellular carcinoma, curative treatment, liver transplantation, locoregional treatment, immunotherapy

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HSK) dünya çapında kansere bağlı ölümlerde üçüncü sıradadır. Sirozun en önde gelen ölüm nedeni olup 5 yıllık sağ kalım %18'dir (1). HSK'nın epidemiyolojisi son on yılda önemli ölçüde değişmiştir. 2000'li yıllardan itibaren yenidoğan döneminde hepatit B virüsü (HBV) aşılması, HBV ve hepatit C virüsü (HCV) için etkili antivirallerin çıkması ile birlikte viral hepatite bağlı HSK insidansı azalmış, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) ve non-alkolik steatohepatit (NASH) prevalansı artmıştır. İmmünoterapi, cerrahi ve lokorejyonel tedavilerin (LRT) HSK'nın erken

evrelerinden itibaren kullanıma girmesi ile birlikte sağkalım oranları artmıştır. Bu derlemede HSK'nın, epidemiyolojisi, tanısı, evrelendirmesi ve tedavisinde son güncellemeler özetlenmiştir.

EPİDEMİYOLOJİ

HSK sıklıkla 60-70 yaş arasında tanı almakta ve ağırlıklı olarak erkeklerde görülmektedir. HSK gelişimi multifaktöriyel olup, sosyoekonomik değişkenliklere, coğrafi bölgeye ve etnik kökene, alta yatan karaciğer hastalığının şiddetine, metabolik

İletişim: Hale GÖKCAN • Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı, Cebeci Hastanesi, Mamak Cd. No:4, 06620 Mamak/Ankara • E-mail: halessumer@yahoo.com • Gökcan H. • Hepatocellular Carcinoma; Latest Advances • The Turkish Journal of Current Gastroenterology 2023;25:75-89.

faktörlere (obezite, diyabet gibi) ve yaşam tarzı değişikliklerine (sigara, alkol) göre değişmektedir. Vakaların yaklaşık %90'ı siroz zemininde gelişir. Sirozun etiyojisi ülkelere göre değişmektedir. Avrupa ve Kuzey Amerika'da alkole bağlı karaciğer hastalığı, NAFLD veya NASH, Asya'da HBV, Afrika'da aflatoksin, Japonya'da HCV sık risk faktörleri arasındadır (2). 2000'li yıllardan itibaren küresel olarak viral hepatite bağlı HSK insidansı; neonatal dönemde HBV aşılması, HBV ve HCV için etkili antivirallerin çıkması ile birlikte azalmıştır. Bununla birlikte ülkemiz de dahil olmak üzere dünyada NAFLD ve NASH prevalansı (%14-25) giderek artmaktadır. Siroz yokluğunda HSK'nın en yaygın nedeni HBV olmakla birlikte, sirotik olmayan NAFLD ile ilişkili vakalarda da önemli derecede artış gözlenmektedir. NAFLD/NASH ile ilişkili kanserlerin %20-30'unda siroz zemini olmadan HSK geliştiği bildirilmektedir (3,4). Bu hasta grubunda "patatin-benzeri fosfolipaz domain içeren 3" (PNPLA3; rs738409), "transmembran 6 süper aile üyesi 2" (TM6SF2; rs58542926) ve "hidroksisteroid 17-beta dehidrogenaz 13" (HSD17B13) varyantları da HSK gelişiminde etkilidir (5). HSK gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin belirlenmesi; tarama, önleme ve erken tanı stratejileri için önemlidir.

TARAMA

HSK için tarama programının temel hedefi kanseri erken bir aşamada tespit etmek ve hastalığa bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaktır. Tarama yapılan 4735 hastada 3 yıllık sağ kalım %50,8 iken tarama yapılmayan 6115 hastada %27,9 saptanmıştır (6). HSK gelişiminde bazı hasta grupları yüksek risklidir ve tarama yapılması önerilmektedir (7) (Tablo 1). HSK için yüksek risk altındaki gruplar başlıca; tüm sirotik hastalar, (etiyojisi ve şiddetinden bağımsız olarak) bazı alt grup non sirotik HBV hastaları ve etiyojiden bağımsız F3 fibrozisi olan hastalardır. HSK riskinin %1,5/yıl ve üzeri olduğu sirotik hastalarda tarama önerilmektedir (8-10). Bununla birlikte Avrupa ve Amerikan kılavuzları, beklenen sağ kalımı düşük olması nedeni ile nakil için uygun olmayan Child-Pugh C sirozu olan hastalarda tarama önermemektedir (8,9). İleri evre fibrozisde HSK taraması netlik kazanmamıştır. Sirotik olmayan HCV enfeksiyonunda çoğu kılavuz, siroz gelişmeden önce tarama önermemektedir. Kronik HCV'de fibrozis değerlendirilmesinin de "Fibroscan", aspartat aminotransferaz (AST)-trombosit oranı indeksi ve Fibrozis-4 gibi noninvaziv testlerle kalıcı viral yanıt (SVR) sonrası dönemde değil, teda-

Tablo 1. HSK taramasında kılavuzların önerileri (7)

	Amerika Karaciğer Hastalığı Araştırma Derneği (AASLD)	Avrupa Karaciğer Hastalığı Araştırma Derneği (EASL)	Japonya Hepatoloji Derneği	Asya Pasifik Karaciğer Hastalığı Araştırma Derneği (APASL)
Hasta grubu	Child-Pugh A/B siroz	Child-Pugh A/B siroz	Yüksek risk - Siroz - Kronik HBV - Kronik HCV	Siroz
	Nakil bekleyen Child-Pugh C siroz	Nakil bekleyen Child-Pugh C siroz	İleri derecede yüksek risk -HBV ve HCV sirozu	HBV - > 40 yaş Asya kökenli erkek - > 50 yaş Asya kökenli kadın - Ailede HSK öyküsü - > 20 yaş Afrika kökenli
	HBV - > 40 yaş Asya kökenli erkek - > 50 yaş Asya kökenli kadın -Ailede HSK öyküsü -Siyah Afrika ve/veya Kuzey Amerika kökenli	Page B skoruna göre-orta yüksek risk grubu		
		Etiyojiden bağımsız F3 fibrozis		
Test	USG±AFP	USG	USG ve AFP, DCP, AFP L3	USG ve AFP
Tarama aralığı	6 ay	6 ay	- Yüksek riskli grup 6 ay - İleri derecede yüksek risk 3-4 ay	6 ay

HSK: Hepatoselüler karsinom, HBV: Hepatit B virüs enfeksiyonu, HCV: Hepatit C virüs enfeksiyonu, AFP: Alfa fetoprotein, USG: Ultrasonografi, DCP: Des gamma karboksipro-trombin, AFP-L3: AFP'nin Lens culinaris lektin bağlayıcı subfraksiyonu.

viden önce tamamlanması gerektiğini bildirmişlerdir (11). Bununla birlikte Avrupa kılavuzları, ileri evre fibrozdan siroza geçiş zamanlamasının saptama zorluğu nedeni ile etiolojiden bağımsız olarak sirotik olmayan, köprüleşme fibrozisi olan (Metavir F3) hastalarda tarama önermektedir (9). HSK insidansının yılda %0,2'yi geçtiği sirotik olmayan HBV ile enfekte bazı hasta alt gruplarında da tarama önerilmektedir (7) (Tablo 1).

HSK epidemiyolojisindeki değişiklikler (NAFLD insidansının artması gibi) serolojik biyobelirteçlerdeki gelişmeler ve görüntüleme modalitelerindeki iyileşme, gelecekte tarama önerilerinde değişikliklere yol açacaktır.

Abdominal ultrasonografi (USG) ile taramanın yetersiz olduğu durumlarda, multifazik magnetik rezonans görüntüleme (MRG) ya da bilgisayarlı tomografi (BT) yapılması önerilmektedir (8). Sekiz protein içeren bir belirteç olan “*serum protein based prognostic liver secretome signature*” (PLSec)'nin, HSK gelişme riskini öngördüğü ve alfa fetoprotein (AFP) (PLSec-AFP) ile kombine kullanımı halinde tek başına AFP'den daha üstün olduğu gösterilmiştir (12). Sirotik olmayan NASH'de tarama netlik kazanmamıştır. Nonsirotik NASH'de giderek artan sıklıkta HSK görülmesine rağmen, tarama maliyet etkin olmadığı için kılavuzlar rutin olarak henüz taramayı önermemektedir (13). “*Steatosis-Associated Fibrosis Estimator*” (SAFE) skoru yeni bir risk skoru olup, NAFLD'da evre 2 fibrozisi ayırt etmede Fibroz-4 İndeksinden (FİB-4) ve NAFLD fibrozis skorundan (NFS) daha iyi performans göstermiştir (14).

