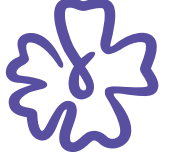


VOLUME: 5/3

TEMMUZ 2017

ISSN 0094-0143

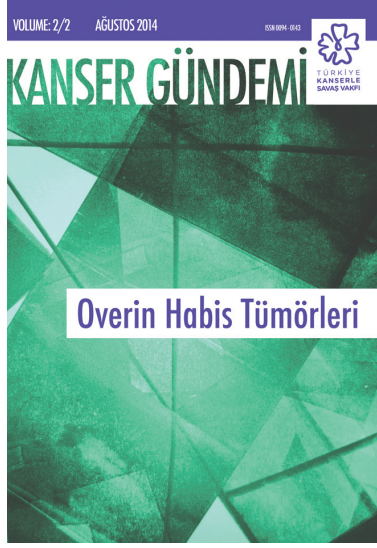


TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

## PRİMER KARACİĞER TÜMÖRLERİ

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*



**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume: 5/3, Temmuz 2017

# **PRİMER KARACİĞER TÜMÖRLERİ**

**Doç. Dr. Metin Aran  
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar  
Anısına**

**Kapak & Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınır

•

**Basım Tarihi**

Kasım 2017

•

**Basım Yeri**

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) • [info@kanservakfi.com](mailto:info@kanservakfi.com)

[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)



**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

*Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.*

*Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.*

----- ∞ -----

**T.K.S.V. Adına Sahibi**

**Dr. Metin Ertem**

**Editör**

**Dr. Sabri Ergüney**

**Sayı Editörü**

**Dr. Osman Abbasoğlu**

**Bu Sayıdaki Yazarlar**

**Dr. Gökhan Gedikoğlu**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Türkmen Çiftçi**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Cahit Tanyel**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. Yasemin H. Balaban**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Dr. Halis Şimşek**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı*

**Dr. Osman Abbasoğlu**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Kaan Karayalçın**

*Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı*

**Dr. Fani Bozkurt**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı*

**Dr. F. Gonca Eldem**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Barbaros E. Çil**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı*

**Dr. Şahin Laçın**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Dr. Şuayip Yalçın**

*Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı*

**Türkiye Kanserle Savaş Vakfı  
Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.Ş. Nispetiye Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00

**T. Halk Bankası A.Ş. Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04

**İşbankası Levent Şubesi - İstanbul**  
IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06

## ÖNSÖZ

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, kurulduğu günden bu yana, halkımıza hizmet vermeye devam ediyor. Tamamen gönüllü bir kuruluş olan vakfımız, bağış ve yardımlarla 'kanserle savaş' faaliyetlerini sürdürüyor.

Vakıf; her yıl Ulusal Kanser Kongre'lerinde onkoloji alanındaki çalışmalarını teşvik etmek amacıyla, onkolojinin üç dalında, radyasyon onkolojisi, medikal onkoloji ve cerrahi onkoloji dallarında bilimsel çalışmalara, artık gelenek-selleşen ödüller vermektedir.

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı, 'Kanser Gündemi' isimli, yılda dört sayı olarak çıkan periyodik dergimizi yayınlamaya devam ediyor. Hekimlerimize yönelik, her sayısında bir kanser konusunun işlendiği, güncel bilgilerin aktarıldığı bu dergimizin tüm sayılarına ve halkımızı bilinçlendirmeye yönelik sanat ve tıbbi bilgilerin yer aldığı 'Menekşe ve Yaşam' dergilerine [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) sitesinden ulaşabilirsiniz.

Ayrıca, türkçe çevirilerini yayınladığımız onkoloji kitaplarının biri daha, "Jinekolojik Radyasyon Onkolojisi, Pratik Kılavuz" başlığı altında çok yakında tıp camiamıza sunulacak.

Bu sayımızda, çok sık görülmesi de, önemli bir sağlık problemi olan primer karaciğer tümörleri irdelendi. Profesör Dr. Osman Abbasoğlu'nun sayı editörlüğünü üstlendiği ve bu konuda deneyimli yazarları buluşturduğu elinizdeki sayının, meslektaşlarımıza güncel bilgiler edindireceğine inanıyoruz. Başta sayın Abbasoğlu olmak üzere, tüm yazarlara verdikleri emek ve aktardıkları bilgi ve deneyim için teşekkür ediyoruz.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**  
*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*  
*Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**  
*Editör*

## SAYI EDITÖRÜ ÖNSÖZÜ

Karaciğerin malign kitlelerinin çoğu metastatik tümörlerdir. Buna karşın primer tümörleri de oldukça sıktır. Hepatosellüler karsinom en sık görülen primer karaciğer kanseridir ve dünyada kanser ölümlerinde 6. sıradadır. Batı dünyasında nonalkolik steatohepatit, doğu dünyasında viral hepatitler gelecek yıllarda da önemli birer sorun olacak gibi görünmektedir. Bu durumda önümüzdeki yıllarda da hepatosellüler karsinom sıklığında bir azalma olmayacağı öngörülebilir. Viral hepatit prevalansının %4'lere vardığı ülkemizde hepatosellüler karsinom önemli bir sağlık sorunudur.

İntra-hepatik kolanjiokarsinom çok sık görülmesi de sinsi seyri ve tedaviye çok iyi cevap vermemesi nedeni ile önemli bir kanserdir.

Bu sayıda primer karaciğer kanserleri çeşitli yönleriyle incelenmekte ve alanında uzman hekimlerin kaleminden kendi deneyimleri ışığında konular tartışılmaktadır.

Okuyuculara yararlı olacağı inancıyla emeği geçen tüm meslektaşlarımıza teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

**Prof. Dr. Osman ABBASOĞLU**  
*Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi*  
*Genel Cerrahi Anabilim Dalı*



## İÇİNDEKİLER

<b>Primer Karaciğer Tümörleri Patolojisi</b>	<b>9</b>
Prof. Dr. Gökhan Gedikoğlu <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Kanselerinin Tanı ve İzleminde Radyoloji ve Lokal Ablatif Yöntemler</b>	<b>13</b>
Doç. Dr. Türkmen Çiftçi <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Çocukluk Çağı Primer Karaciğer Kanseleri</b>	<b>23</b>
Prof. Dr. Cahit Tanyel <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Kanselerinde Tanı ve Klinik</b>	<b>33</b>
Doç. Dr. Yasemin H. Balaban, Prof. Dr. Halis Şimşek <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Kanselerinin Cerrahi Tedavisi</b>	<b>41</b>
Prof. Dr. Osman Abbasoğlu <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Tümörleri Tedavisinde Karaciğer Transplantasyonu</b>	<b>46</b>
Prof. Dr. Kaan Karayalçın <i>Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Tümörlerinde Radyoembolizasyon</b>	<b>51</b>
Doç. Dr. Fani Bozkurt <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Kanseleri Tedavisinde Kemoembolizasyon</b>	<b>59</b>
Uzm. Dr. F. Gonca Eldem, Prof. Dr. Barbaros E. Çil <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı</i>	
<b>Primer Karaciğer Kanselerine Medikal Onkoloji Yaklaşımı</b>	<b>67</b>
Uzm. Dr. Şahin Laçın, Prof. Dr. Şuayip Yalçın <i>Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı</i>	
<b>AJCC Kansere Evreleme Atlası</b>	<b>75</b>
Prof. Dr. Sabri Ergüney (Çeviri Editörü) <i>İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı</i>	
<b>Yazım Kuralları</b>	<b>95</b>





# PRİMER KARACİĞER TÜMÖRLERİ PATOLOJİSİ

Dr. Gökhan Gedikoğlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı

## Özet:

*Karaciğerin neoplastik lezyonları genellikle metastatik malignitelerdir. Primer neoplazileri, göreceli olarak azdır. Primer maligniteleri arasında en sık karşılaşılanı hepatosellüler karsinomdur. Kolanjiokarsinom, epiteloid hemanjioendotelyoma/anjiosarkoma ve hepatoblastoma diğer nadir maligniteleri arasında sayılabilir. Benign neoplastik lezyonları olarak ise, hemanjiomlar, hepatik adenomlar, safra kanal adenomu, anjiomyolipomlar ve fokal nodüler hiperplazi belirtilebilir.*

## Abstract:

*Neoplastic lesions of liver are mostly metastatic. Primary neoplasms of liver are relatively less frequent than secondary. Among the malignencies of the liver, hepatocellular carcinoma is the most common lesion. Other rare malignities are cholangiocarcinoma, epitheloid hemangioendothelioma/angiosarcoma and hepatoblastoma. Benign neoplastic lesions of liver are mainly composed of hemangioma, hepatic adenoma, bile duct adenoma, angiomyolipoma and focal nodular hyperplasia.*

*Karaciğerin metastatik neoplazileri, primer neoplazilerinden daha siktir. Primer neoplazileri benign/malign veya epitelial/mezenkimal neoplaziler şeklinde kategorize edilebilir. Patolojik olarak tanı koyma sürecinde; makroskopik ve mikroskopik bulgular yanısıra, klinik öykü, serolojik ve radyolojik bulgular da yardımcı unsurlardır.*

## Hepatosellüler Karsinoma (HCC)

En sık karşılaşılan primer karaciğer malignitesidir. Doğu ülkelerinde ve Afrika'da göreceli olarak, batı ülkelerine göre daha sık karşılaşılmaktadır. Oluşumunda her türlü kronik karaciğer hasarı rol oynamasına karşın, bu faktörler içinde B ve C viral hepatit önemli bir yer tutmaktadır. Hepatosellüler karsinoma daha az yol açan etkenler arasında, hemokromatozis, obezite ve alkol ile ilişkili kronik karaciğer zedelenmeleri, aflatoksin maruziyet sayılabilir. Viral hepatitler ve sirozda da artış gösterebilmesine rağmen alfafetoprotein (AFP) yüksekliği, HCC tanısında önemli bir parametredir. HCC mortalite oranı yüksek olan bir malignitedir.

Sirozlu olmayan hastalarda genellikle tek büyük nodüller lezyon şeklinde görülürken, siroz zemininde geli-

şen şahıslarda çoğunlukla birden fazla nodüller şeklinde karşımıza çıkmaktadır ve tanı güçlüğü yaratmaktadır. Neoplastik nodüller, yumuşak kıvamlı, sarı/yeşil (safra-ya ikincil) renkli, kanamalı ve yerel olarak nekrotik görünümde olabilir.

Mikroskopik olarak sinüzoidler ile çevrelenmiş hepatosit trabeküllerinden oluşmaktadır. Neoplastik hücrelerde safra varlığının gösterilmesi patognomonik bir bulgudur. İrregüler dizimli vasküler yapılar neoplastik kordonlara eşlik edebilir. Neoplastik süreç genellikle stromadan yoksundur. Trabeküler, solid, psödoglandüler ve skiröz olmak üzere dört ana histolojik varyantı söz konusudur. Bu patternler aynı tümörde değişen oranlarda var olabilir. Çok nadiren dev hücreli(pleomorfik), berrak hücreli ve sarkomatoid morfolojide olabilir. Gümüşleme

yöntemi ile retiküler çatıdaki kollapsın gösterilmesi non-neoplastik lezyonlar ile iyi farklılaşmış morfolojilerinin ayırımında önemlidir. İmmünohistokimyasal belirteçlerden HepPar-1, glipikan-3, AFP, CD34, CD-10 ve CEA tanı koyma sürecinde kullanılabilir.

HCC.'un ayırıcı tanısında kolanjiokarsinomlar ve nöroendokrin neoplaziler bulunmaktadır.

**Fibrolamellar hepatosellüler karsinom**, HCC.'un nadir bir varyantıdır. Daha genç hastalarda ortaya çıkmaktadır ve prognozu daha iyidir. Eşlik eden başka bir karaciğer hasarı olmayabilir. Genellikle oldukça büyük tek kitleden oluşur. Ortasında fokal nodüller hiperplazideki gibi santral skar alanı olabilir. Bu varyant, onkositik görünümü, belirgin hücre sınırlarına sahip, geniş eozinofilik granüler (bol mitokondri içeriğinden dolayı) sitoplazmalı hücrelerden meydana gelmektedir. Sitoplazmik globüller PAS pozitif, PAS diyastaza dirençlidir. Neoplastik hücreler hyalinize bantlar ile ayrılmaktadır.