HSK taramasında hangi testlerin kullanılacağı netlik kazanmamıştır. Tüm kılavuzlarda halen birincil tarama testi olarak ucuz, ulaşılabilir ve güvenli bir tetkik olan abdominal USG önerilmektedir (8-10). Tümörün herhangi bir evresindeki sensitivitesi %84 iken, erken evrede tümörü saptamada sensitivitesi düşük kalmaktadır (%47) (15). USG'de sınır boyut 10 mm olarak kabul edilmektedir. 10 mm altındaki lezyonların malignite oranının düşük olması ve malign olsalar bile boyut nedeni ile doğru teşhisin güç olması sebebi ile düzenli aralıklarla güvenli bir şekilde takip edilebileceği söylenmektedir. 10 mm'den büyük lezyonlarda malignite riski artmakta, bu boyuttaki lezyonlarda tanı daha doğru olarak konulabilmektedir (16). USG'nin operatör bağımlı olması dezavantaj olup, obezite, intestinal gaz, sirotik hastalarda karaciğer heteroje-

nitesi gibi durumlarda, erkek cinsiyet, alkole bağlı yağlı karaciğer hastalığı ya da NAFLD gibi karaciğer yağlanması olan durumlarda, tetkik yetersiz kalabilmektedir. Bu gibi durumlarda BT veya MRG gibi alternatif görüntüleme yöntemleri tarama yöntemi olarak klinik uygulamada giderek daha fazla kullanılmaktadır. Tek merkezli 163 sirotik hastayı içeren BT ve USG'yi karşılaştıran randomize kontrollü çalışmada, erken tanı (%62,5 karşın %55,5, $p = 0,93$) veya mortalitede (%8,8 karşın % 6,0, $p=0,46$) farklılık saptanmamış, BT'de yüksek maliyet görülmüştür (17). HBV ile enfekte 636 hastayı içeren retrospektif kohort çalışmasında, 6 ayda bir alternatif BT ve USG kullanılarak tarama uygulanan hastalarda, sadece USG'ye dayalı taramaya göre erken dönemde HSK saptandığı gösterilmiştir (18). MRG ve USG temelli taramayı karşılaştıran 407 sirotik hastayı içeren prospektif kohort çalışmasında MRG ile taramanın tümörü erken saptamada USG'den daha yüksek bir duyarlılığa (%83,7 karşın %25,6) ve daha az yalancı pozitiflik oranına sahip olduğu gösterilmiştir (3 karşın 5,6%; $P = 0,004$) (19). Radyasyon, kontrast maruziyeti, sınırlı hasta kapasitesi ve maliyet etkinlik gibi nedenler kesitsel görüntülemenin taramada rutin olarak kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu nedenle yüksek tanısal performanslarına rağmen, taramada kesitsel, çok fazlı, kontrastlı BT veya MRG rutin olarak önerilmemektedir. Kontrastı azaltmak, süreyi kısaltmak ve maliyeti düşürmek için kısaltılmış “abbreviated” MRG protokolü geliştirilmiş; küçük kohort çalışmalarında %80-90 duyarlılık ve %91-98 özgüllük elde edilmiştir (20). Ayrıca USG'de 10 mm'den büyük lezyon tespit edilmesi durumunda da kontrastlı görüntüleme tekniklerinden MRG uygulanması önerilmektedir (8-10). Görüntüleme tekniklerinin rutin kullanımını değerlendiren veriler olgunlaşana kadar, taramada abdominal USG standart radyografik tarama yöntemi olmaya devam etmektedir.

Karaciğer sertliği takiplerine (LSM) göre HSK taraması yapılan başka bir çalışmada başlangıç LSM'sine göre hastalar gruplandırılmış, kronik HBV'de 8 kPa üstünde, kronik HCV'de 10 kPa üstündeki hasta gruplarında HSK insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

Erken HSK tanısında duyarlılığı arttırabilecek serum biyobelirteçlerinden en iyi bilineni AFP'dir. AFP tek başına kullanıldığında düşük sensitivitesi olması nedeni ile abdominal USG ile birlikte kullanımının, taramadaki sensitiviteyi arttırması beklenmekle birlikte, kombine kullanımı netlik kazanmamış-

tır. USG ve AFP'nin kombine kullanımının, tek başına USG'ye göre erken HSK tespitini iyileştirdiğini (sensitivite %63-%45) gösteren çalışmalar bulunmaktadır (15). AFP'deki longitudinal değişimlerin tek bir değerden daha iyi bir doğruluğa sahip olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (22). AFP değerinde tutarlı artış gösteren hastalara AFP değeri 20 ng/mL'nin altında olsa bile, kesitsel görüntülemeler yapılmalıdır, bununla birlikte stabil seyreden ya da azalan AFP seviyeleri 20 ng/ml olsa bile ileri tanılabilir değerlendirme gerektirmeden izlenebileceği söylenmektedir. AFP'ye göre ayarlanmış algoritmalar, siroz etiyojisine göre değişik sınır değerleri öneren çalışmalar mevcuttur (23).

AFP, HSK taramasında kullanılmakla birlikte, diğer potansiyel biyobelirteçler araştırılmaktadır. HSK'daki tümör içi heterojenite nedeniyle, erken tanıdaki duyarlılığı arttırmak için, biyobelirteçlerin kombinasyonları kullanılabilir. AFP'nin Lens culinaris lektin bağlayıcı subfraksiyonu (AFP-L3%) AFP'den daha az duyarlı olmasına rağmen daha spesifiktir (24). Des gamma carboxy pro-thrombin (DCP), "protein induced by vitamin K absence/antagonist-II-(PIVKA-II)" olarak da bilinen protrombin varyantı, HSK'da bakılan diğer bir biyobelirteçtir (25). Rutin kullanıma girmeden önce geniş Faz 3 kohort çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Son yıllarda taramada çeşitli klinik skorlar geliştirilmiştir. AFP, AFP-L3% ve DCP'ye yaş ve cinsiyet eklenerek GALAD paneli (*Gender, Age, AFP-L3%, AFP, DCP*) oluşturulmuş, HSK erken teşhisi için iyi performans gösterdiği gösterilmiştir. 6.834 hastayı içeren (2.430 HSK ve 4.404 kronik karaciğer hastalığı) Faz II çalışmasında GALAD skoru ile erken HSK tespitinde duyarlılık %60-80 bulunmuştur (26). GALAD paneline USG eklenerek geliştirilen GALADUS skoru tanılabilir performansı arttırmakla birlikte Faz 3 ve Faz 4 çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. HSK taraması ile yapılan kronik hepatitli hastaları içeren kohort çalışmasında aMAP skoru (*age, gender, albumin, bilirubin, platelets*) geliştirilmiş; hastalar risk grubuna göre sınıflandırıldığında aMAP skoru 50'nin altında olan düşük riskli hastalarda HSK insidansı yılda %0,2'nin altında iken, aMAP skoru 60 üzerinde olan grupta insidans yılda %1,6-4,0 saptanmıştır (27).

Likid biyopsiler ile HSK taramasında DNA, mRNA, protein, metabolitler, dolaşan tümör hücreleri ve hücre dışı veziküller kullanılarak çalışmalar devam etmektedir. Özellikle dolaşımdaki nükleik asitler, [*cellfree DNA'nın (cfDNA)*] toplam mikta-

rı, içeriği, kansere özgü mutasyonları, epigenetik modifikasyonları (örneğin metilasyon profilleri); *cell free noncoding RNA* (micro RNA gibi)], hücre dışı veziküller (miktarı, tipi, DNA, RNA, protein bileşimleri, mutasyon panelleri) ve dolaşan tümör hücreleri ile ilgili çalışmalar araştırma safhasındadır (28).

Gelecekte klinik faydası olabilecek olası serum biyobelirteçleri arasında; plazma mikroRNA'sı (miRNA), metillenmiş DNA, dolaşımdaki tümör DNA'sı (ctDNA) ve tümör hücreleri (CTC) ile gen ekspresyon profilleri (GEP) bulunur. miRNA'lar, transkripsiyon sonrası düzenlemede rol oynayan endojen, kısa RNA dizileridir. Bazı dolaşımdaki miRNA seviyelerinin çeşitli çalışmalarda siroz ve HSK ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. miRNA-16, GALAD modelinde kullanılan serolojik belirteçlerle birleştirildiğinde, %78,5 spesifite ile HSK vakalarının %92,4'ünü etkili bir şekilde tespit ettiği gösterilmiştir (29). Metillenmiş DNA marker (MDM) panelleri, HSK tespitinde umut vaat etmiştir (30). Tarama için ctDNA ve CTC'lerin kullanımını netlik kazanmamıştır. Dolaşımdaki seviyeleri, hastalığın evresi ile ilişkili olduğundan, hastalığın erken evre tespiti için optimal tarama testleri olmayabilir. Bununla birlikte HSK'nın prognozu ve rekürrensiz izlenmesi için etkili olabileceği hakkında çalışmalar bulunmaktadır.

HSK hacminin iki katına çıkma süresi ortalama 6 ay civarındadır. 6 aylık tarama, yılda bir yapılan taramaya göre sağkalımı arttırmakta, 3 aylık taramaya göre ise belirgin fark göstermemektedir. Bu nedenle HSK tarama süresi çoğu kılavuzda 6 aylık aralıklarla önerilmektedir (Tablo 1).

TANI

HSK tanısında dinamik BT/MRG incelemesi yapılmalıdır. HSK tarama, takip, tanı ve tedavi cevabı değerlendirmesinde, karaciğerin radyolojik görüntüleme ve raporlama sistemi [Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS)] kullanılan bir tanı algoritmasıdır (31). Son dönemde yayınlanan meta-analizler BT ile benzer özgüllükleri olmasına rağmen MRG'nin HSK tanısında daha yüksek duyarlılığa sahip olduğunu göstermiştir (32). Görüntüleme yöntemleri HSK'nın kesin tanısı için (LI-RADS-5) yeterlidir. Tanılabilir olmayan, ancak HSK için yüksek şüphe varlığında (LI-RADS-4), 3 ay görüntüleme tekrarlanabilir, alternatif diğer görüntüleme yöntemi yapılabilir veya biyopsi yapılabilir.