#### **Hepatik adenom (HA)**

Olguların çoğu doğurgan çağdaki kadınlarda ortaya çıkmaktadır. Uzun yıllar oral kontraseptif kullanımı önemli bir predispozan faktördür. Erkeklerde ise anabolizan steroid kullananlarda görülebilmektedir. Çocuklarda nadirdir ancak diabetik veya glikojen depo hastalığı bulunan çocuklarda ortaya çıkabilmektedir. Serum AFP düzeyi normal sınırlar içindedir. Bazı olgular HNF1 $\alpha$  veya  $\beta$ -katenin mutasyonu göstermektedir.

Çoğu 10 cm veya daha büyük çaplı, subkapsüler soliter (nadiren birden çok) neoplazilerdir. Kanama, rüptür varlığı halinde sınırları daha belirsiz bir nitelik kazanır.

Mikroskopik olarak ilk etapta doğal karaciğer parankimini anımsatır. Sinüzoidler ile ayrılmış hepatosit trabekülleri 1-2 hücre sırasına sahiptir, ancak portal alanlar, özellikle de safra yolları mevcut değildir. Ek olarak gelişigüzel dizilim gösteren ince duvarlı arterler bulunmaktadır. Hepatositler yağ veya glikojen içeriğinden dolayı vakuolize veya berrak sitoplazmalıdır. Yerel olarak pleomorfizm ve belirgin nukleolus seçilebilir. Hepatositlerde megamitokondriler, mallorinin hyalen globülleri ve  $\alpha$ 1-antitripsin içeren inklüzyonlar bulunabilir.

Ayırıcı tanısında; iyi farklılaşmış HCC, FNH ve özellikle iğne biyopsilerinde lezyonsuz karaciğer parankimi yer almaktadır. Fibröz skar ve kalın duvarlı vasküler yapıların olmayışı ile FNHden ayrılır. Vasküler invazyon, mitoz, pleomorfizm ve malignite bulguları ile HCC'dan ayırt edilebilir. Doğal görünümü karaciğerden ise, portal alanların ve safra yollarının olmayışı ile ayırt edilebilmesi mümkündür.

#### **Displastik nodül (DN)**

Hemen daima siroz zemininde görülen, HHC.un histolojik tanı kriterlerini tam olarak karşılamayan, yapısal ve hücresel atipik değişiklikleri içermektedir. HCC.un öncüsüdür. "Borderline" nodül veya makrorejeneratif nodül olarak da isimlendirilebilmektedir. Ancak makrorejeneratif nodül atipik morfoloji içermemektedir, sirotik karaciğerdeki en büyük nodüldür ve genellikle 5 cm çaptan daha büyüktür. Makro nodülün sınırları belirgin olmasına karşın, DN sınırları kısmen belirsizdir. Dolayısıyla eş anlamlı olarak kullanılması doğru değildir.

Makrorejeneratif nodüde, hepatosit kordonları bir veya iki sıra hücre içerirken, DN.de üç sıra veya daha çoktur. Makrorejeneratif nodüde hepatositler çevre non-sirotik alandaki hepatositlere benzer özellikler taşır. DN.de hepatositler nukleer irileşme, koyu boyanma, çekirdek/sitoplazma oranında artış, ve bazen "küçük/büyük hücreli displastik morfoloji" gösterebilirler. Nadiren psödoglandüler dizilim seçilebilir.

#### **Hepatoblastom**

Çocuklarda en sık görülen karaciğer neoplazisidir. 2 yaş civarında ve erkeklerde daha sık olarak görülmektedir. Ailesel adenomatöz polipozis sendromu eşlik edebilir. Olguların çoğunda AFP düzeyi yükselmiştir.

Genellikle sağ lobda, büyük çaplı tek kitle şeklinde karşılaşılmaktadır. Kesit yüzü krem-beyaz renkli, kanamalı, nekrotik ve kistik olabilir. Fetal, embriyonal, makrotrabeküler, indiferansiye küçük hücreli, epitelyal/mezenkimal karma veya teratoid dizilim olmak üzere farklı histolojik görüntülere sahip olabilir.

#### **Fokal nodüller hiperplazi (FNH)**

Hepatik hemanjiomlar veya vasküler anomaliler ile birlikte ortaya çıkabilen, hepatositlerin aşırı çoğalması şeklinde tanımlanabilir. FNH nonneoplastik bir süreç olduğu düşünülmekle beraber bazılarının monoklonal olduğu gösterilmiştir. Önemli bir kısmı üreme çağındaki kadınlarda ve/veya oral kontraseptif kullananlarda ortaya çıkmaktadır. AFP düzeyi genellikle normal sınırlardadır.

FNH subkapsüler yerleşimli, soliter, iyi sınırlı, ortasında karakteristik olarak santral skar dokusu içeren lezyonlardır. Radier uzanan fibröz septalar lezyonu çok sayıda küçük nodüllere ayırır. Çapı genellikle 5 cm.den küçüktür.

Histolojik olarak fibröz septalar ile ayrılmış hepatosit nodüllerinden meydana gelir. Septalar safra yollarını, küçük çaplı arterleri ve değişen oranda inflamatuvar hücreleri içerir. Santral skar yoğun kollajen, kalın duvarlı

damarlar ve safra yollarından meydana gelmektedir. FNH.'deki hepatositler lezyonun çevresindeki hepatositlere benzer niteliktedir.

FNH.'nin ayırıcı tanısında iyi farklılaşmış HCC, siroz ve hepatik adenom yer almaktadır. FNH.'deki safra yollarının varlığı hepatik adenomdan ayrılmasında yardımcı olur. Diffüz değil, lokal bir lezyon olması siroza uzaklaştırır. İyi farklılaşmış HCC.'dan ayırımında glipikan-3 ve CD-34 faydalı belirteçlerdir.

### **Kolanjiokarsinom**

Safra yollarının kronik inflamatuvar lezyonlarında, safra stazında, kolanjitlerde (bakteriyel veya paraziter), primer sklerozan kolanjit zemininde ve throtrasta maruziyet durumlarında görülme olasılığı daha yüksektir, ancak etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. İleri yaş grubunda daha sık ortaya çıkmaktadır. Japonya ve uzak doğu ülkelerinde batı ülkelerine göre daha sıktır. Serum CEA ve CA19-9 düzeyleri yükselmişken, AFP düzeyi artmamıştır. Makroskopik olarak genellikle düzensiz sınırlı, krem-beyaz renklidir, nekroz, kanama alanları içerebilir. Mikroskopik olarak klasik adenokarsinom (iyi veya kötü farklılaşmış) morfolojisindedir. Desmoplastik stroma varlığı belirgindir. Çevre safra yollarında epitelyal displazi izlenebilir. Tümör münin üretebilir. Taşlı yüzük hücre morfolojisi, adenoskuamöz veya berrak hücreli bir görünüm sergileyebilir. Perinöral invazyon sıktır. İmmünohistokimyasal olarak, CK7, CK19 ve CEA genellikle pozitif reaksiyon gösterirken, CK20, CDX-2, AFP, glipikan-3 ve HepPar-1 negatif sonuç verir.

### **Safra Yolu Adenomu**

Genellikle otopsilerde tesadüfen saptanan, subkapsüler yerleşimli, makroskopik olarak küçük, iyi sınırlı, krem-beyaz renkli lezyonlardır. Fibröz bir zeminde proliferer, sırt sırta dizilenmiş basit duktuler yapılarıdır. Epitel kuboidal veya kolumnar niteliktedir. Lümenlerinde safra veya herhangi bir sekresyon mevcut değildir.

### **Safra Yolu Kistadenom ve Kistadenokarsinomu**

Karaciğerin kistik neoplazileri pankreasın müninöz neoplazileri ile büyük bir benzerlik gösterir. Karaciğer içinde, ana safra yollarında veya hepatik duktuslarda gelişir. Genellikle kadınlarda ortaya çıkar. Düzgün sınırlı, uni veya multilokule kistik lezyonlardır. Kist sıvısı berrak veya müninöz olabilir. Benign formu tek sıralı kolumnar epitel ile döşeliyken, malign formu sıralanma ar-

tışı ve polarite kaybı ve kompleks bir dizilim gösterir, papiller yapılar oluşturur. Yoğun içsi hücreli bir stroma sahiptir.

### **Anjiomyolipoma**

Erişkin yaş grubunda, çoğunlukla kadınlarda görülen nadir bir karaciğer neoplazisidir. Tuberosklerozisli bireylerde biraz daha sık görülmektedir. Genellikle soliter, iyi sınırlı, kesit yüzü içerdiği komponentlerin dağılımına göre değişkenlik gösteren bir neoplazidir. Yağ içeren alanlar sarımsı, vasküler alanlar ise kanamalı olarak görülürler. Mikroskopik olarak kas, yağ ve vasküler komponent izlenmektedir. Vasküler yapılar kalın duvarlı, kıvrımlı olabilir. Kas doku içsi, epitelooid veya karma görünümde olabilir. Myoid hücreler geniş eozinofilik sitoplazmalı poligonale hücrelerden meydana gelmektedir. İmmünohistokimyasal olarak HMB-45, melan A ve aktin pozitif, HepPar-1 ve pansitokeratin negatiftir.

### **Hemanjioma**

Otopsi serilerinde tesadüfen saptanan, karaciğerin en sık görülen primer neoplazisidir. Çoğunlukla kavernoöz morfolojidedir, kadınlarda daha sıktır ve östrojen tedavileri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Makroskopik olarak, subkapsüler yerleşimi sever, kesit yüzü kanamalı ve süngerimsi görünümündedir. Mikroskopik olarak, farklı çaplardaki vasküler boşluklar masum endotel hücreleri ile kaplıdır. Değişik organizasyon evrelerinde trombüs içerirler.

### **Anjiosarkoma/Epitelooid Hemanjiendoendotelyoma**

Anjiosarkomlar, oldukça nadir bir lezyon olmasına karşın, karaciğerin en sık görülen primer mezankimal malignitesidir. Etiyolojisinde arsenik, thorotrast, polivinil klorid gibi kimyasal etkenler ile androjenik anabolizanlar yer almaktadır. Oral kontraseptifler ise epitelooid hemanjiendoendotelyomanın etiyolojisinde yer almaktadır.

Makroskopik olarak multinodüler, düzensiz sınırlı, kanamalı veya solid lezyonlardır. Mikroskopik olarak farklı çaplarda vasküler yapıların geniş, pleomorfik atipik endotel hücreleri ile çevrili olduğu görülür. Epitelooid hemanjiendoendotelyomalar ise zonal bir dizilim gösterirler. İmmünohistokimyasal olarak CD31, CD34 ve F8 gibi endotel hücre belirteçleri neoplazinin tanınmasında faydalıdır. Elektromikroskopik olarak ise Weibel-Palade cisimlerinin gösterilmesi tanısaldır.

**KAYNAKLAR**

1. Goodman ZD; *Neoplasms of the liver, Modern Pathology*, 2007; 20: 49-60.
2. MacSween RNM, Anthony PP, Scheuer PJ, Burt AD, Portman BC; *Tumours and tumour-like lesions of the liver and biliary tract, In Pathology of the liver, third edition, Hong Kong, Churchill Livingstone, 1994, 635-712.*
3. Iacobuzio-Donahue CA and Montgomery E; *Liver neoplasms, In Gastrointestinal and Liver Pathology, second edition, China, Elsevier, 2012, 626-677.*



# PRİMER KARACİĞER KANSERLERİNİN TANI VE İZLEMİNDE RADYOLOJİ VE LOKAL ABLATİF YÖNTEMLER

Dr. Türkmen Çiftçi

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

## Özet:

*Hepatoselüler karsinom (HSK) en yaygın primer karaciğer tümörüdür. Radyolojik görüntüleme, HSK taramasında, teşhisinde, evrelemesinde, tedavisinde ve takibinde hayati öneme sahiptir. Günümüzde ultrasonografi (US), HSK gelişimi açısından risk grubunda yer alan hastalar için önerilen tarama modalitesidir. Dinamik multifazik kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) temel teşhis yöntemleridir. Bu yöntemlerde klasik patern ve ayırdedici radyolojik bulgu erken arteriyel kontrastlanmayı takiben venöz ve geç fazlarda kontrastın yıkanmasıdır. BT ve MR, HSK teşhisinde biyopsinin yerini almıştır. Günümüzde perkütan ablasyon, cerrahi rezeksiyon ve transplantasyon şansı olmayan erken evre HSK olgularında en iyi tedavi seçeneğidir. Perkütan ablasyon teknikleri arasında; radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MWA), etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış olduğu için pek çok kurumda primer ablasyon metodları olarak kullanılmaktadır. Bu derleme HSK taraması, teşhisi, evrelemesi ve lokal ablasyon yöntemleri ile tedavisi üzerine odaklanmıştır.*

## Abstract:

*Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary liver cancer. Radiological imaging plays a crucial role in the surveillance, diagnosis, staging, treatment and follow-up of HCC. Currently ultrasonography (US) is the recommended screening modality for periodic surveillance for HCC in at-risk patients. Dynamic and multiphase contrast-enhanced computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) are the standard diagnostic tests for HCC. The radiological hallmark of HCC is the classical pattern of early arterial enhancement, followed by wash-out in the venous and late phase. CT and MRI have replaced biopsy for diagnosis of HCC. Percutaneous ablation is the best treatment option for patients with early stage HCC who are not suitable for resection or transplantation. Among percutaneous ablation techniques; radiofrequency ablation (RFA) and microwave ablation (MWA) are used as a primary ablation method in majority of institutions as its efficacy and safety is proved. This review is focused on the screening, diagnosis, staging and local ablative therapies of HCC.*

## GİRİŞ

Tüm primer karaciğere kanserlerinin büyük çoğunluğunu epitelyal kökenli bir malignite olan hepatoselüler kanser (HSK) oluşturur. Bu bölümde temel olarak HSK tanısında, tedavisinde ve tedavi sonrası izleminde temel radyolojik görüntüleme yöntemlerinin rolü, görüntüleme bulguları ve bu görüntüleme yöntemleri eşliğinde ger-

çekleştirilen lokal ablasyon yöntemlerinin tedavi algoritmasındaki yeri tartışılacaktır.

## 1. HSK TARAMASI

HSK da tanı anında hastalığın evresi, tedavi sonrası sağ kalımı etkileyen en önemli faktördür. HSK genellikle kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişmekte olup tanı esnasında hastalar alta yatan hastalık

ile ilişkili semptomların haricinde genellikle asemptomatiktir. Bu nedenle risk grubundaki hastaların periyodik olarak uygun yöntemlerle taranması ve hastalığın erken evrede tespiti küratif tedavi şansı açısından hayati önem taşır<sup>(1)</sup>. HSK tarama ve tanısında standart geliştiren ve kılavuz yayınlayan pek çok komite ve çalışma grubu bulunmaktadır. Bunların başlıcaları; European Association for the Study of Liver Disease (EASL), American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), Asia-Pacific Association Study of the Liver (APASL), EASL-EORTC klinik pratik kılavuzu ve güncellenmiş AASLD kılavuzlarıdır<sup>(2-6)</sup>. 2010 yılında güncellenen AASLD kılavuzuna göre tüm sirozlu hastalar, sirotik olmayan ancak aktif hepatiti veya HSK için aile hikayesi olan hepatit B (HBV) taşıyıcıları, sirozu olmayan kronik hepatit C (HCV) hastaları ile ileri karaciğer fibrozisi olan hastalar risk grubu olarak tanımlanmıştır. HSK gelişimi açısından risk grubunda yer alan bu hastaların 6 ay ara ile ultrasonografi (US) kullanılarak taranması önerilmektedir<sup>(6)</sup>. Risk grubundaki hastalarda tarama yöntemi olarak kullanıldığında US'nin sensitivitesi %58-89 arasında, spesifitesi ise %90 civarındadır<sup>(7-8)</sup>. Tümör boyutu arttıkça US'nin sensitivitesi de artar.

US'de 3 cm.'den küçük iyi diferansiye HSK lar genellikle iyi sınırlanmış hipoeoik kitle olarak görülürler. Daha büyük kitleler ise hemorajiye, yağ içeriğine, nekroza ve fibroze bağlı olarak heterojen-hiperekojen görünümde olabilirler. Tümörün çevresinde psödokapsül varsa genellikle hipoeoik olarak izlenir. US ve beraberinde yapılacak renkli Doppler US ile, tümör sayısı, lokalizasyonu, vasküler invazyon, arteriyoportal şant varlığı ve alta yatan karaciğer parankiminin durumu değerlendirilebilir. US ayrıca biyopsinin gerekli olduğu durumlarda kılavuz görüntüleme yöntemi olarak kullanılır.

Önceki kılavuzlarda serum alpha-fetoprotein (AFP) ve US'nin tarama için birlikte kullanılması önerilmekteydi. Ancak AFP, sensitivitesinin düşük olması ve yüksek yalancı pozitif sonuçlar nedeniyle son kılavuzlardaki önerilerden çıkartılmıştır. Dolayısıyla HSK taramasında dünya çapında önerilen tek yöntem US'dir<sup>(6)</sup>. US de lezyon saptanması durumunda bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MR) gibi ileri radyolojik inceleme yöntemlerine başvurulur.

Tarama amaçlı yapılan US incelemede karaciğerde saptanan 1 cm. den küçük nodüller sonraki 1 yıl boyunca 3-4 ay, daha sonra ise 6 ay ara ile US inceleme ile takip edilmelidir<sup>(5)</sup>.

Sirotik bir hastanın karaciğerinde saptanan 1 cm den büyük tüm nodüller HSK açısından şüpheli kabul edilmelidir ve ileri incelemeye alınmalıdır. Güncel kılavuzlara göre ileri inceleme için 2 farklı yaklaşım sözkonusudur.

AASLD kılavuzuna göre 1 cm. den büyük tüm nodüller için BT veya MR gibi radyolojik görüntüleme yöntemlerinin herhangi birisi ile nodül karakterizasyonu yapılması önerilmektedir<sup>(6)</sup>. EASL-EORTC kılavuzuna göre önerilen yaklaşım ise; 1-2 cm aralığında nodüller için BT ve MR incelemelerinin her ikisinin de yapılması veya tek görüntüleme yöntemine ek olarak biyopsi uygulanması, 2 cm. den büyük nodüller için BT veya MR incelemenin herhangi birisinin yapılmasıdır<sup>(5)</sup>.

## 2. HSK TANISI

Günümüzde HSK tanısı histopatolojik incelemeye değil, non-invaziv radyolojik görüntüleme bulgularına dayalıdır. Sirotik bir hastada saptanan lezyonda; kontrastlı, dinamik, multifazik BT veya MR ile karakteristik görüntüleme bulguları gösterilebilirse HSK tanısı konabilir ve evreleme yapıldıktan sonra direkt olarak tedaviye geçilebilir. Diğer tümörlerin aksine biyopsiye sadece arada kalan vakalarda başvurulur<sup>(1-8)</sup>.

Karaciğer dokusu büyük oranda portal venden, HSK lezyonları ise hepatik arterden kanlanır. Bu fark radyolojik görüntüleme bulgularının temelini oluşturur. HSK ile uyumlu bir lezyon BT veya MR incelemenin hepatik arterial fazında hipervaskülerdir (BT de hierdens, MR da hiperintens). Tetkikin geç fazlarında ise lezyonun erken kontrast bırakmasına (washout) bağlı olarak portal ven yoluyla beslenen karaciğer parankimine göre önce izodens veya izointens, daha sonra da hipodens veya hi-pointens hale geçerler. Bu bulgular HCC için büyük oranda spesifiktir<sup>(9)</sup>. Dolayısıyla dinamik kontrastlı BT ve MR de, 2 cm. den büyük bir nodül, tetkikin arteriyel fazında yoğun kontrastlanma gösterir portal venöz ve geç fazlarda ise kontrastı bırakırsa (wash-out) HSK tanısı rahatlıkla konabilir<sup>(1-9)</sup>.

Son güncel AASLD kılavuzuna göre 1cm. den büyük bir nodül BT veya MR incelemelerinin herhangi birinde yukarıdaki tanımlanan paterni gösteriyorsa HSK tanısı alır. Tanıda şüphe varsa ikinci modalite ile de tetkük yapılır. Her iki modalitede nodülün radyolojik bulguları ve kontrastlanma paterni atipik ise biyopsiye başvurulur<sup>(6)</sup>.

EASL-EORTC kılavuzuna göre ise; 1-2 cm arası nodüller problemlili kabul edilir. Bu nodüllerde BT ve MR nin ikisi birden uygulanmalı veya bir tanesine ek olarak biyopsi yapılmalıdır. 2cm'den büyük nodüllerde yaklaşım AASLD kılavuzu ile aynıdır<sup>(5)</sup>.

### 2.1. HSK Tanısında BT

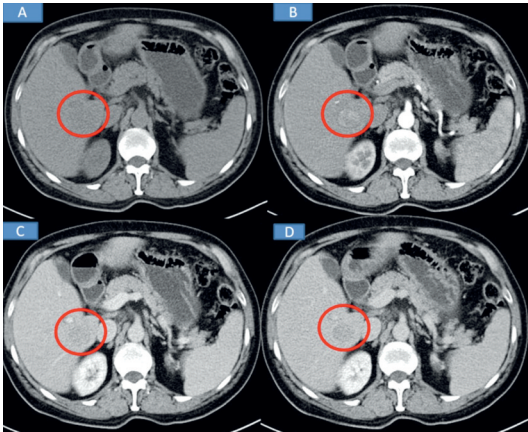
HSK tanısı için yapılan optimal bir BT tetkikinde mutlaka kontrast madde kullanılmalı ve tetkik arteriyel faz, portal venöz faz ve geç fazları içermelidir.



Kontrastsız görüntülerde klasik HSK'nın görünümü, altta yatan parankimal hastalığın bulgularına ve çevre karaciğer parankiminin özelliklerine göre değişkenlik gösterir. Klasik görünüm sıklıkla hipodens veya izodens olsa da altta yatan karaciğerde yağlanma varsa lezyon hiperdens olarak da görüntülenebilir<sup>(1)</sup>.

Kontrastlı BT de HSK lezyonları, genelde soliter kitle veya kapsüllü, düzgün sınırlı, nekroz içeren, hipervasküler dominant kitle ve satelit nodüller şeklinde görülmekle birlikte; multifokal kitle veya difüz infiltran kitle şeklinde de görülebilmektedir<sup>(10)</sup>.

Klasik HSK, kontrastlı dinamik BT incelemenin arteriyel fazında yoğun kontrastlanma gösterir. Portal venöz ve geç fazlarda ise kontrasttan yıkanır ve çevresinde psödokapsül ile birlikte önce izodens, geç fazda ise hipodens hale gelir (resim 1). Diğer klasik BT bulguları mozaik patern, intralezyoner yağ, vasküler invazyon ve 6 ay içerisindeki seri görüntülemelerde %50 den fazla büyümür<sup>(11)</sup>. Portal ven invazyonuna bağlı trombozu HSK'nın sık görülen ve iyi bilinen bir komplikasyonu olup BT ile rahatlıkla görüntülenebilir. HSK portal vene invaze olduğunda kanı hepatic arterden almaya devam eder ve doğrudan portal vene drene olabilir. Bu doğrudan drenaj arteriyoportal şantla sonuçlanır ve portal ven hemodinamisini değiştirir. Dolayısıyla portal ven invazyonu olan büyük HSK olgularında tipik arteriyel kontrastlanma ve venöz washout paterni görülmeyebilir. Bunun yerine portal venin kendisi hepatic arteriyel fazda kontrastlanıp venöz fazda washout gösterir. Portal ven trombozu durumunda BT de vasküler kollateral damarlar ve çevre karaciğer parankimi kontrastlanmasında azalma da izlenebilir<sup>(12)</sup>.



Resim 1: 54 yaşında sirozu olan erkek hastanın dinamik multi-fazik BT görüntüleri (A-D). Kontrastsız kesitlerde (A) hipodens lezyon, erken arteriyel fazda belirgin kontrast tutulumu ve hiperdens hale geliyor (B). Lezyon kontrastın yıkanmasına bağlı olarak venöz önce izodens (C) sonra hipodens hale geliyor (D) ve HSK tanısı alıyor.