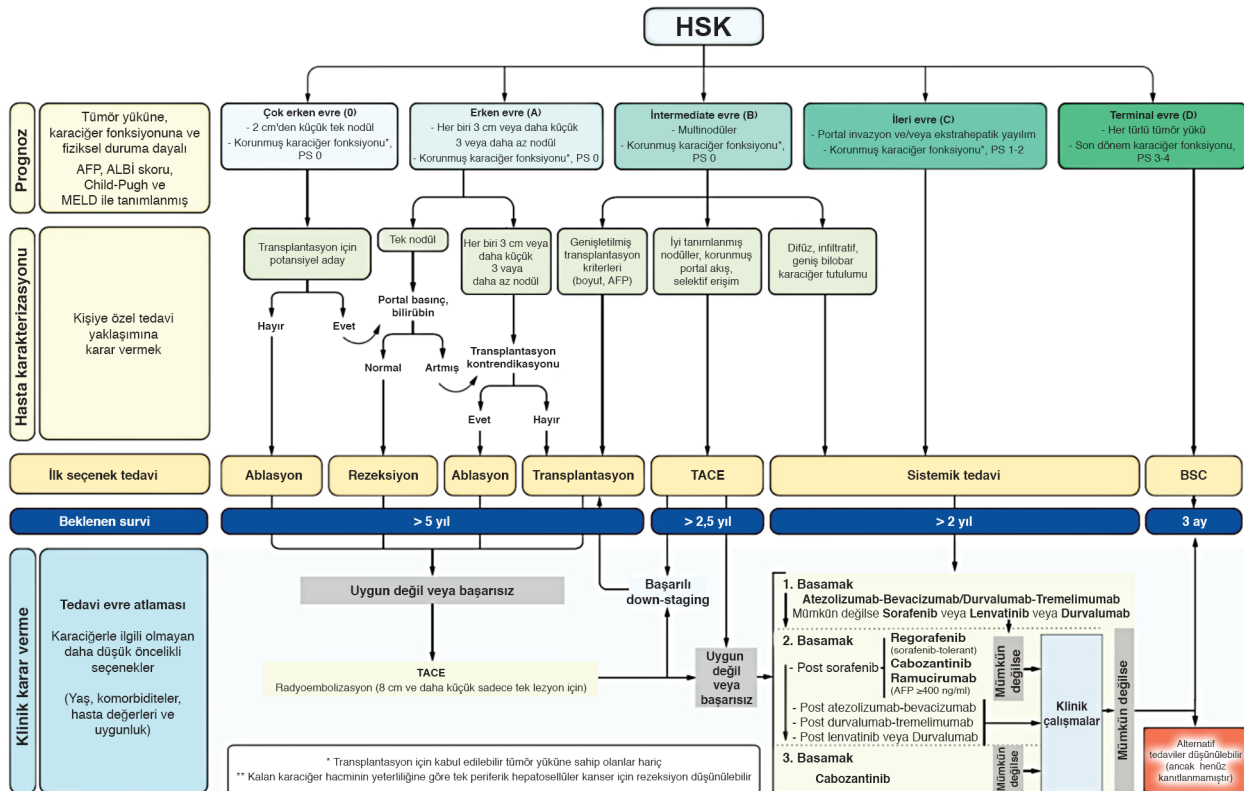
BT incelemesi için intravenöz ekstraselüler kontrast madde kullanılmaktayken, MRG incelemesinde ekstraselüler veya gadoksetat disodyum/gadobenat dimeglumin gibi hem ekstraselüler hem de hepatobiliyer faz görüntüleme yapılabilen hepatospesifik maddeler kullanılabilir. BT ve MRG incelemeleri için önerilen çekim protokolünde arteriyel, portal venöz ve geç faz görüntüler bulunmaktayken, enjeksiyondan yaklaşık 20 dakika sonra alınan hepatobiliyer faz görüntülemesi, hepatospesifik madde kullanımı sonrası MRG inceleme ile gerçekleştirilebilmektedir. Hepatospesifik madde kullanılarak yapılan MRG ile arteriyel hipervasküler lezyonlar ile birlikte, 2 cm'den küçük arteriyel olmayan HSK'ların da saptanması mümkündür (32).

T1 lezyonları için (< 2 cm), şu anda United Network for Organ Sharing (UNOS)'a göre; arteriyel kontrastlanma + 2 kriter (venöz yıkanma, 6 ayda %50 büyüme veya kapsül kontrastlanması) gerekirken, LI-RADS kriterlerine göre; arteriyel kontrastlanma + venöz yıkanma veya eşik büyüme (6 ay ve daha kısa süre içerisinde %50 ve üstü boyut artışı) veya arteriyel kontrastlanma ve 2 kriter sağlanması ile HSK tanısı konulur (2).

Başka bir kontrast madde olan gadolinium etoksi-benzil-dietilen-triamin penta asetik asit (Gd-EOB-DTPA) paramanyetik hepatobiliyer MR kontrast maddesidir, OATP1B1/B3 (Organik Anyon Transporter) yolu ile hepatosite girer, HSK'nın erken tanısında çalışmaları bulunmaktadır. HSK'da en erken bulgu OATP1B molekülünün ekspresyonunun azalmasıdır. Gd-EOB-DTPA (gadoxetic acid disodium) verilmesini takiben hepatobiliyer faz görüntülemelerinde karaciğere göre hipointens alanlar olarak görülür (33).

EVRELEME

HSK'nın evrelemesi hastanın performans durumuna, karaciğer fonksiyon bozukluğunun derecesine ve geleneksel tümör-lenf nodu-metastaz (TNM) evrelemesine bağlıdır. Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi Amerika Karaciğer Hastalığı Araştırma Derneği (AASLD) ve Avrupa Karaciğer Hastalığı Araştırma Derneği (EASL) tarafından önerilmektedir. BCLC sınıflandırması, prognozu ve mevcut tedavi seçeneklerini daha iyi belirlemek için 2022'de güncellenmiş, bazı yenilikler eklenmiştir (34). Yapılan güncellemede karaciğer fonksiyonlarını değerlendirmede Child-Pugh (CP)



Şekil 1. BCLC evreleme ve tedavi stratejileri 2022 (34).

skoru yerini kompanse ve dekompanse karaciğer hastalığı almıştır. Evre atlaması (stage migration) terimi ve hastalık progresyon kavramları eklenmiştir. Karaciğer fonksiyon bozukluğu kompanse ve dekompanse karaciğer hastalığı olarak sınıflandırılmış; dekompanse karaciğer hastalığı; son dönem karaciğer hastalığı modeli (MELD) skoru veya CP skorundan bağımsız; asit, sarılık, ensefalopati varlığını içermektedir. Varis kanama öyküsü klinik olarak anlamlı portal hipertansiyonu (CSPH) göstermekte, dekompanse veya kompanse karaciğer hastalığı sınıflandırmasına dahil edilmemektedir. Yine hastaların performans durumu, karaciğer sentez fonksiyonları, TNM sınıflaması değişmeden kalsa bile, hastalar çeşitli faktörler nedeni ile daha ileri evre olarak yeniden sınıflandırılabilir. Evre atlamasının (stage migration) belirlenmesi hastalık progresyon şeklini de içermekte olup; karaciğer içindeki lezyonun büyümesi veya karaciğer içinde yeni lezyonların ortaya çıkmasının, yeni ekstrahepatik ya da yeni vasküler invazyonun ortaya çıkmasına göre daha iyi prognoza sahip olduğu belirtilmiştir.

BCLC B grubu yeni sınıflamaya göre üç gruba ayrılmıştır. İlk grup genişletilmiş kriterler "Extended Liver Transplant Criteria" (Genişletilmiş karaciğer nakil kriterleri) grubuna uyan hastalar olup 2018 BCLC yılındaki evrelemeden farklı olarak lokorejyonel tedaviler sonrasında başarılı bir "down-staging" sonrasında potansiyel nakil adayı olarak değerlendirilebilir. İkinci grup nakile uygun olmayan ancak portal ven invazyonu olmayan nodülleri iyi tanımlanabilen ve arteriyel kanlanması transarteriyel kemoembolizasyon (TACE) için uygun olan tümörlerde TACE önerilmektedir. Üçüncü grup ise her iki lobu tutan diffüz infiltratif tip olup sistemik tedavi önerilmektedir (34) (Şekil 1).

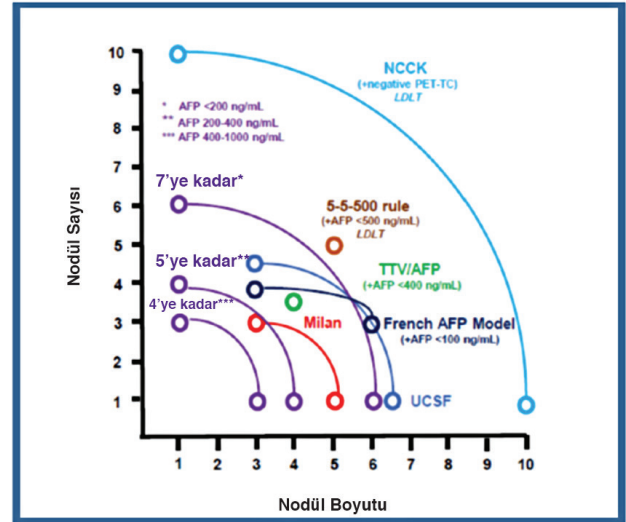
TEDAVİ

Tedavi seçenekleri küratif [karaciğer nakli, rezeksiyon veya ablasyon/segmental transarteriyel radyoembolizasyon (TARE)] ve küratif olmayan (TACE, sistemik tedaviler) olarak sınıflandırılır. Sistemik tedavilerin BCLC A ve B evresinde de standart tedavilere eklenmesinin sağ kalımı artırmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Karaciğer Nakli

Karaciğer nakli için tümör biyolojisi (AFP dahil), tümör sayısı ve boyutu, sağ kalım olasılığı, nakilden yarar görme olasılığı,

donör varlığı, nakil listesinde bekleme süresi gibi kriterler göz önünde bulundurulmalıdır. Karaciğer nakli, Milan kriteri içinde, rezeksiyon ve ablasyona uygun olmayan hastalarda ilk tedavi seçeneğidir. Karaciğer nakli sonrası 5 yıllık sağkalım %75-80 olup %15 oranında nüks riski bulunmaktadır (4). Milan kriteri dışında olan hastalar başarılı bir down-staging ile Milan kriteri içine dahil edilmeleri halinde karaciğer nakil adayı olabilirler (8,9). Down-staging sonrası bekleme süresi net olmamakla birlikte birçok protokol en az 3 ay önermektedir (35). Karaciğer naklinde birçok genişletilmiş kriterler mevcuttur (Şekil 2) (36) (Tablo 2,3) (37).