## 2.2. HSK Tanısında MR

HSK tanısı için gerçekleştirilecek bir MR incelemesi kontrastsız T1, T2 görüntülerine ek olarak kontrastlı dinamik sekansları da içermelidir. Kontrastsız incelemede lezyon görünümü altta yatan parankimal hastalığa ve çevre karaciğer parankiminin durumuna göre büyük değişkenlik gösterebilir. Ancak çoğu lezyon T2 ağırlıklı görüntülerde çevre parankime göre hafif hiperintens veya izointens, T1 ağırlıklı görüntülerde ise hipointensdir<sup>(13-14)</sup>. Klasik HSK lezyonları T1 de genellikle izointens olma eğilimindedir. Lezyonun T1 de hiperintens görülmesi, tümöral diferansiyasyonun derecesi ile demir bakır, glikojen depolanması ve intratumöral yağ mevcudiyeti ile ilişkilidir<sup>(13-15)</sup>. İntratumöral yağ, diffüz olarak veya fokal birikim şeklinde görülebilir ve MR'ın yağ duyarlı sekansları ile kolaylıkla ayırılabilir. MR lezyon içeriği, heterojenite ve mozaik paternin tespitinde BT den daha duyarlıdır. Kontrastsız MR görüntüleri HSK tanısı için yeterince spesifik değildir ve benign ya da malign pek çok lezyon benzer görüntüleme özellikleri gösterir.

HSK'nın ayırıcı bulguları BT de olduğu gibi ancak kontrastlı dinamik sekanslarda saptanabilir. Karaciğerin MR incelemesi için kullanılan kontrast maddeler genel olarak non-spesifik ekstraselüler ajanlar ve hepatosit spesifik ajanlar olmak üzere 2 grupta toplanabilir. Non-spesifik ekstraselüler ajanlar tüm MR incelemelerinde kullanılan ve lezyonların vaskülaritesi hakkında fikir veren gadolinium şelatlarıdır (Gd-DTPA-BMA ve Gd-DTPA gibi). Ekstraselüler kontrast madde ile yapılan dinamik MRG görüntülemesinde tipik HSK'lar (%80 oranında) arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumu gösterip portal venöz fazda kontrast maddeden yıkanır. Yani lezyon arteriyel fazda hiper, portal fazda izo, geç fazlarda hipointens olarak izlenir. HSK'ların %20'si ise (genellikle iyi diferansiyasyon olanlar) hipovasküler olup bu paterni göstermez.

Sirotik bir karaciğerde görülebilen nodüler lezyonlar; rejeneratif nodül, düşük grade'li displastik nodül, yüksek grade'li displastik nodül ve HSK'dır<sup>(16-17)</sup>. Son yıllarda MR görüntüleme teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak sirotik bir karaciğerdeki nodüllerin tespiti ve karakterizasyonu kolaylaşmış olsa da standart kontrast maddelerle küçük iyi diferansiyasyon HSK ile displastik nodül ayrımı halen zor olabilmektedir. Non-spesifik ekstraselüler kontrast maddelerin bu sınırlılıkları nedeniyle, fonksiyon gören hepatositler tarafından hücre içine alınan ve safra yollarına atılan hepatosit spesifik kontrast maddeler geliştirilmiştir. Bunlar gadobenat dimeglumin (Gd-BOPTA) ve gadoksetik asittir (Gd-EOB-DTPA). Bu ajanların diğer non-spesifik gadolinium şelatlarının

dan en önemli farkı; hepatositler içerisine alınıp safra yollarına atılmaları nedeniyle lezyonların hepatosit içeriği ve karaciğer fonksiyonu hakkında da bilgi verebilmeleridir. Bu ajanların enjeksiyonu sonrası elde olunan dinamik MR sekanslarında tipik HSK lezyonu; arteriyel fazda yoğun kontrast tutulumu (hiperintensite), portal venöz fazda kontrasttan yıkanma (washout) nedeniyle izointensite ve normal hepatosit içermediği için geç fazda (hepatobiliyer faz) hipointensite gösterir<sup>(18)</sup>. Bu ajanların kullanımı ile özellikle iyi diferansiyel ve küçük boyutlu HSK lezyonlarının tespiti ve diğer benign veya malign hipervasküler lezyonlardan ayrımı kolaylaşır. Hepatosit spesifik ajanlar sirotik karaciğerde displastik nodül -HSK ayrımında da yararlıdır. Sirotik karaciğerde hepatobiliyer fazda lezyonun hipointens olması HSK lehineken izo ya da hiperintens görünüm displastik nodülü destekler.

### 2.3. HSK Tanısında Pozitron Emisyon Tomografisi (PET)

18-fluorodeoxyglucose (FDG) kullanılarak yapılan PET, özellikle küçük ve iyi diferansiyel parankimal lezyonların tespiti ve karakterizasyonunda sensitivitesi düşük olduğu için temel tanı yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Ancak karaciğere yönelik yapılan BT ve MR tetkiklerinde tespit edilemeyen ekstrahepatik metastazların tespitinde faydalı olduğu için tanı sonrası evrelemede kullanılmaktadır.

### 2.4. HSK Ayırıcı Tanısı

Sirotik karaciğerde dinamik kontrastlı incelemelerde tipik kanlanma paternini gösteren lezyonlar aksi ispat edilene kadar HSK olarak değerlendirilir ve ona göre tedavi edilir. Tipik paterni sergilemeyen lezyonların hemanjiyom, displastik nodül ve hipervasküler metastaz gibi diğer hipervasküler lezyonlardan ayırıcı tanısı gereklidir. Sirotik olmayan karaciğerde HSK lezyonları ileri çok ileri boyutlara ulaşana kadar semptom vermezler. Bu durumda hemanjiyom, hepatik adenom, fokal nodüler hiperplazi gibi benign ve metastaz, intrahepatik kolanjiokarsinom ve fibrolamellar karsinom gibi malign lezyonlardan ayırıcı tanısı gerekli olur. Çoğu olguda dinamik MR ile ayırıcı tanı yapılabilse de arada kalınan olgularda perkütan biyopsi endikasyonu vardır.

## 3. HSK DA EVRELEME VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

HSK evrelemesi ve evreye göre tedavi seçimi, tümör boyutu, sayısı, uzanımı, karaciğer dışına yayılımı ve alta yatan karaciğer dokusunun durumuna bağlıdır. Dinamik kontrastlı BT ve MR tetkikleri HSK tanısında ve

evrelemesinde en etkili yöntemlerdir. Bunlara kemik metastazlarının değerlendirilmesi için sintigrafi ve hastalığın karaciğer dışı yaygınlığının değerlendirilmesinde PET-BT eklenebilir.

Evreleme için pek çok sınıflama sistemi geliştirilmiş olmakla birlikte en yaygın kabul gören ve AASLD ve EASL-EORTC gibi güncel kılavuzlarca önerilen sistem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) sınıflama sistemidir<sup>(1-6, 19)</sup>. BCLC sisteminde karaciğerin fonksiyon durumu, tümörün evresi (sayı ve boyut), hastanın fiziksel kondüsyonu ve tümöre bağlı semptomlarla ilgili değişkenler kullanılır. BCLC sistemi, sağkalım öngörü analizlerinde en yüksek prediktif değere sahip olan evreleme metodudur<sup>(20-21)</sup>.

BCLC evreleme sistemine göre;

Evre O ve A; çok erken evre ve erken evre hastalık grubudur. Asemptomatik, Child-Pugh A ve B, karaciğer fonksiyonları korunmuş, 5 cm'nin altında tek tümörü veya 3 cm'nin altında 3 veya daha az tümörü olan hastaları kapsar. Bu hastalar küratif tedavi seçeneklerinden fayda görebilirler. AASLD güncel tedavi kılavuzuna göre, HSK için küratif tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur.

Evre B; ara evre olarak adlandırılır. Asemptomatik, makrovasküler invazyonu veya metastazı olmayan, Child-Pugh A ve B, büyük-multifokal kitlesi olan hastaları içerir. Bu hastalar transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) işleminden fayda görebilirler.

Evre C; semptomatik olan, vasküler invazyonu veya metastazı olan ileri evre hastaları kapsar. Sorafenib ile kemoterapi tek tedavi seçeneğidir.

Evre D; terminal dönemdir. Sadece destek tedavisi yapılır.

## 4. HSK DA LOKAL ABLATİF YÖNTEMLER

### 4.1. Endikasyonlar ve Hasta Seçimi

BCLC sınıflamasına göre çok erken evre ve erken evre HSK tedavisinde, karaciğer transplantasyonu, cerrahi rezeksiyon ve lokal ablasyon standart terapilerdir. Transplantasyon sonrası 5 yıllık yaşam %71-75 arasındadır<sup>(22, 23)</sup>. Ancak uygun organ bulunamaması nedeniyle pek çok hasta transplantasyon şansı bulamamaktadır. Bu durumda cerrahi rezeksiyon 2. seçenek durumunda olup rezeksiyon sonrası 5 yıllık yaşam oranları %41-51 seviyesindedir<sup>(24, 25)</sup>. Ancak HSK hastalarının ancak %10-20 kadarı cerrahi rezeksiyon kriterlerini karşılayabilmektedir. Bu durumda perkütan lokal ablasyon tedavileri devreye girmektedir. BCLC sınıflamasına göre lokal ablasyon yöntemleri çok erken evre ve erken evre tümörü olan ve cerrahi rezeksiyon ya da transplantasyon için uy-

gun olmayan hastalarda ilk seçenek tedavidir. HSK da lokal ablasyon tedavisinde en iyi sonuçlar; 5 cm den küçük tek tümörü veya her biri 3 cm den küçük olmak üzere en fazla 3 tümörü olan, sirozu, vasküler invazyonu ve ekstrahepatik hastalığı olmayan, Child-Pugh evre A veya B olgularda elde edilmektedir<sup>(6, 25, 26)</sup>.

Bilobar yerleşim gösteren tümörlerde cerrahi ile perkütan ablasyonun kombine edilmesi de (tek lobun rezeksiyonu, diğer loba lezyonun ablasyonu gibi) önceden cerrahi şansı olmayan hastalarda küratif bir seçenek olabilmektedir. Perkütan ablasyon aynı zamanda transplantasyon adayları olan ve organ bekleyen HSK hastalarında da "transplantasyona bir köprü" olarak uygulanabilmekte ve hastaya zaman kazandırabilmektedir.

HSK için perkütan ablasyonun başka bir uygulama alanı da rekürren tümörlerdir. Literatürde birçok çalışmada HSK rezeksiyonu sonrası 5 yıl içerisinde %70'lere varan oranda intrahepatik rekürrens rapor edilmektedir. Rekürrenlerin de tedavisi için cerrahi ilk seçenek tedavi olmakla birlikte hastaların az bir kesiminin cerrahi şansı bulunmaktadır. Cerrahi şansı olmayan rekürren HSK lezyonları için de lokal ablasyon uygun bir tedavi modalitesidir<sup>(27)</sup>.

#### 4.2. Teknikler

HSK ve başta kolorektal kanser kaynaklı olmak üzere karaciğer metastazlarının tedavisinde kullanılan lokal ablasyon yöntemleri kimyasal ve termal yöntemler olmak üzere 2 başlık altında toplanabilir. Kimyasal ablasyon yöntemleri; Etanol ve asetik asit gibi kimyasal ablatif ajanların, perkütan yolla, küçük çaplı ve çok delikli iğnelerle, US veya BT gibi görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda doğrudan tümör içerisine enjekte edilmesi işlemidir. Özellikle perkütan etanol enjeksiyonu (PEI), sirotik karaciğeri olan hastalardaki küçük HSK lezyonlarının tedavisinde uzun yıllar kullanılmış olan, ucuz ve faydalı bir yöntemdir. Ancak radyofrekans ablasyonun (RFA) rutin kullanıma girmesinden sonra yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda uzun dönem etkinlik ve rekürrens oranları açısından RFA daha başarılı bulunmuştur<sup>(28)</sup>. Bu nedenle her ne kadar HSK tedavi kılavuzlarında yeri olsa da kullanımı büyük oranda azalmış ve yerini büyük oranda RFA'ya bırakmıştır. İntratumöral olarak uygulanan etanolün etki mekanizması hücrel dehidratasyona, protein denatürasyonuna ve hücre ölümüne yol açmasına dayanır. Ek olarak tümör içi lokal sirkülasyona karışan etanol vasküler endotelial nekroza ve platelet agregasyonuna yol açar. Bu da tümör içi vasküler tromboz ve iskemik doku nekrozu ile sonuçlanır. Böylece tümörün kimyasal yolla ablasyonu gerçekleşmiş olur. İşlem gerçek zamanlı görüntüleme avantajı ne-

deniyle genellikle US kılavuzluğunda gerçekleştirilir. 2-10 ml % 99.5 konsantrasyonda etanol küçük çaplı iğne yardımı ile lezyon içerisine enjekte edilir. Tedavi seansları lezyon sayısı ve boyutuna göre birçok defa tekrarlanabilir. Küçük HSK lezyonlarının sirotik karaciğerin fibrotik ve sert yapısı ile karşılaştırıldığında daha yumuşak bir yapısı vardır. Ayrıca lezyonların kapsül veya psödokapsülleri sayesinde çevre sirotik parankimden izole olabilmeleri nedeniyle enjekte edilen etanol tümör içerisinde kalarak yüksek konsantrasyonlara ulaşabilir ve etkinliği artar. Metastatik lezyonlar ise HSK lezyonlarının yumuşak yapısı ile karşılaştırıldığında daha dens bir yapıya sahiptir. Belirgin kapsül yapıları yoktur ve çevre karaciğer parankimi genellikle sirotik değildir. Dolayısıyla enjekte edilen etanol lezyon içerisinde sınırlı kalıp yüksek konsantrasyona ulaşamaz ve terapötik etkinlik gösteremez<sup>(29)</sup>. Bu nedenle metastazların tedavisinde etanol enjeksiyonunun HSK tedavisindeki kadar başarısı yoktur.

**Termal ablasyon yöntemleri;** Termal ablasyon yöntemlerinde temel strateji; radyofrekans, mikrodalgalar veya ultrasonik ses gibi yöntemin özelliğine göre değişen farklı enerjileri kullanarak tümör içerisinde büyük ısı değişimi yaratmak, bu sayede geri dönüşümsüz hücre hasarı meydana getirmek ve çevre sağlıklı dokulara zarar vermeden canlı tümöral dokuyu nekroza götürmektir. Bu yöntemler içerisinde RFA ve mikrodalga ablasyon (MWA) en yaygın kullanımı olan lokal ablasyon teknikleridir.

**Radyofrekans Ablasyon (RFA);** karaciğer tümörlerinin tedavisinde uzun dönem etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış standart lokal ablasyon yöntemidir. Yöntemde elektromanyetik spektrumun bir parçası olan radyofrekans dalgaları kullanılır. Radyofrekans dalgaları 30 MHz altındaki frekanslardaki tüm elektromanyetik dalgaları kapsar. Radyofrekans ablasyonda kullanılan güç kaynakları 375-500 kHz frekans aralığında enerji üretirler. İşlemden önce bir RF jeneratörüne bağlı olan elektrot tümöre görüntüleme kılavuzluğunda yerleştirilir. Topraklama hastanın cildine bağlanan pedlerle gerçekleşir. Jeneratör, elektrot, hasta ve topraklama pedi birlikte kapalı bir elektrik devresi oluşturur. RF jeneratörü aktif elektrod ile topraklama pedi arasında bir voltaj yaratarak alternatif akım ile salınan elektrik alan çizgileri oluşturur. Doku iyonları, alternatif elektrik akımının yönünü takip etmeye çalışırlar. Dokuda elektrota göre daha fazla rezistans olduğundan, elektrot çevresindeki dokuda belirgin iyon ajitasyonu ortaya çıkar. İyon ajitasyonu da, sürtünmeye ve doku içinde ısınmaya yol açar. Elektrodun yüzey alanı topraklama pedinin yüzey alanından çok daha fazladır ve vücuttaki dokuların direnci çok

yüksektir ve ısı iletimine izin vermez. Bu nedenle ısı RF elektrodunun çevresinde odaklanır ve çevreye doğru mesafenin karesi ile ters orantılı olarak azalır. RFA ile elde edilen geri dönüşümsüz doku hasarı, elde edilen doku sıcaklığına ve ısınma süresine bağlıdır. Dokunun, 55 C°'da 4-6 dakika ısınması ile geri dönüşümsüz doku hasarı gelişir. 60-100 C° arasında, hücrelerin mitokondri ve sitozom enzimlerinin hasarıyla dokuda ani koagülasyon açığa çıkar. 100 C°'nin üstünde, dokuda vaporizasyon (buharlaştırma) ve karbonizasyon (kömürleşme) olur. Temel amaç, tüm hedef hacimde 55-100 C° sıcaklığın en azından 4-6 dakika elde edilmesi ve sürdürülmesidir. Ablasyonun etkinliğini 2 termodinamik prensip belirler. 1. RF enerjisine bağlı ısı yayılımı (kondüksiyon) 2. Kan ve lenfatikler yoluyla sıvı sirkülasyonuna bağlı ısı kaybı (konveksiyon). Isının lezyon içerisinde yayılımı işlemin etkinliği için gereklidir. Ancak kan ve lenfatikler yoluyla ısı kaybı 'heat sink effect' olarak tanımlanır ve vasküler yapılara yakın komşuluktaki lezyonlarda rekürrens temel nedenidir.

**Mikrodalga Ablasyon (MWA);** Göreceli olarak yeni ortaya çıkmış bir ablasyon yöntemi olmasına rağmen karaciğer tümörlerinin tedavisinde erken dönem sonuçlarının yüz güldürücü olması nedeniyle RFA'nın en iyi alternatifi konumuna gelmiştir. Mikrodalgalar da tıpkı radyofrekans dalgaları gibi elektromanyetik spektrumun bir parçasıdır. Ancak her iki yöntemin ablasyon mekanizmaları farklıdır. Mikrodalgaların frekansları 300 MHz ile 300 GHz arasında yer alır ancak ablasyon için kullanılan jeneratörler tipik olarak 915 MHz veya 2.45 GHz frekansta dalga üretirler. Jeneratörde üretilip tümör içerisine uygulanan bu dalgalar lezyondaki hücre içi su moleküllerinin hızlı rotasyonuna neden olur. Su molekülleri elektromanyetik dalga gibi polarize olurlar. Dalga su moleküllerine çarptığında su molekülü titreşerek hareketlenir ve sonucunda ısı açığa çıkar. İşte koagülatif nekroza ve dolayısıyla tümöral ablasyonu yol açan sebep bu ısıdır. Oluşan ısı mikrodalga kesilene kadar sürekli, tekdüze ve anlık olarak lezyon içerisinde dağılır. Mikrodalga teknolojisi radyofrekansa kıyasla; daha kısa sürede, daha yüksek intratümöral sıcaklıklara ulaşılmasına, daha iyi ısı dağılım profiline ve dolayısıyla daha yüksek ablatif hacme erişilmesine izin verir. RFA da damar komşuluğundaki lezyonlarda görülen 'heat sink effect'e bağlı kısıtlamalar MWA için sözkonusu değildir. RFA teknolojisi, ablasyonu tabi tutulan dokunun büyük bölümünün konveksiyon yoluyla ısıtılmasına dayalıdır. MWA ise alan içerisinde daha büyük bölümü daha homojen olarak ısıtabilecek daha büyük güç yoğunluğuna sahiptir. MWA da vaporizasyon ve kömürleşmeye bağlı elektriksel geçirgenlikte azalma izlenmez. Bu durum

mikrodalgaların elektromanyetik doğasının gereğidir. Bu nedenle doku kömürleşebilir veya buharlaşabilir ancak bundan toplam ölen hücre sayısı etkilenmez. Bu da daha yüksek intralezyoner ısı ve daha geniş ablasyon alanı demektir. MWA da tıpkı RFA gibi perkütan, laparoskopik ya da açık cerrahi yollarla uygulanabilir.

### 4.3. Kontrendikasyonlar

Asit işlem için mutlak kontrendikasyondur. Kanama riskini artırır. İşlem öncesi boşaltılmalıdır. INR değerinin 1.5'in üzerinde ve trombosit sayısının 50,000/IL altında olması da işlem için kontrendikasyondur. Kanama parametreleri işlem öncesinde düzeltilmelidir. Biliyer obstrüksiyonu ve sarılığı olan hastalarda da işlem yapılmamalıdır. İşlemin relatif kontrendikasyonları lezyonun kalp, mide, barsaklar ve kolon gibi organlarla ya da büyük damarlarla yakın komşuluktaki olmasıdır. Böyle durumlarda ısı transferiyle hasarlanma ve perforasyon riski vardır. Safra kesesi ve safra yollarına çok yakın yerleşimli lezyonlarda da ısı etkisiyle yaralanma, safra kaçağı, segmental kolestaz ve bilioma gelişimi riski vardır. Daha önceden biliyer-entrik anastomozun bulunması da apse gelişim riskini arttırdığı için relatif kontrendikasyon olarak kabul edilebilir. Kalp pili olan hastalarda işlem uygulanabilir ancak işlemin hemen öncesinde pilin ventriküler aritmi sensörü inaktif hale getirilmeli işlemin hemen sonrasında da aktifleştirilmelidir.

### 4.4. İşlem Öncesi Hazırlık

İşlem öncesinde tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerini içeren rutin biyokimya tetkikleri, kanama parametreleri (INR, a-PTT) ve tümör marker düzeyleri (AFP veya CEA / Ca 19-9) değerlendirilir. Kanama parametrelerinde bozukluk olan hastalarda gerekli replasmanlar yapılmalıdır. Asit varsa işlem öncesi boşaltılmalıdır. İşlem anestezi altında gerçekleştirileceği için hastalar 1 gece önceden aç bırakılmalıdırlar.

### 4.5. İşlem

Ablasyon işlemi genel olarak girişimsel radyoloji ünitesinde intravenöz sedasyon ya da genel anestezi altında gerçekleştirilir. Kılavuz yöntem olarak genellikle sadece US yeterli olur. Az sayıda hastada BT kılavuzluğu veya her iki yöntemin kombinasyonu gerekli olabilir. Ancak karaciğer rezeksiyonu ve lokal ablasyon birlikte yapılacaksa intraoperatif olarak da ablasyon uygulanabilir. Hepatik hilusa komşu olan lezyonların tedavisi, safra yollarında termal hasar oluşturabilir. Tümörün bulunduğu bu bölge lokal ablasyon için göreceli bir kontrendikasyon oluşturur. Deneyimli ellerde safra kesesinin yakınında bulunan tümörlerin termal ablasyonu

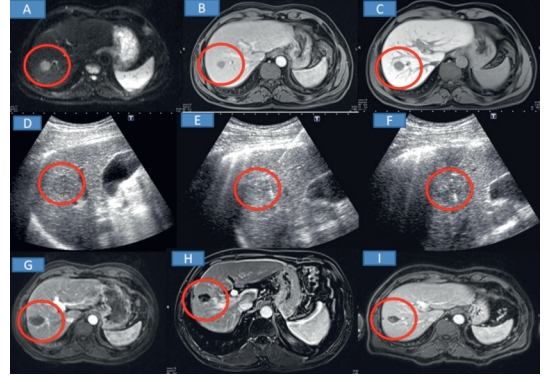
mümkün olmakla birlikte birçok vakada kendini sınırlayan iatrojenik kolesistit oluşabilmektedir. Hepatik damarlara komşu olan lezyonların termal ablasyonu, kan akışının termal yaralanma karşısında vasküler duvarı koruması sayesinde mümkündür. Ancak bu durumda damara yakın neoplastik dokuda konveksiyon ile oluşan ısı kaybı nedeniyle eksik tedavi riski vardır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölgesine bitişik olan yüzeysel lezyonların yakılması sırasında ısı hasarı ile perforasyon riski vardır. Bu gibi durumlarda, bağırsağın yerini değiştirmek için intraperitoneal dekstrojen enjeksiyonu ile asit oluşturulur ve bu yolla karaciğer lezyonu ile barsak arasına sıvı girmesi sağlanarak güvenli bir işlem gerçekleştirilebilir.