Şekil 2. Hepatoselüler kanserde karaciğer nakli için genişletilmiş kriterler (36)

AFP: Alfa-fetoprotein, LDLT: Canlı donörden yapılan karaciğer nakli, NCCCK: Ulusal Kore Kanser Merkezi, TTV: Total tümör volümü, UCSF: University of California, San Francisco (36).

Makrovasküler invazyon ileri evre tümör bulgusunu yansıttığı için, karaciğer nakli ve rezeksiyon için rekürrens riskinin yüksek olması ve sağ kalımın düşük olması nedeni ile güncel kılavuzlarda kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir (8,9). Fakat son dönemde UNOS tarafından portal ven dallarında tümör trombüsü olan gruba, dikkatli seçilerek (minimum 12 ay tedavi cevabı alınmış olan) ve uygun down-staging protokolleri ile karaciğer nakli yapılabileceği belirtilmiştir (2,38). Çok merkezli uluslararası retrospektif çalışmada portal ven dallarında tümör trombüsü olan 30 hastaya (ana dal PVVT-pV4 hastalar çalışma dışı bırakılmış) LRT sonrası nakil yapılmış ve 5 yıllık sağ kalım %60 saptanmıştır (39). Nakil öncesi AFP'nin 10 ng/mL altında olması, nakil sonrası rekürrensi

Tablo 2. Tümör morfolojisine göre karaciğer naklinde genişletilmiş kriterler (tümör boyutu ve sayısı) (37)

Çalışma Modeli	Yazar	Yıl	Nakil	Kurum	Değişkenler	Vaka Sayısı	Başarı %	Eksternal Validasyon
Milan	Mazzaferro	1996	DD	Milan Üniversitesi, İtalya	Tek tümör <5 cm 3 tümöre kadar, her biri <3 cm	48	4 yıllık sağkalım %75	0
UCSF	Yao	2001,	DD	Kaliforniya Üniversitesi, Amerika	Tek bir tümör <6.5 cm <3 nodül en büyüğü <4.5 cm ve total tümör boyutu <8 cm	168	5 yıllık sağkalım: %75.2	0
Total tümör hacmi (TTV)	Toso	2008	DD	Alberta Üniversitesi, Kanada	TTV <115 cm ³	228	Milan kriteri içinde 5 yıllık sağkalım %82 TTV içinde 5 yıllık sağkalım %80	0
7'ye kadar	Mazzaferro	2009	DD	Uluslararası çok merkezli	Tümör çapının cm cinsinden toplam uzunluğu ve tümör sayısının toplamı ≤7	1556	Milan kriteri içinde 5 yıllık sağkalım %73.3 7'ye kadar içinde 5 yıllık sağkalım %71.2	0
Tokyo	Sugawara	2007	LD	Tokyo Üniversitesi, Japonya	HSK boyutu ≤5 cm, HSK nodül sayısı ≤5	78	5 yıllık sağkalım %75	0
Asan	Lee	2008	LD	Asan Tıbbi Merkez, Kore	HSK boyutu ≤5 cm, HSK nodül sayısı ≤6	229	5 yıllık sağkalım %76	0

HSK: Hepatoselüler kanser, DD: Kadavradan nakil, LD: Canlıdan nakil.

öngörmede bağımsız bir prediktor olarak saptanmıştır [AFP < 10 ng/mL olan hastalarda rekürrens %11 iken AFP > 10 ng/mL olanlarda %50 saptanmıştır (p = 0,019)] (39).

Transplant onkolojisi, özellikle immünoterapi olmak üzere tedavi seçenekleri arttıkça hızla gelişmektedir. İmmune checkpoint inhibitörleri (ICI) kullanımı greft disfonksiyonu korkusu nedeniyle nakil öncesi kullanımı kontrendikasyon olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, daha sonra yapılan küçük retrospektif serilerde greft kaybı görülmediği bildirilmiştir (40). UNOS nakil öncesi köprü tedavisi ya da down-staging olarak immünoterapi kullanımının henüz uygulanmadığını belirtmektedir. Çin'de nakil öncesinde ICI ve tirozin kinaz inhibitörleri (TKI) kombinasyonu ile çalışmalar [PLENTY202001(Lenvatinib-Pembrolizumab) ve DULECT2020-1 (Durvalumab-Lenvatinib)] devam etmektedir. Bu çalışmalar ile nakil öncesinde verilen kombinasyon tedavilerinin sonuçları ile kombinasyon tedavileri Milan kriterini aşmış hastalarda nakil sonrası HSK rekürrensini azaltacak mı?, ICI kullanımı greft disfonksiyon riskini artırır mı? ve ICI için uygun tedavi kesme zamanı nedir? gibi sorulara daha net cevap alınabilecektir.

Rezeksiyon

Vasküler invazyonu olmayan erken evre HSK'da rezeksiyon önerilmektedir. İki cm altında tümörlerde ablasyon ile aynı başarı elde edildiğinden radyofrekans ablasyon (RFA) veya mikrodalga ablasyon (MWA) küçük tümörlerde rezeksiyona tercih edilebilir. Daha büyük tümörlerde rezeksiyon tercih edilmelidir.

Karaciğer rezeksiyonu sonrası minimal morbidite ve mortalite elde etmek için cerrahi tekniklerde çeşitli iyileştirmeler yapılmıştır. Karaciğer cerrahisi için minimal invaziv teknikler geliştirilmiş, açık cerrahiye eşdeğer onkolojik sonuçlar elde edilmesi nedeniyle dünya çapındaki çoğu merkezde hepatoselüler karsinom rezeksiyonu için minimal invaziv teknikler ilk seçenek olmuştur (41). Portal hipertansiyonu (HT) olmayan kompanse karaciğer sirozu olan hastalara karaciğer rezeksiyonu önerilmektedir. Portal HT'nun indirekt göstergesi varislerin varlığı, trombositopeni (< 100 000) ve splenomegalidir. Direkt hepatik venöz basınç gradienti (HVWP) > 10 mmHg üstünde olan hastalarda sonuçların kötü olması nedeni ile rezeksiyon önerilmemektedir (42). Bununla birlikte, minimal

Tablo 3. Tümör biyolojik davranışını gösteren belirteçler eklenerek oluşturulmuş karaciğer naklinde genişletilmiş kriterler (37)

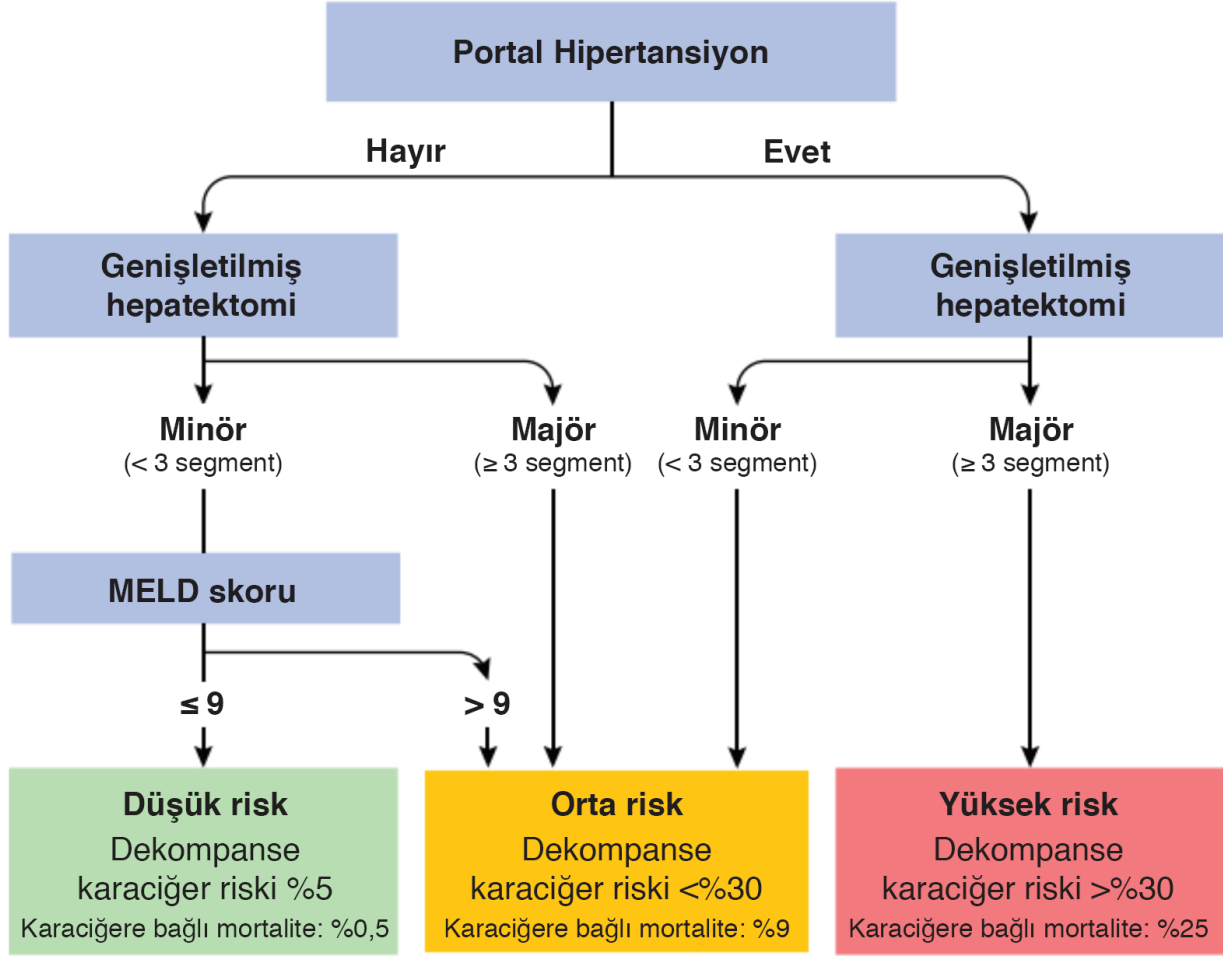
Model	Yazar	Yıl	Kurum	Değişken	Vaka Sayısı	Başarı %	Eksternal Validasyon
Hangzhou	Zheng	2008	Zhejiang Üniv., Çin	Total tümör çapı 8 cm veya daha az Total tümör çapı 8 cm'den daha büyük, histopatolojik evre 1 veya 2 ve preoperatif AFP düzeyi 400 ng/ml veya daha düşük	195	Milan içinde 5 yıllık survi %78,3 Hangzhou ile 5 yıllık survi %72,3	0
Toronto	Dubay	2011	Toronto Üniv., Kanada	Görüntülemelerde vasküler invazyon yok HSK karaciğerle sınırlı ve biyopside kötü diferansiye	294	Milan ile 5 yıllık survi %72 Toronto ile 5 yıllık survi %70	
AFP model	Duvoux	2012	Fransız Çalışma Grubu, Fransa	HSK boyutu (cm): -3 (0)/3.1-6(1)/6.1-(4) HSK sayısı: -3 (0)/4-(2) AFP (ng/mL): -100 (0)/101-1000 (2)/1001-(3)	537 435 Validasyon	5 yıllık survi %70, skor 2'den düşük	0
TTV+AFP	Toso	2015	Alberta Üniver., Kanada	TTV < 115 cm ³ AFP < 400 ng/ml	233	Milan dışında, TTV/AFP içinde 4 yıllık survi %74,6	
Metroticket 2.0 model	Mazzaferro	2018	Çok merkezli, İtalya, Fudan Üniv., Çin	7'e kadar & AFP < 200 ng/mL 5'e kadar & AFP 200-400 ng/mL 4'e kadar & AFP 400-1000 ng/mL	1018 341 validasyon	5 yıllık survi %79,7	0
AP	Todo	2007	Çok merkezli, Japonya	AFP (<200 ng/mL) ve PIVKA-II (<100 mAU/mL) Milan kriterine göre	653	5 yıllık survi %82	
Kyoto	Takada	2007	Kyoto Üniv., Japonya	Maksimum çapı <5 cm, <10 tümör ve PIVKA-II < 400 mAU/mL	136	5 yıllık survi %87	0
Kyushu	Shirabe	2011	Kyushu Üniv., Japonya	PIVKA-II < 300 mAU/mL, Çapı 5 cm'den az olmak üzere, tümör sayısına bakılmaksızın	109	5 yıllık hastaliksiz yaşam %80	
Moral skoru	Lee	2016	Çok merkezli, Kore	MoRAL skor (11 x $\sqrt{\text{PIVKA-II}} + 2 \times \sqrt{\text{AFP}}$) < 314.8	566	Milan kriteri dışında, 5 yıllık survi %82,6	0
Japon	Shimamura	2019	Çok merkezli, Japonya	Nodül çapı < 5 cm, nodül sayısı < 5 ve AFP < 500 ng/ml	965	5-5-500 dahilinde 5 yıllık overal survi %75,8 5-5-500 veya Milan dahilinde; 5 yıllık survi %74,8	

HSK: hepatoselüler kanser, TTV: Total tümör hacmi, AFP: Alfa fetoprotein.

invaziv tekniklerdeki ilerlemelerle, portal hipertansiyonu olan bazı hastalarda minimum karaciğer dekompanseasyonu riski ile karaciğer rezeksiyonu yapılmaktadır (43) (Şekil 3).

Rezeksiyon öncesinde karaciğer fonksiyonları; MELD skoru, albümin-bilirubin (ALBİ) skoru, indosiyenin yeşili klirensi veya ultrasonografi temelli karaciğer sertliği ölçüm metotla-

rı ile yapılabilir (45). Bazı merkezlerde seçilmiş düşük evreli vasküler invazyon/portal ven tümör trombüsü olan hastalarda rezeksiyon ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir (46). Rezeksiyon öncesi neoadjuvan tedavilerin (TACE, TARE, sistemik tedaviler) kullanımı hakkında çok sayıda çalışmalar devam etmektedir. Rezeksiyon veya karaciğer nakli için uygun olmayan



Genişletilmiş hepatektomi

		Majör	Minör
Portal Hipertansiyon	Evete		
	Hayır		MELD skor > 9
			MELD skor ≤ 9

Şekil 3. Siroz ve hepatoselüler kanserde rezeksiyon sonrasında dekompanstasyon riskinin belirlenmesi (44).

hastalarda TARE, köprü tedavisi için güvenli ve efektif bulunmuştur (47). Bununla birlikte standart neoadjuvan tedavinin rolünü değerlendiren randomize çalışma bulunmamaktadır. Rezeksiyon sonrası nüks riski tümör diferansiyasyonu, multifokalite, mikrovasküler invazyonun varlığı ve tümör boyutu veya yüküne bağlıdır (48). Cerrahi rezeksiyonu takiben 5 yıllık genel sağkalım %70 civarında olmasına rağmen, rezeksiyon sonrası yıllık rekürrens %10, 5 yıllık rekürrens %70-80'e ulaşmaktadır (49,50). Rekürrenslerin %66'sı rezeksiyonu takiben ilk 2 yıl içinde olmaktadır. Adjuvan tedavi ile ilgili olarak, STORM çalışması sorafenibin plaseboya göre üstünlüğü olmadığını göstermiştir (51). Adjuvan veya neoadjuvan tedavi olarak immünoterapinin etkinliği hakkında Faz 2 çalışmalar devam etmektedir (52). Bununla birlikte güncel durumda rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi önerilmemektedir (51).

Lokorejyonel Tedaviler

Ablasyon

Termal ablasyon; mikrodalga, radyofrekans, kriyoterapi ve lazer interstisyel termal terapi (LITT) tedavilerini içermektedir. Diğer ablatif teknikler, alkol veya elektroporasyon kullanımını içerir. Sık olarak MWA ve RFA kullanılmaktadır. Ablasyon, ideal olarak erken evre hepatoselüler karsinomu (≤ 2 cm) olan hastalar için veya rezeksiyon için uygun olmayan 2-4 cm lezyonu olan hastalarda önerilmektedir (4). Güncel olarak lokal ablasyon küçük hepatoselüler karsinomlar (<3 cm) için küratif tedavi seçeneği olarak kabul edilmektedir. RFA ve MWA 2 cm altındaki tümörlerde rezeksiyon ile benzer sonuçlara sahip olup AASLD, EASL ve Asya Pasifik Karaciğer Araştırmaları Derneği (APASL) tarafından ilk basamak tedavisi olarak önerilmektedir (8-10,53). Cevap oranları ablasyon tedavisi sonrası %70-90 arasında değişmekte, tümörü çevreleyen 10 mm sağlam doku bırakılması halinde cevap oranları artmaktadır. Genel olarak ablatif teknikler ile tümörü çevreleyen 10 mm sağlam doku bırakılması amaçlanmalıdır. Bu şekilde sık olarak tümörü çevreleyen 10 mm'lik alanda yerleşim gösteren mikrosatellit lezyonların da tedavisi mümkün olmaktadır.

Birçok çalışmada MWA ve RFA benzer etkinliği gösterilmekle birlikte son çalışmalarda daha yüksek ablatif sıcaklıklara ulaşması, daha kısa müdahale süreleri ve "heat sink (soğutucu)" etkisinden az etkilenmesi nedeni ile MWA ile daha iyi tümör kontrolü sağlandığı bildirilmiştir (54). Lokal ablatif teknikler ile rezeksiyonu karşılaştıran yeni bir meta-analizde

sağ kalımın aynı olduğu ancak rezeksiyon grubunda daha iyi rekürrensiz sağkalım ve lokal rekürrens oranlarının sağlandığı gösterilmiştir [Hazard Ratio (HR), 0.75; 95% CI: 0.65-0.96] (55). Kriyoterapi, elektroporasyon ve LITT daha az sıklıkla kullanılmaktadır. "Elektroporasyon" tümörün safra kanalı ya da vasküler alanlar komşuluğu gibi riskli lokalizasyonlarda olması halinde kullanılabilir (56). Ayrıca son zamanlarda lokal ablatif tekniklerin diğer lokorejyonel tedaviler ile kombinasyonu (TACE-RFA), yine radyoterapi, immünoterapi, TKI ve anti vasküler endotelial büyüme faktörü (antiVEGF) tedavileri kombinasyonu ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. Ablasyonun, sitotoksik T hücrelerinin tümör mikro ortamına göçünü arttırdığı gösterilmiştir. ICI ile sitotoksik T hücre aktivitesinin artırılması ablasyon ile birlikte uygulandığında tümör çevresine T hücre göçü sağlanmaktadır. Birçok çalışma adjuvan veya neoadjuvan tedavilerle sağ kalımın arttığını göstermiş olsa da, kılavuzlara girecek kadar yeterli delil halen bulunmamaktadır. Diğer yeni bir tedavi seçeneği olarak fototerapi bulunmaktadır. Fotodinamik ve fototermal tedaviler tümör ölümüne sebep olan fiziksel ve kimyasal ışık dalga boylarını kullanmaktadır. Ortotopik fare modellerinde nanopartikül bazlı fototerapi tedavisi ile tümör ablasyonunda başarılı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (57,58).