#### 4.6. Komplikasyonlar

Perkütan ablasyonun mortalite oranları % 0.1 ile 0.5 arasında, major komplikasyon oranları %2.2 ile 3.1 arasında, minor komplikasyon oranları ise %5 ile 8.9 arasındadır<sup>(30,31)</sup>. İşleme bağlı en sık ölüm nedenleri sepsis, karaciğer yetmezliği, kolon perforasyonu, portal ven trombozudur. Ancak en sık karşılaşılan major komplikasyonlar intraperitoneal kanama, hepatik apse gelişimi, safra yolu yaralanması, hepatik dekompanseasyon ve cilt yanığıdır<sup>(30-32)</sup>. Hepatik apse gelişimi, önceden biliyenterik anastomoz yapılmış olan hastalarda asendan yolla kontaminasyona bağlı olarak sık görülür. Lokal ablasyon sonrası gelişen apseler perkütan drenaj yoluyla tedavi edilebilirler. Minor komplikasyonlar sıklıkla geçici olup, postablasyon sendromu belirtileri olarak ortaya çıkar. Bu belirtiler genellikle kendi kendini sınırlar. Lokal ablasyonun seyrek görülen geç komplikasyonlarından birisi iğne traktı boyunca tümöral ekilimdir. Çok merkezli bir çalışmada HSK için RFA yapılmış 1610 hastanın 8 tanesinde (% 0.5) tümör ekilimi bildirilmiştir<sup>(30-32)</sup>.

#### 4.7. İşlem Sonrası takip

Hastalar işlem sonrasında 1.ayda BT veya MR ile kontrol edilir. Amaç, ablasyon sonrası lezyonun avasküler ve nekrotik olması, intravenöz kontrast madde enjeksiyonu sonrası boyanma göstermemesidir. Kontrol BT'de lezyonda kontrast madde tutulumu olması erken dönemde yetersiz ablasyon, geç dönemde ise rekürrens olarak kabul edilir. Daha sonraki takip görüntüleme çalışmaları lokal tümör ilerlemesine, yeni hepatik lezyonların gelişimine, veya karaciğer dışı hastalığın ortaya çıkmasına yönelik olmalıdır. Önerilen takip protokolü, tedaviden sonraki 3, 6, 9 ve 12. aylarda ve daha sonraki 3 yıl içerisinde 6 ay aralıklarla ile multifazik BT ya da dinamik MR görüntülemenin yapılmasıdır. (resim 2)



Resim 2: 65 yaşında erkek hastanın dinamik multifazik MR incelemesinde arteriyel fazda kontrast tutan, venöz ve geç fazlarda wash-out gösteren HSK ile uyumlu nodüler lezyon izleniyor (A-C). Lezyonun US görünümü (D). Lezyona US eşliğinde RF Ablasyon uygulanıyor (E-F). Hastanın 1., 3. ve 6. ay takip MR incelemelerinde lezyonda kontrastlanma izlenmiyor (G-I).

#### 4.8. Klinik Sonuçlar

Tedavi kılavuzları çok erken ve erken evre HSK için ilk seçenek olarak cerrahi seçenekleri ön plana çıkarsa da lokal ablasyonun cerrahi ile eşit düzeyde sağ kalım oranlarına sahip olduğunu dolayısıyla cerrahi şansına sahip olgularda da ilk seçenek terapi olarak düşünülebileceğini savunan, 2'si prospektif randomize olmak üzere çok sayıda çalışma vardır. İlk prospektif çalışma Chen ve arkadaşları tarafından 2006 yılında yayınlanmıştır<sup>(33)</sup>. Bu çalışmada 5 cm den küçük tek HSK nodülü olan hastalar randomize edilerek cerrahi rezeksiyon ve RFA gruplarına ayrılmıştır. Tedavi sonrası 4 yıllık sağkalım cerrahi grubunda %67 olarak, RFA grubunda ise %64 olarak bulunmuştur. İkinci randomize çalışma Lu ve arkadaşları tarafından yine 2006 yılında yayınlanmıştır<sup>(34)</sup>. Bu çalışmada 3 cm den küçük 2 ya da 3 nodülü ya da 5 cm'den küçük tek nodülü olan yani Milan kriterlerini karşılayan olan 105 hasta cerrahi rezeksiyon veya RFA ile tedavi edilmiştir. Tedavi sonrası 3 yıllık yaşam RFA grubunda %86, cerrahi grubunda ise %87 olarak gerçekleşmiştir. Her iki çalışmada da sağkalımlar açısından cerrahi rezeksiyonun perkütan ablasyona üstünlüğü yoktur. 2008 yılında Livraghi tarafından yayınlanan ve önemli sonuçları olan bir çalışma daha mevcuttur<sup>(35)</sup>. Bu çalışmada tümörleri 2 cm'den küçük olan ve 100 tanesi cerrahi rezeksiyon kriterlerini de karşılayan toplam 218 hasta RFA ile tedavi edilmiştir. İşleme bağlı mortalite gözlenmemiştir. Major komplikasyon oranı ise sadece % 1.8 olarak gerçekleşmiştir. Bu sonuç cerrahi rezeksiyonun %5'leri bulabilen mortalite ve major komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda lokal ablasyonun önemini daha da arttırmaktadır<sup>(36,37)</sup>. Bu çalışmada operasyon şansı da olduğu halde rezeksiyon yerine

RFA uygulanmış olan 100 hasta için, ablasyon sonrası 3 ve 5 yıllık yaşam oranları sırası ile %89 ve %68.5 olarak saptanmış olup bu oran erken evre HCC olgularında cerrahi rezeksiyon sonrası yaşam oranları ile paraleldir<sup>(38)</sup>. 2012 yılında yayınlanan başka bir çalışmada, 2 cm den küçük HSK lezyonlarında RFA'nın 1,3 ve 5 yıllık toplam sağkalım ve hastaliksiz sağkalım oranları cerrahi rezeksiyondan daha yüksek bulunmuştur<sup>(39)</sup>. Bu çalışmalar ışığında 2cm' den küçük, ekstrahepatik yayılımı ve portal ven invazyon bulgusu olmayan HSK lezyonlarının tedavisinde ilk seçenek olarak lokal ablasyonun düşünülmesi gerektiği söylenebilir<sup>(27)</sup>.

MWA'nın HSK tedavisinde erken dönem klinik sonuçları RFA ile eşdeğerdir. Ding ve arkadaşlarının 2013 yılında yayınladıkları bir çalışmada Milan kriterlerini karşılayan ve lokal ablasyonla tedavi edilen 198 erken evre HSK hastası (85 RFA/113 MWA) değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda RFA ve MWA hastaliksiz sağkalım, toplam sağkalım ve komplikasyon oranları açısından eşdeğer bulunmuştur<sup>(40-42)</sup>. Shibata ve arkadaşları 72 hastalık randomize serilerinde (36 RFA/36 MWA) her iki modaliteyi terapötik etkinlik açısından eşdeğer bulmuşlardır<sup>(43)</sup>. Zhang ve arkadaşları 155 hastalık serilerinde, komplet ablasyon, toplam sağkalım, lokal tümör progresyonu ve rekürrens açısından her iki modaliteyi eşdeğer bulmuşlardır<sup>(42)</sup>. Bu sonuçları destekleyen daha pek çok çalışma da göz önüne alındığında HSK olgularının lokal tedavisinde MW Ablasyonun, RFA yerine rahatlıkla kullanılabilceği söylenebilir.

## KAYNAKLAR

1. Henedige T, Venkatesh SK. *Imaging of hepatocellular carcinoma: diagnosis, staging and treatment monitoring. Cancer Imaging. 2013; 8; 12: 530-47.*
2. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. *Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35: 421-430.*
3. Bruix J, Sherman M. *Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208-1236.*
4. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. *Asian Pacific Association for the Study of the Liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. Hepatol Int 2010; 4: 439-474.*
5. *European Association for the Study of the Liver, European Organization for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines:*

## SONUÇ

Primer karaciğere kanserlerinin büyük çoğunluğunu siroz zemininde gelişen HSK oluşturur. Güncel kılavuzlara göre HSK gelişimi açısından risk grubunda yer alan bu hastaların 6 ay ara ile US kullanılarak taranması önerilir. US de lezyon saptanması durumunda kontrastlı dinamik multifazik BT ve MR gibi ileri radyolojik inceleme yöntemlerine başvurulur. Günümüzde HSK tanısı histopatolojik incelemeye değil, non-invaziv radyolojik görüntüleme bulgularına dayalıdır. Sirozlu bir hastada dinamik kontrastlı BT ve MR de, 2 cm.'den büyük bir nodül, tetkikin arteriyel fazında yoğun kontrastlanma gösterir portal venöz ve geç fazlarda ise kontrastı bırakırsa (washout) HSK tanısı rahatlıkla konabilir ve evreleme yapıldıktan sonra direkt olarak tedaviye geçilebilir. Güncel tedavi kılavuzlarına göre, HSK için küratif tedavi seçenekleri cerrahi rezeksiyon, transplantasyon ve perkütan ablasyondur. Perkütan ablasyon, HSK tedavisinde son 20 yıldır başarı ile kullanılmaktadır. Özellikle RF Ablasyonun çok erken ve erken evre HCC tedavisindeki klinik başarısı çok sayıda çalışma ile kanıtlanmış durumdadır. Bu çalışmalar sayesinde RFA, primer karaciğere tümörlerin tedavi algoritmalarında standart perkütan ablasyon yöntemi olarak yerini almıştır. Yine son yıllarda geliştirilen ve klinik kullanıma sunulan MWA yöntemi ile de, gerek cerrahi rezeksiyonla gerekse RFA ile karşılaştırılabilir düzeyde klinik sonuçlar elde edilmektedir.

1. *management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908-943.*
2. Bruix J, Sherman M. *American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020-1022.*
3. Bolondi L. *Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. J Hepatol 2003; 39: 1076-1084.*
4. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. *Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Ailment Pharmacol Ther 2009; 30: 37-47.*
5. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, Boix L, et al. *Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology 2008; 47: 97-104.*

10. Iannaccone R, Piacentini F, Murakami T, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic fatty liver disease: helical CT and MR imaging findings with clinical/pathologic comparison. *Radiology* 2007; 243: 423–30.
11. Choi BI, Lee JM. Advancement in HCC imaging: diagnosis, staging and treatment efficacy assessments: imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2010; 17: 369–373.
12. Shah ZK, McKernan MG, Hahn PF, Sahani DV. Enhancing and expansile portal vein thrombosis: value in the diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188: 1320–1323.
13. Kelekis NL, Semelka RC, Worawattanakul S, et al. Hepatocellular carcinoma in North America: a multi-institutional study of appearance on T1-weighted, T2-weighted, and serial gadolinium-enhanced gradient-echo images. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1005–1013.
14. Hussain HK, Syed I, Nghiem HV, et al. T2-weighted MR imaging in the assessment of cirrhotic liver. *Radiology* 2004; 230: 637–644.
15. Ebara M, Fukuda H, Kojima Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: relationship of signal intensity to histopathologic findings and metal content of the tumor and surrounding hepatic parenchyma. *Radiology* 1999; 210: 81–88.
16. Amano S, Ebara M, Yajima T, et al. Assessment of cancer cell differentiation in small hepatocellular carcinoma by computed tomography and magnetic resonance imaging. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18: 273–279.
17. Parente DB, Perez RM, Eiras-Araujo A, et al. MR imaging of hypervascular lesions in the cirrhotic liver: A diagnostic dilemma. *Radiographics*. 2012; 32: 767–787.
18. Nasu K, Kuroki Y, Tsukamoto T, et al. Diffusion-weighted imaging of surgically resected hepatocellular carcinoma: imaging characteristics and relationship among signal intensity, apparent diffusion coefficient, and histopathologic grade. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193: 438–444.
19. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 654–62.
20. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411–418.
21. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006; 44: 723–31.
22. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (11): 693–699.
23. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124 (1): 91–96.
24. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology* 2005; 234 (3): 961–967.
25. Foltz G. Image-Guided Percutaneous Ablation of Hepatic Malignancies. *Semin Intervent Radiol* 2014; 31: 180–186.
26. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 (Suppl 1): S75–S87
27. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379 (9822): 1245–55.
28. Orlando A, Leandro G, Olivo M, et al. Radiofrequency thermal ablation vs. percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (2): 514–24.
29. Ahmed M, Brace CL, Lee FT et al. Principles of and advances in percutaneous ablation. *Radiology* 2011; 258 (2): 351–369.
30. Lencioni R, Crocetti L. Radiofrequency Ablation of Liver Cancer. *Techniques in Vascular Interventional Radiology* 2007; 10 (1): 38–46.
31. Rhim H: Complications of radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Abdominal Imaging* 2005; 30: 409–418.
32. Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovascular Interventional Radiology* 2010; 33 (1): 11–7.

33. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243: 321-328.
34. Lu MD, Kuang M, Liang LJ, et al. Surgical resection versus percutaneous thermal ablation for early-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2006; 86: 801-805.
35. Livraghi TI, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology*. 2008; 47 (1): 82-9.
36. McCormack L, Petrowsky H, Clavien PA. Surgical therapy of hepatocellular carcinomas. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 497-503.
37. Paquet KJ, Gad HA, Lazar A. Analysis of factors affecting outcome after hepatectomy of patients with cirrhosis and small hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg* 1998; 164: 513-519.
38. Minagawa M, Ikai I, Matsuyama Y, et al. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the Japanese TNM and AJCC/ UICC TNM systems in a cohort of 13,772 patients in Japan. *Ann Surg* 2007; 245: 909-922.
39. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology* 2012; 262 (3): 1022-1033.
40. Li D, Kang J, Golas BJ, et al. Minimally invasive local therapies for liver cancer. *Cancer Biol Med*. 2014 Dec; 11 (4) :217-36. doi: 10.7497/j.issn.2095-3941.2014.04.001.
41. Ding J, Jing X, Liu J, et al. Complications of thermal ablation of hepatic tumours: comparison of radiofrequency and microwave ablative techniques. *Clin Radiol* 2013; 68: 608-615.
42. Zhang L, Wang N, Shen Q, et al. Therapeutic efficacy of percutaneous radiofrequency ablation versus microwave ablation for hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2013; 8: e76119.
43. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002; 223: 331-337.





# ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER KARACİĞER KANSERLERİ

Dr. Cahit Tanyel

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

## Özet:

*Çocuk çağında primer karaciğer kanserleri sık değildir. Beş yaşından gençlerde en sık hepatoblastom, 15- 17 yaşlarda ise hepatosellüler kanser görülmektedir. Onkolojik ve cerrahi tedaviler ile karaciğer naklindeki gelişmelere bağlı olarak 1970 lerde % 30 olan sağ kalım oranı günümüzde % 90'lara ulaşmıştır. Ancak çocuklardaki hepatosellüler kanser ve safra yolu kanserlerinde tedavi başarısı henüz bu oranlara ulaşmamıştır. Tedavi için çocukluk çağının az görülen bu kanserlerinin, çocuk onkolojisi ile karaciğer cerrahisinde tecrübeli, karaciğer nakli de yapılabilen merkezlere yönlendirilmesi önemlidir. Uluslararası çok merkezli çalışmalar, bu kanserlerde daha başarılı tedavi yöntemlerinin tanımlanmasını sağlayacaktır.*

**Anahtar kelimeler:** hepatoblastom; hepatosellüler kanser; kolanjiyokarsinom.

## Abstract:

*The most common primary liver cancer among children younger than five years of age is hepatoblastoma. On the other hand hepatocellular cancer is the commonest between 15- 17 years of age. Current treatments have resulted in a survival rate of 90 % among children with hepatoblastoma, that has been only 30% during 1970. However the survival rates in children with hepatocellular or biliary tract cancer are much lower. The children with primary liver cancers should be referred to centers experienced in oncological and surgical therapies and liver transplantation for successful outcomes. International multicenter trials are necessary for better treatments.*

**Keywords:** hepatoblastoma; hepatocellular carcinoma; cholangiocarcinoma.

## GİRİŞ

Primer karaciğer kanserleri hepatosellüler veya safra yolu kökenli olabilirler. Seyrek görülüp, çocuklardaki tümörlerin ancak % 0.5- 2 arasında değişen oranlarını oluştururlar. Çocuklarda en sık görülen primer karaciğer kanseri hepatoblastomdur (HB). İkinci sıklıkta hepatosellüler kanser ( HSK) görülmektedir. Kistadenokarsinom, kolanjiyokarsinom gibi safra yolu kökenli kanserler çok daha ender olarak görülürler<sup>(1-3)</sup>.

## HEPATOBLASTOM

Karaciğerdeki malign tümörlerin % 80 ini oluşturur<sup>(1)</sup>. Olguların % 10'dan azı perinatal dönemde tanı-

nır<sup>(4)</sup>. En sık 6 ay ila 4 yaş arasında görülür. Beş yaşından sonra enderdir<sup>(5)</sup>.

Hepatoblastom giderek daha sık görülmektedir. Görülme sıklığındaki bu artışın prematürel ve düşük doğum ağırlığındaki artışlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir<sup>(1,6)</sup>. Prematür veya düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda oksijen tedavisi, fototerapi, parenteral besleme, kan transfüzyonu ve çeşitli ilaçlar gerekebilmektedir. Bu uygulamalar HB riskini arttırmaktadır. Düşük ve çok düşük doğum ağırlıklılarda HB başvurusu daha ileri evreli hastalıkla olmaktadır<sup>(7)</sup>. Hepatoblastomda genetiğin rolü olabilmektedir. Trisomi 18, Beckwith- Wiedeman Sendromu, ailesel adenomatöz polipozis gibi durumlarla

ilişkili HB olgularının varlığı, hepatoblastomun 5, 11 ve 18 inci kromozomlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir<sup>(5)</sup>. Fetal alkol sendromu, radyasyon ve bazı toksinler de HB riskini arttırmaktadır<sup>(1)</sup>.

Hepatoblastomlu hastalar çoğunlukla aile tarafından fark edilen karın kitlesi ile gelirler. Giderek artan karın şişliği ve belirtisiz kitle vardır. İştahsızlık, gelişme geriliği, karın ağrısı ve distansiyon da görülebilir<sup>(6)</sup>. Karaciğer fonksiyonları genellikle normaldir. Sarılık enderdir. Karaciğer fonksiyonları çok geç evrelere kadar bozulmaz<sup>(5)</sup>.

Hepatoblastomlu olguların % 2- 3'ünde ameliyat öncesinde kendiliğinden veya travmatik tümör yırtılması sonucunda akut karın ve hemorajik şok tablosu gelişebilir. Yırtılmada öncelikle pıhtılaşma faktörleri düzeltilip, perkütan embolizasyon veya cerrahi ile kanama kontrol edilmeli, daha sonra geciktirilmiş primer rezeksiyon uygulanmalıdır<sup>(8)</sup>.

Ultrasonografi ile görüntülenmelidir. Kitlenin nereden köken aldığı, yayılımı, solid veya kistik olduğu, soliter veya multifokal olduğu anlaşılır. Damarsal yapılarla ilişkisi görülür. Ameliyat sırasında kitlenin herhangi bir rezidü kalmadan çıkarılmasında da ultrasonografiden yararlanılmaktadır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (CT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRG) önemlidir<sup>(1)</sup>. HB ender olarak lokal abdominal lenf nodlarına metastaz yapar. Hepatoblastomlu çocukların % 20 sinde akciğer metastazı bulunduğundan, akciğerler CT ile araştırılmalıdır<sup>(1,9)</sup>. Metastazlar kemoterapi ve gerekirse metastazektomi ile tedavi edilirler. Tümör rezeksiyonu ile akciğer metastazlarında rezeksiyon genellikle ayrı ayrı seanslarda yapılmaktadır. Ayrı ayrı seanslarda yapıldığında, akciğer metastazları için rezeksiyon zamanı tartışmalıdır. Karaciğer cerrahisinden sonra salınacak büyüme faktörlerinin, tümör hücresi çoğalması ve metastazı arttırabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle akciğer metastazlarının, karaciğer rezeksiyonundan önce çıkarılması önerilmektedir. Tam tersine, büyüme faktörlerinin etkisinin beklenerek, daha önce belirlenemeyen mikrometastazların belirgin hale gelmesinden sonra ameliyat da önerilmektedir<sup>(8)</sup>. Tümör rezeksiyonu ile akciğer metastazlarının ayrı seanslarda yapılması, kemoterapide de kesintilere neden olmaktadır. Uzun kemoterapi süresi, tümörde progresyon riski barındırmaktadır<sup>(10)</sup>. Bu nedenle çocuklardaki yüksek riskli karaciğer tümörleri ile akciğer metastazlarının aynı seansta birlikte çıkarılmaları önerilmiştir<sup>(11)</sup>.

Karaciğer tümörleri tanısı için görüntüleme altında iğne biyopsisi önerilmektedir<sup>(6)</sup>. Yeterli örnek alınmalıdır. Tümörden on örnek, tümör ve karaciğer sınırından iki örnek, normal karaciğerden bir örnek olarak toplam

onüç örnek alınması önerilmektedir<sup>(8)</sup>. İğnenin rezeksiyon sınırları içinde kalacak karaciğerden geçmesine dikkat edilmelidir. Eğer biyopsi uygun şekilde yapılamayacaksa, açık biyopsiden kaçınılmalıdır.

### Hepatoblastomun Histolojik Tipleri

Hepatoblastom, gelişimin çeşitli aşamalarında kalmış öncül hücrelerden gelişen embriyonal bir kanserdir. Sadece bir hücre tipinden oluşması enderdir, Genellikle epitelyal, mezenşimal, andiferansiye ve diğer histolojik bileşenlerden oluşan heterojen tümörlerdir. Günümüze kadar sadece iki histolojik tipin prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunlar iyi diferansiye fetal ve küçük hücreli andiferansiye tiplerdir. Hepatoblastomların % 7'si iyi diferansiye fetal hücrelerden oluşan kanserlerdir. Çok az mitotik aktivite gösterirler. Bu tip kanserlerde sadece cerrahi tedavi sonrası sağ kalım % 100'dür. Küçük hücreli andiferansiye tip olguların % 5'ini oluşturur. Düşük  $\alpha$  FP değerleriyle birliktedir. Kemoterapiye cevap vermez. Fatal seyirlidir<sup>(5)</sup>. Hepatoblastomların % 67'si epitelyal, %21'i epitelyal yapılara ek olarak mezenşimal bileşenlerden meydana gelmiştir (Tablo 1)<sup>(7)</sup>.

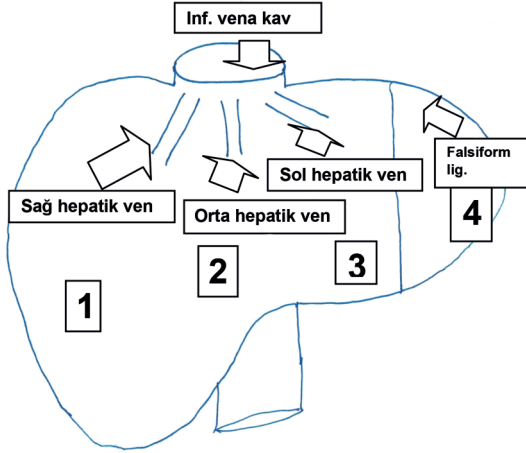
Epitelyal	Karışık
Fetal	Stromal bileşenler
Embriyonal	Teratoid
Makrotrabeküler	
Küçük hücreli undiferansiye	
Kolanjiyoblastik	

Tablo 1. Hepatoblastomda histolojik tipler

### Hepatoblastomda Evreleme

International Childhood Liver Tumours Strategy Group (SIOPEL) karaciğerde tedavi öncesi tümör yaygınlığını değerlendirme sistemini (PRETEXT) geliştirmiştir<sup>(12)</sup>. Bu sisteme göre karaciğer sağda sağ hepatic ven tarafından ön ve arka kısımlar, solda ise orta hepatic ven ve falsiform ligament tarafından medial ve lateral kısımlar olarak toplam dört kısma bölünmektedir. Bu kısımlara sağ arka, sağ ön, sol medial ve sol lateral segmentler denilmektedir (Şekil 1).