İntraarteriyel tedaviler

Embolizasyon teknikleri olarak transarteriyel bland embolizasyon (TAE), TACE, "drug-eluting bead" TACE (DEB-TACE) ve TARE bulunmaktadır. Konvansiyonel TACE (cTACE) ve DEB-TACE'nin birbirine üstünlüğü ile ilgili çalışmalar yapılmış, sonuçlar çelişkili bulunmuştur. cTACE, orta evre hepatoselüler karsinom için halen en yaygın kullanılan tedavi seçeneğidir (4,59). TACE tedavisi ile bazı hasta gruplarında daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (60). Kılavuzlar bu nedenle karaciğerde sınırlı tümörü olan, tümör çapı < 7 cm olan, vasküler invazyonu olmayan, sentez fonksiyonları korunmuş olan, Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) performansı iyi olan hastalarda tavsiye etmektedir (4). Hepatoma arteriyel embolizasyon prognostik skoru gibi prognostik skorlar da tedaviden yararlanma olasılığı yüksek olan hastaların seçiminde yardımcı olabilir (60-62).

TARE

TARE, 2021 yılında BCLC sınıflamasına göre küratif tedavi seçenekleri arasına girmiştir (34). Son BCLC sınıflamasına

göre TARE erken evre HSK'da (BCLC 0/A) ablasyon, rezeksiyon ve transplantasyona yanıt vermeyen veya tedavi edilemeyen 8 cm altında soliter tümörü olan hastalarda kullanılmaktadır (34,63). Bologna grubunun yaptığı çalışmada "super down-staging" protokolüne göre, segmental portal ven tümör trombüsü olan ve Yttrium-90 TARE ile tedavi edilen, komplet ve radyolojik olarak 6 ay cevabı olan hastalarda kadavradan karaciğer nakli yapıldığında 5 yıllık sağ kalım %60 saptanmıştır (64).

Lokal tedavilerin başarılı olmasına rağmen sık tekrarlanarak kullanılması karaciğer hasarını artırmakta ve bir sonraki sistemik tedavi seçenekleri ihtimalini azaltmaktadır (65,66). Radyolojik cevabı olmayan hastalarda tekrarlayan embolizasyon işlemleri yerine erken dönemde sistemik tedavilere geçilmesi ile ilgili çalışmalar mevcuttur (67).

Embolizasyon Tedavilerinin Sistemik Tedaviler İle Kullanımı

Çeşitli randomize kontrollü çalışmalarda TACE'nin tek başına veya TKI ile kombinasyonunun etkinliği değerlendirilmiş ve sağ kalımda kombinasyonun etkinliği gösterilememiştir (68,69). Bununla birlikte TARE ve TACE'nin ICI ile kombinasyon etkinliğini gösteren umut verici Faz 2 çalışmaları sonrasında Faz 3 çalışmaları devam etmektedir (70,71).

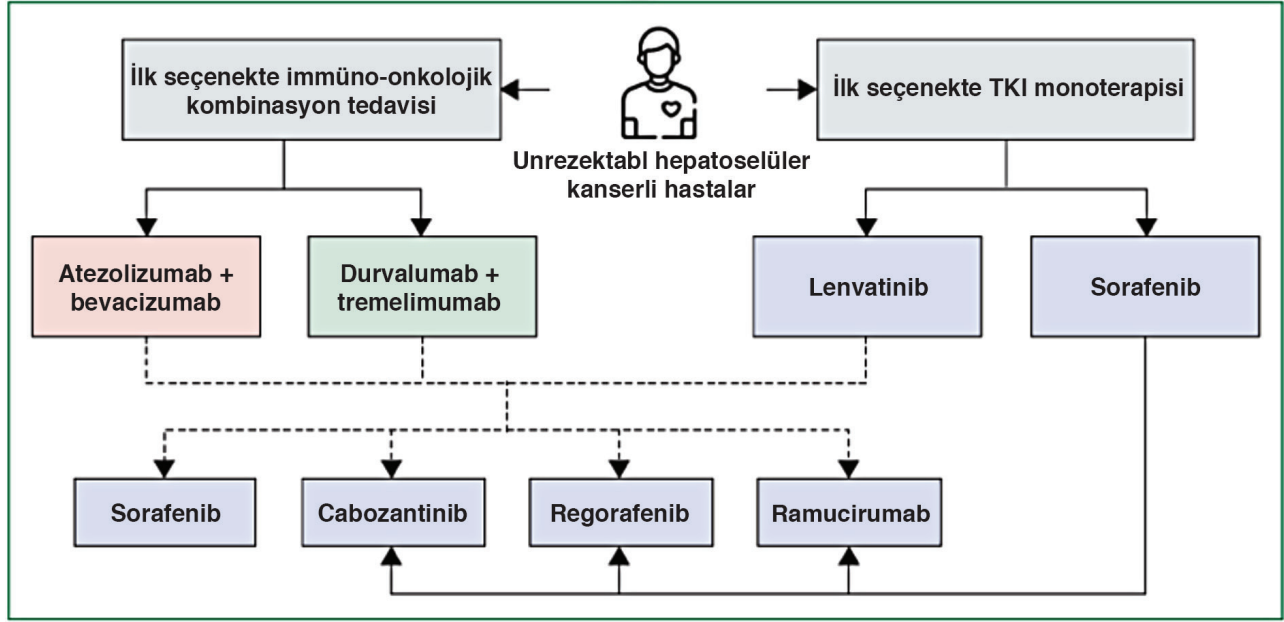
Radyoterapi

Radyoterapi teknikleri; stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT), proton tedavisi ve interstisyel brakiterapidir. Bu tedavi şekilleri radyasyona bağlı karaciğer hasarını azaltarak yüksek tümör dozuna izin vermektedir. Küçük prospektif çalışmalar ile SBRT ile tedaviden 1 yıl sonra lokal olarak %75-95 kontrol sağlandığı bildirilmiştir (72). SBRT'nin yalnızca erken HSK'da değil, aynı zamanda portal ven infiltrasyonu açısından yüksek riskli hastalarda da yapılmış olan retrospektif büyük kohort çalışmaları ve meta-analizler sonucunda etkinliği bildirilmiştir (73). Yüksek lokal tümör kontrol oranı göz önüne alındığında, karaciğer nakline köprü tedavisi olarak konvansiyonel tedavilere alternatif olarak da kullanılabilir (72). Sonuç olarak SBRT palyatif olarak diğer lokal tedavilerin yetersiz olacağı ya da yapılmadığı durumlarda tedavi seçeneği olarak kullanılabilirlikle birlikte, ek prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (74).

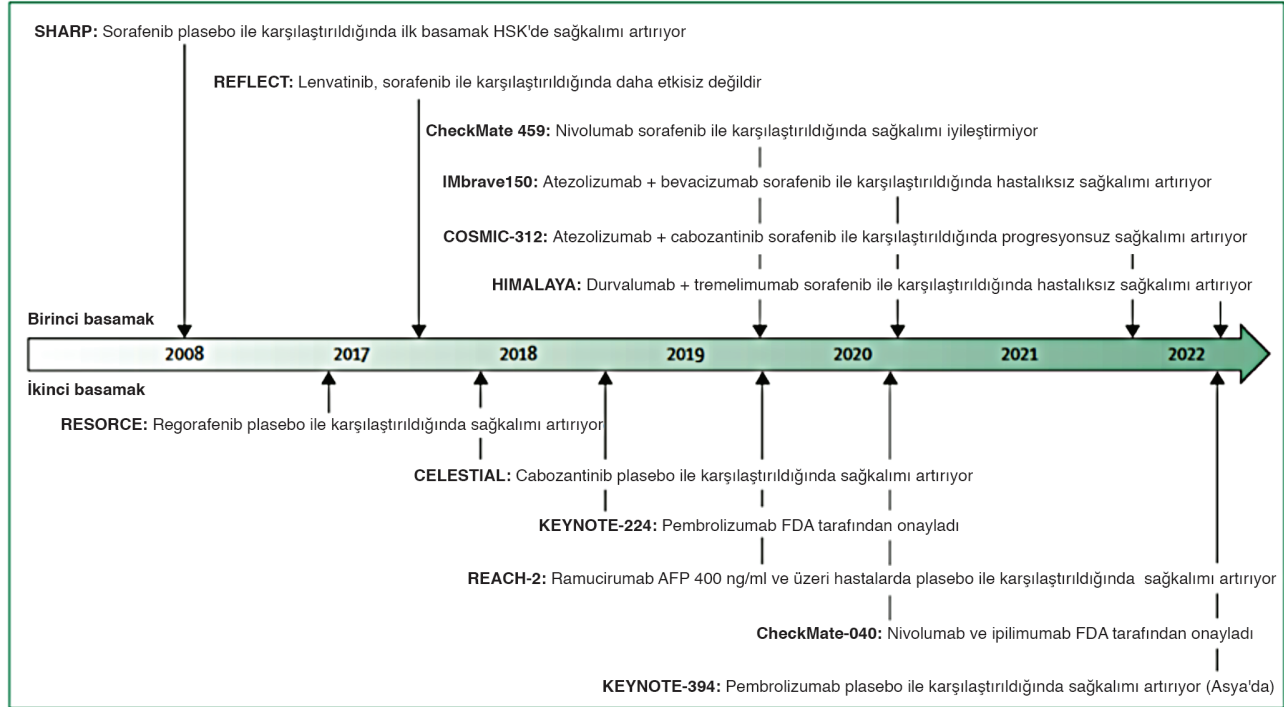
Sistemik Tedaviler

Sorafenib, ilerlemiş hepatoselüler karsinomlu hastalarda etkinlik gösteren ilk hedefe yönelik tedavi olup SHARP çalışmasında sorafenib kolunda ortanca sağkalım 10,7 ay iken, plasebo kolunda 7,9 ay saptanmıştır (75). Sorafenibin 2007'de ileri evre HSK'da onaylanması sonrasında uzun bir dönem sonrasında BCLC-C evresindeki tedavi seçenekleri hızla artmıştır. Birinci basamak [lenvatinib (LEN) ve ikinci basamak (regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, pembrolizumab)] olarak tek ajanlı tedavi seçenekleri onaylanmış olmasına rağmen, kombinasyon tedavileri tedavide daha yüz güldürücü sonuçlar ortaya çıkarmıştır (Şekil 4).

2019 yılında IMBRAVE 150 çalışması atezolizumab/bevacizumab kombinasyon tedavisinin sorafenibe göre ortalama sağ kalım ve rekürrensiz sağ kalımda belirgin iyileşme sağladığı gösterilmiştir (Ortalama sağ kalım: 19,2 ay- 13,4 ay; Rekürrensiz sağ kalım: 6,9 ay-4,2 ay) (76). Bevacizumab tedavisinin artmış varis kanama riski olması nedeni ile tedavi öncesi özofagoduodenoskopi (ÖGD) ve varis tedavisi önerilmektedir. Böylelikle kombinasyon tedavisi ileri evre HSK tedavisinde uluslararası kılavuzlar tarafından birincil tedavi olarak onaylanmıştır (77,78). Atezolizumab/bevacizumab kombinasyonu ICI temelli Avrupa İlaç Ajansı (EMA) ve Amerikan İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan tek tedavi seçeneğidir. HIMALAYA çalışmasında, tremelimumab (CTLA 4 inhibitör) ve durvalumab (PDL-1 inhibitör) tedavisi sorafenibe göre daha iyi performans göstermiştir (Ortalama sağ kalım: 16,4-13,4 ay; HR 5 0.78; 95% CI: 0.65-0.92). (79). Bununla birlikte progresyonsuz sağ kalım her iki grupta benzer görülmüştür (3,75-4,07 ay; HR 5 0.86; 95% CI: 0,73-1,03). Bu çalışma progresyonsuz sağ kalımda iyileşme görülmeden toplam sağkalımda iyileşme gösteren tek randomize çalışmadır. Ek olarak tedavi öncesi ÖGD yapılması gerekmemektedir. TKI'lar immünoterapiye olan tümör direncini azaltmakta ve immünoterapi ajanları ile kombine kullanımı ile çalışmalar bulunmaktadır. Gerçek yaşam verisi olarak retrospektif 123 hastayı içeren çalışmada LEN ve pembrolizumab kombinasyon tedavisi, LEN monoterapisine göre, daha iyi objektif cevap oranı, hastalık kontrol hızı ve progresyonsuz sağ kalıma sahip olduğunu göstermiştir (80).



Şekil 4. Sistemik tedavi seçenekleri (4)



Şekil 5. Sistemik tedavi seçeneklerinin kronolojik sırası (4)

Lenvatinib ve pembrolizumab kombinasyonunun lenvatinib monoterapi tedavisinin karşılaştırdığı Faz 3 randomize kontrollü çalışma olan LEAP-002 çalışmasının sonuçları beklenmektedir (NCT03713593). Genel olarak, TKI'lerin monoterapi olarak rolü azalmakta, immünoterapiye uygun olmayan ve immünoterapi tedavisinin etkisini artırmaya yönelik

bir ajan olarak kullanılması beklenmektedir. Sistemik tedavilerin kronolojik sırası Şekil 5'de verilmiştir.

Dekompanse sirozu olan hastalarda sistemik tedavi seçenekleri şu an karşılanamamakta, mevcut olan tedaviler Child Pugh skoru A sınıfındaki hastalarda kullanılmaktadır. Atezolizumab/bevacizumab ile tedavi edilen Child Pugh skoru B

hastalarında gerçek yaşam verileri bildirilmiştir. 11 merkezde (İngiltere, Avrupa ve Asya) 2019-2021 arasında 202 hastada yapılan çalışmada atezolizumab/bevacizumab tedavisinin [48 hasta CP B (7-9)] Child Pugh A ve B sınıfında güvenlik açısından belirgin fark olmadığı saptanmıştır (81).

Organ nakli olan hastalarda son yayınlarda ICI ile başarılı sonuçlar alınmış olsa bile henüz kullanımı kontrendikedir. İlk tedavi seçeneği olarak sorafenib ya da lenvatinib, ikinci basamak olarak regorafenib, cabozantinib, ramucirumab kullanılmaktadır (4).

Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

HSK tedavi cevabı değerlendirmesi dinamik BT/MRG incelemesi ile yapılmalıdır. Tümör canlılığının değerlendirilmesi içinse LI-RADS tedavi cevabı değerlendirme özellikleri kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde arteriyel faz kontrastlanma, “yıkama” veya tedavi öncesi ile benzer kontrastlanmanın mevcudiyeti, boyuttan bağımsız olarak tedavi edilmiş lezyonun canlı olduğunu göstermektedir (82). HSK için tanımlanmış

modifiye, solid tümörlerde yanıt kriterleri [Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST)] (83) ile ise tam cevap, tüm hedef lezyonlarda arteriyel fazda hiç kontrastlanma gözlenmemesi olarak tanımlanmaktayken, kısmi cevap tüm hedef lezyonların arteriyel fazda kontrastlanan boyutlarının toplamının %30’dan fazla gerilemesi, progresif hastalık ise tüm hedef lezyonların canlı boyut toplamının %20’den fazla artışı olarak tanımlanmaktadır (83).

SONUÇ

Sonuç olarak HSK epidemiolojisi, tanı, tarama ve tedavisinde son yıllarda önemli yenilikler olmuştur. Yeni BCLC evreleme sistemi ve yeni tedavi stratejileri ile optimal tedavi planları daha netlik kazanmıştır. Başarılı “down-staging” protokolle-ri ile küratif tedavi seçenekleri başarılı şekilde uygulanmaya başlanmıştır. Son olarak immünoterapinin HSK’nın tüm evrelerinde küratif ve lokoreyonel tedavi seçenekleri ile birlikte kullanımına yönelik çalışmaların başlaması ile tedavi yüzdele-ri- nin artacağı beklenmektedir.

KAYNAKLAR

1. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2021;73(Suppl 1):4-13.
2. Ganesan P, Kulik LM. Hepatocellular Carcinoma: New Developments. *Clin Liver Dis* 2023;27:85-102. Epub 2022 Oct 18.
3. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:124-31. e1.
4. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2022;400:1345-62.
5. Gellert-Kristensen H, Richardson TG, Davey Smith G, et al. Combined effect of PNPLA3, TM6SF2, and HSD17B13 variants on risk of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in the general population. *Hepatology* 2020;72:845-56.
6. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for hepatocellular carcinoma: current best practice and future direction. *Gastroenterology* 2019;157:54-64.
7. Deng LX, Mehta N. Does Hepatocellular Carcinoma Surveillance Increase Survival in At-Risk Populations? Patient Selection, Biomarkers, and Barriers. *Dig Dis Sci* 2020;65:3456-62.
8. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging of Hepatocellular Carcinoma. 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology* 2018;68:723-50.
9. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018;69:182-236.
10. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Intl* 2017;11:317-70.
11. Singal AG, Lim JK, Kanwal F. AGA clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma: expert review. *Gastroenterology* 2019;156:2149-57.
12. Fujiwara N, Kobayashi M, Fobar AJ, et al. A blood-based prognostic liver secretome signature and long-term hepatocellular carcinoma risk in advanced liver fibrosis. *Med (NY)* 2021;2:836-50.e10.
13. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2018;155:1828-37.e2.
14. Sripongpon P, KimWR, Mannalithara A, et al. The steatosis-associated fibrosis estimator (SAFE) score: a tool to detect low-risk NAFLD in primary care. *Hepatology* 2022.doi:10.1002/hep.32545.
15. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, et al. Surveillance Imaging and alpha fetoprotein for early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2018;154:1706-18.e1.
16. Marrero JA. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis* 2020;24:611-21.
17. Pocha C, Dieperink E, McMaken KA, et al. Surveillance for hepatocellular cancer with ultrasonography vs. computed tomography – a randomised study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:303-12.
18. Lee M, Kim JH, Kang S, et al. Alternate dynamic computed tomography and ultrasonography for surveillance of chronic hepatitis B patients with cirrhosis at high risk for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;68 (Suppl 1):524A,894.

19. Kim SY, An J, Lim YS, et al. MRI with liverspecific contrast for surveillance of patients with cirrhosis at high risk of hepatocellular carcinoma. *JAMA Oncol* 2017;3:456-63.
20. Khatri G, Pedrosa I, Ananthakrishnan L, et al. Abbreviated-protocol screening MRI vs. complete-protocol diagnostic MRI for detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: An equivalence study using LI-RADS v2018. *J Magn Reson Imaging* 2020;51:415-25.
21. Sparchez Z, Craciun R, Caraiani C, et al. Ultrasound or Sectional Imaging Techniques as Screening Tools for Hepatocellular Carcinoma: Fall Forward or Move Forward? *J Clin Med* 2021;10:903
22. Tayob N, Lok AS, Do KA, Feng Z. Improved Detection of Hepatocellular Carcinoma by Using a Longitudinal Alpha-Fetoprotein Screening Algorithm. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:469-75.e2.
23. White DL, Richardson P, Tayoub N, et al. The updated model: an adjusted serum alpha-fetoprotein-based algorithm for hepatocellular carcinoma detection with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterology* 2015;149:1986-7.
24. Kim H, Sohn A, Yeo I et al. Clinical assay for AFP-L3 by Using Multiple Reaction Monitoring-Mass Spectrometry for Diagnosing Hepatocellular Carcinoma. *Clin Chem*. 2018;64:1230-8.
25. Pote N, Cauchy F, Albuquerque M et al. Performance of PIVKA-II for early hepatocellular carcinoma diagnosis and prediction of microvascular invasion. *J. Hepatol*. 2015;62:848-854.
26. Marrero J.A., Parikh N.D., Roberts L.R., et al., GALAD score improves early detection of HCC prior to the diagnosis of HCC: a phase 3 biomarker validation study. American Association for the Study of the Liver, The Liver Meeting 2021. *Hepatology* 2021;74 (Suppl 1):92A-138.
27. Fan R, Papatheodoridis G, Sun J, et al. aMAP risk score predicts hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis. *J. Hepatol* 2020;73:1368-78.
28. Llovet JM, Kelle RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular Carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2021;7:6.
29. Borel F, Konstantinova P, Jansen PL. Diagnostic and therapeutic potential of miRNA signatures in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012;56:1371-83.
30. Kisiel JB, Dukek BA, V S R Kanipakam R, et al. Hepatocellular Carcinoma Detection by Plasma Methylated DNA: Discovery, Phase I Pilot, and Phase II Clinical Validation. *Hepatology* 2019;69:1180-92.
31. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting and Data System. <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Reporting-and-Data-Systems/LIRADS>. Accessed September 2, 2018
32. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67:401-21.
33. Kitao A, Matsui O, Yoneda N, et al. Gadoteric acid-enhanced MR imaging for hepatocellular carcinoma: molecular and genetic background. *Eur Radiol* 2020;30:3438-47.
34. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: the 2022 update. *J Hepatol* 2022;76:681-93.
35. Yao FY, Mehta N, Flemming J, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* 2015;61:1968-77.
36. Biolato M, Galasso T, Marrone G, Miele L, Grieco A. Upper Limits of Downstaging for Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplantation. *Cancers (Basel)* 2021;13:6337.
37. Shimamura T, Goto R, Watanabe M, Kawamura N, Takada Y. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: How should We Improve the Thresholds? *Cancers (Basel)* 2022;14:419.
38. Mehta N, Yao FY. Liver Transplantation After Downstaging of Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus Using Yttrium-90 Radioembolization: Pipe Dream or Reality? *Liver Transpl* 2021;27:1706-8.
39. Assalino M, Terraz S, Grat M, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma after successful treatment of macrovascular invasion – a multi-center retrospective cohort study. *Transpl Int* 2020;33:567-75.
40. Tabrizian P, Florman SS, Schwartz ME. PD-1 inhibitor as bridge therapy to liver transplantation? *Am J Transplant* 2021;21:1979-80.
41. Kabir T, Tan ZZ, Syn NL, et al. Laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: meta-analysis. *Br J Surg* 2021;109:21-9.
42. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015;61:526-36.
43. Berardi G, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020;72:75-84.
44. Citterio D, Facciorusso A, Sposito C, et al. Hierarchic interaction of factors associated with liver decompensation after resection for hepatocellular carcinoma. *JAMA Surg* 2016;151:846-53.
45. Allaire M, Goumard C, Lim C, et al. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020;2:100134.
46. Zhang XP, Gao YZ, Chen ZH, et al. An Eastern Hepatobiliary Surgery Hospital/portal vein tumor thrombus scoring system as an aid to decision making on hepatectomy for hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombus: a multicenter study. *Hepatology* 2019;69:2076-90.
47. Labgaa I, Tabrizian P, Titano J, et al. Feasibility and safety of liver transplantation or resection after transarterial radioembolization with Yttrium-90 for unresectable hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2019;21:1497-504.
48. Ivanics T, Murillo Perez CF, Claasen MP, et al. Dynamic risk profiling of hepatocellular carcinoma recurrence after curative intent liver resection. *Hepatology* 2022;76:1291-301.
49. Xu X-F, Xing H, Han J, et al. Risk factors, patterns, and outcomes of late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: a multicenter study from China. *JAMA Surg* 2019;154:209-17.
50. Pinna AD, Yang T, Mazzaferro V, et al. Liver transplantation and hepatic resection can achieve cure for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2018;268:868-75.
51. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al; STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1344-54.
52. Kaseb AO, Hasanov E, Cao HST, et al. Perioperative nivolumab monotherapy versus nivolumab plus ipilimumab in resectable hepatocellular carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022;7:208-18.

53. Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl):4093.
54. Harari CM, Magagna M, Bedoya M, et al. Microwave ablation: comparison of simultaneous and sequential activation of multiple antennas in liver model systems. *Radiology* 2016;278:95-103.
55. Shin SW, Ahn KS, Kim SW, et al. Liver resection versus local ablation therapies for hepatocellular carcinoma within the Milan criteria: a systematic review and metaanalysis. *Ann Surg* 2021;273:656-66.
56. Cheng RG, Bhattacharya R, Yeh MM, et al. Irreversible electroporation can effectively ablate Hepatocellular Carcinoma to complete pathologic necrosis. *J Vasc Interv Radiol* 2015;26:1184-88.
57. Li Q, Chen K, Huang W, et al. Minimally invasive photothermal ablation assisted by laparoscopy as an effective preoperative neoadjuvant treatment for orthotopic hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2021;496:169-78.
58. Qi S, Zhang Y, Liu G, et al. Plasmonic-doped melanin-mimic for CXCR4-targeted NIR-II photoacoustic computed tomography-guided photothermal ablation of orthotopic hepatocellular carcinoma. *Acta Biomater* 2021;129:245-57.
59. Brown KT, Do RK, Gonen M, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016;34:2046-53.
60. Han G, Berhane S, Toyoda H, et al. Prediction of survival among patients receiving transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a response-based approach. *Hepatology* 2020;72:198-212.
61. Kadalayil L, Benini R, Pallan L, et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer. *Ann Oncol* 2013;24:2565-70.
62. Waked I, Berhane S, Toyoda H, et al. Transarterial chemo-embolisation of hepatocellular carcinoma: impact of liver function and vascular invasion. *Br J Cancer* 2017;116:448-54.
63. Salem R, Johnson GE, Kim E, et al. Yttrium-90 radioembolization for the treatment of solitary, unresectable HCC: the LEGACY study. *Hepatology* 2021;74:2342-52.
64. Serenari M, Cappelli A, Cucchetti A, et al. Deceased Donor Liver Transplantation After Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma and Portal Vein Tumoral Thrombosis: A Pilot Study. *Liver Transpl* 2021;27:1758-66.
65. Park JW, Chen M, Colombo M, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. *Liver Int* 2015;35:2155-66.
66. Kudo M, Raoul J-L, Lee HC, et al. Deterioration of liver function after transarterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): an exploratory analysis of OPTIMIS— an international observational study assessing the use of sorafenib after TACE. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl):368.
67. Llovet JM, De Baere T, Kulik L, et al. Locoregional therapies in the era of molecular and immune treatments for hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;18:293-313.
68. Kudo M, Cheng AL, Park JW, et al. Orantinib versus placebo combined with transcatheter arterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (ORIENTAL): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3:37-46.
69. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:565-75.
70. Vogel A, Saborowski A, Hinrichs J, et al. IMMUTACE: a biomarker-orientated, multi center phase II AIO study of transarterial chemoembolization (TACE) in combination with nivolumab performed for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC). *Ann Oncol* 2021;32:S1312-19.
71. Llovet JM, Vogel A, Madoff DC, et al. Randomized phase 3 LEAP-012 study: transarterial chemoembolization with or without lenvatinib plus pembrolizumab for intermediate-stage hepatocellular carcinoma not amenable to curative treatment. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2022;45:405-12.
72. Wong TC, Lee VH, Law AL, et al. Prospective study of stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma on waitlist for liver transplant. *Hepatology* 2021;74:2580-94.
73. Shanker MD, Moodaley P, Soon W, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis of local control, survival and toxicity outcomes. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2021;65:956-68.
74. Apisarnthanarax S, Barry A, Cao M, et al. External beam radiation therapy for primary liver cancers: an ASTRO clinical practice guideline. *Pract Radiat Oncol* 2022;12:28-51.
75. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
76. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, et al; Imbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;382:1894-905.
77. Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2021;32:801-5.
78. Bruix J, Chan SL, Galle PR, Rimassa L, Sangro B. Systemic treatment of hepatocellular carcinoma: an EASL position paper. *J Hepatol* 2021; 75: 960–74.
79. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evid* 2022; published online June 6. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2100070>.
80. Lee I-C, Wu C-J, Chen S-C, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a real world study. *J Clin Oncol* 2021;39(15_Suppl):e16138.
81. D'Alessio A, Fulgenzi CAM, Nishida N, et al. Preliminary evidence of safety and tolerability of atezolizumab plus bevacizumab in patients with hepatocellular carcinoma and Child-Pugh A and B cirrhosis: A real-world study. *Hepatology* 2022;76:1000-12.
82. Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A, et al. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) Version 2018: Imaging of Hepatocellular Carcinoma in At-Risk Patients. *Radiology* 2018;289:816-30.
83. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010;30:52-60.