Başvurudaki tümör yaygınlığı, komşu kısımlardan kaçının tümörsüz olduğuna göre tanımlanmaktadır (Tablo 2). Evrelendirmede vena kava inferior veya üç hepatic vene ait herhangi bir ven tutulumu V ile, portal ven tutulumu P ile, komşu organlara yayılım E ile, kaudat lob tutulumu C ile, uzak metastaz M ile, multifokal tümör F ile, lenf nodu tutulumu N ile tümör yırtılması ve karın içi kanama R ile, uzak metastaz varlığı M ile gösterilir<sup>(5)</sup>.

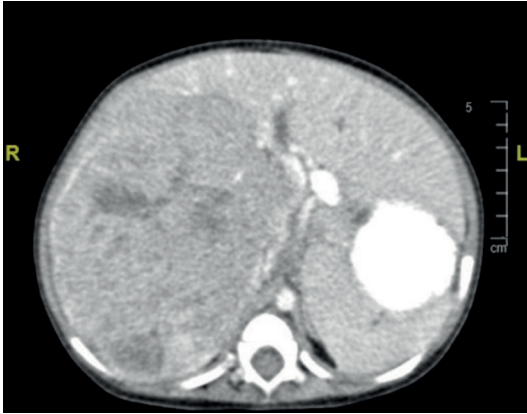


Şekil 1. PRETEXT değerlendirmesinde karaciğer segmentleri (1. Sağ arka, 2. Sağ ön, 3. Sol medial, 4. Sol lateral)

Hepatoblastomlu olgular ilk başvuruda % 3, % 27, % 44 ve % 26 oranlarında PRETEXT I, II, III ve IV olarak değerlendirilmektedirler (Şekil 2, 3)<sup>(13)</sup>.

PRETEXT I	Bir kısımda tümör vardır. Komşu üç kısım tümörsüzdür.
PRETEXT II	Bir veya iki kısımda tümör vardır. Komşu iki kısım tümörsüzdür.
PRETEXT III	İki veya üç kısımda tümör vardır. Bir veya komşu olmayan iki kısım tümörsüzdür.
PRETEXT IV	Kısımların tümünde tümör vardır. Tümörsüz kısım yoktur.

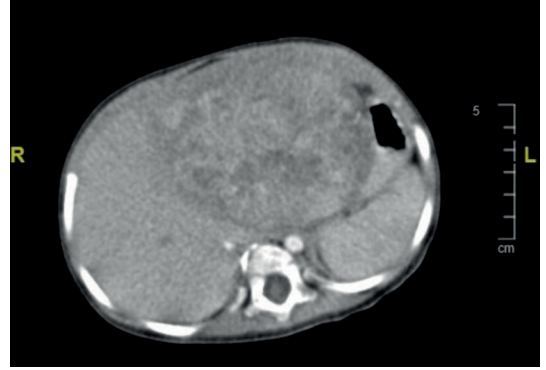
Tablo 2. PRETEXT evreleme sistemi



Şekil 2. Tanı sırasında karaciğer sağ lob tamamı ile sol lob medial segmentini etkileyen PRETEXT III olguda bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

Hepatoblastomda klinik araştırmalar yapan dört ana grup, yani Children's Oncology Group (COG), German Society for Paediatric Oncology and Haematology (GPOH), Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumors (JPLT) ve International Childhood Liver Tumours

Strategy Group (SIOPEL) evrelemeye ortak bir yaklaşım sağlamak amacıyla da içeren Children's Hepatic Tumor International Collaboration (CHIC) inisiyatifi oluşturmuşlardır<sup>(14)</sup>. Bu inisiyatif de PRETEXT sistemini kullanmaktadır. CHIC inisiyatifi, son 25 yılda sekiz çok merkezli hepatoblastom çalışmalarında tedavi edilmiş 1605 hepatoblastomalı olguya ilişkin verileri risk açısından değerlendirmiştir. Dört risk grubu tanımlanmıştır. Bunlar çok düşük, düşük, orta ve yüksek risk gruplarıdır<sup>(15)</sup>.



Şekil 3. Tanı sırasında karaciğer sol lobu tamamı ile sağ lob ön segmentini tutan PRETEXT III hepatoblastom.

### Hepatoblastom Tedavisi

1970 lerde HB için sağ kalma şansı % 35 iken, 1980'lerde cisplatin temelli kemoterapi ile sağ kalım % 70 lere, günümüzde ise standard risk taşıyan hepatoblastomlularda % 90'lara çıkmıştır<sup>(1, 5, 7, 12)</sup>. Metastazlı hastalığı olanlarda sağ kalım şansı % 45- 80 arasında değişmektedir<sup>(5)</sup>. Hepatoblastomda yaşam şansı için tam rezeksiyon şarttır.

Rezeksiyonun ne zaman yapılacağı çalışma gruplarına göre değişmektedir. SIOPEL rezeksiyon öncesi rutin olarak biyopsi ile tanı ve neoadjuvan kemoterapi uygulamaktadır. Ameliyat öncesi kemoterapinin tümörü küçülteceği, çevredeki sağlam karaciğerden ayrımını belirginleştireceği, daha sert ve az kanamalı hale getirerek ameliyatı kolaylaştıracağı iddia edilmektedir. Ayrıca, hemen başlanan kemoterapi akciğer metastazlarının gecikmeden tedavisini ve hatta kaybolmasını sağlayabilmektedir<sup>(1)</sup>. Diğer taraftan COG, GPOH ve JPLT tümörün tam rezeksiyonu mümkün olduğunda, ilk olarak cerrahi tedavi ve sonra adjuvan kemoterapiyi önermektedirler. Bu şekilde kemoterapi gereği dolayısı ile toksite riskinin azalacağını ileri sürmektedirler<sup>(5)</sup>. Başvuruda hastaların üçte biri ila yarısında, önceden kemoterapi verilmeden rezeksiyonun mümkün olabildiği belirtilmektedir. Uygulama ile cerrahi komplikasyonların artmadığı

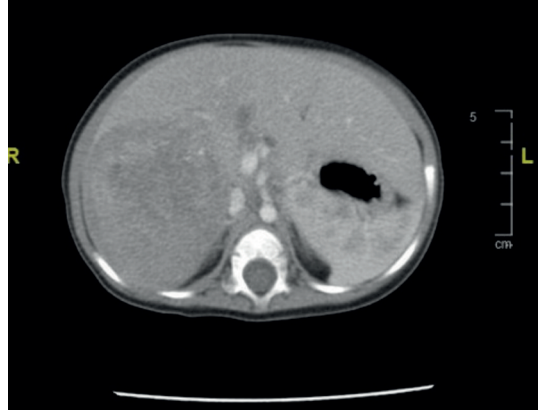
ğı, fakat bu yaklaşımla saf fetal histolojisi olan hepatoblastomalı bir çocuğun kemoterapi almasına hiç gerek kalmayacağı belirtilmektedir. GPOH çalışmalarında, ilk olarak doğrudan rezeksiyon yaklaşımı ile olguların % 30 unda makroskobik veya mikroskobik rezidüel hastalık olmuştur. Neoadjuvan kemoterapi sonrası rezeksiyon ile bu oran % 18 olduğundan, son GPOH çalışmasında ameliyat öncesi neoadjuvan kemoterapi verilmiştir<sup>(1)</sup>. Rezeksiyon mümkün görülmediğinde, biyopsi ve sonrasında neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir.

SIOPEL, standart riskli hepatoblastom için dört kür cisplatin monoterapisi sonrası cerrahi rezeksiyon ve sonrasında iki kür daha cisplatin monoterapisi önermektedir<sup>(16, 17)</sup>. Dört kür kemoterapi sonrasında hasta rezeke edilemez olarak değerlendirilirse, ilave kemoterapi uygulanmaktadır. Ancak iki kür tedavi sonrasında tümörün artık daha fazla küçülmeyeceğini belirterek, kemoterapiye ısrar etmeden karaciğer nakli önerenler bulunmaktadır. Bu şekilde kemoterapiye bağlı iştih kaybı veya kalp yetmezliği komplikasyonlarının da azaltılabileceği vurgulanmaktadır<sup>(18)</sup>. Ayrıca kemoterapinin uzaması, ilaç direnci ve tümörün ilerlemesi risklerini de barındırmaktadır<sup>(10)</sup>.

Metastatik hastalık veya çok düşük  $\alpha$  FP düzeyi olan çok yüksek risk grubunda karboplatin içeren super PLADO uygulanmıştır<sup>(16)</sup>. Her kürde cisplatin ve carboplatin ile doksorubisinin değiştirilerek uygulanması ile daha iyi sonuçlar alınmıştır<sup>(19)</sup>. COG, vinkristin ve irinotekan kombinasyonunun etkinliğini değerlendirmiş, hepatoblastoma karşı önemli bir aktivitesi olduğunu düşünmüştür<sup>(20)</sup>.

Kemoterapi sonrasında tümör hala rezeke edilemez durumda ise, tümörü küçültmek, sistemik toksisiteyi ve karaciğer nakli gereğini azaltmak için girişimsel teknikler uygulanmaktadır<sup>(13)</sup>. Çocuklardaki rezeke edilemeyen hepatoblastomlarda, hepatik arteriyel kemoembolizasyonun (transarteriyel kemoembolizasyon) kitleyi cerrahi rezeksiyonun mümkün olabileceği sınırlara getirmede etkili olduğu bildirilmiştir<sup>(8, 21)</sup>.

Rezeksiyona karar verirken, üç parametre göz önüne alınmalıdır. Bunlar tümörün tamamının çıkarılıp çıkarılamayacağı, hastanın genel durumunun uygunluğu ve kalacak karaciğerin hacim ve fonksiyon olarak yeterli olup olmayacağıdır<sup>(22)</sup>. Tümörün tamamının çıkarılıp çıkarılmayacağına karar vermede, tümörün POSTTEXT evrelendirilme önemlidir<sup>(6)</sup>. POSTTEXT evrelendirme, başvuruda yapılarak PRETEXT olarak isimlendirilen evrelendirmenin neoadjuvan kemoterapi sonrasında yapılmasıdır (Şekil 4, 5).



Şekil 4. Şekil ikide gösterilen hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası karaciğer sağ lobunda sınırlanmış POSTTEXT II tümör.



Şekil 5. Şekil üçte gösterilen hastada neoadjuvan kemoterapi sonrası sol loba sınırlı POSTTEXT II hepatoblastom.

POSTTEXT I tümörde, tümörün yerleşimine göre sağ arka veya sol lateral segmentektomi yapılır. POSTTEXT II tümör, yerleşimine göre orta hepatik vene kadar sağ veya sol hepatektomi ile tedavi edilir. Sağ veya sol hepatektomi yerine sağ veya sol hemihepatektomi tanımlamaları da kullanılmaktadır. POSTTEXT III tümör ise yerleşimine göre genişletilmiş sağ hepatektomi veya genişletilmiş sol hepatektomi ile rezeke edilir. Genişletilmiş sağ hepatektomide falsiform ligamana kadar, genişletilmiş sol hepatektomide sağ hepatik vene kadar olan kısım rezeke edilir. Genişletilmiş hepatektomi ile aynı anlamda olarak trisegmentektomi de denilmektedir. Kısım II veya III te yerleşen tümörler için trisegmentektomi yerine mezohepatektomi de önerilmiştir<sup>(23)</sup>. Damar invazyonu olduğunda tümörün rezeke edilemeyeceğini düşünen veya invazyona uğrayan damarın da çıkarılarak kitlenin rezeksiyonu ve damarın rekonstrüksiyonunu önerenler bulunmaktadır<sup>(24)</sup>. Rezeksiyon sonrasında karaciğer yetmezliği fatal bir komplikasyondur<sup>(25)</sup>. Ameliyat sonrası için gereken en az karaciğer hacmi, hastaya,

hastalığa ve anatomik faktörlere bağlıdır. Sağlıklı karaciğer varlığında rezeksiyon sonrasında karaciğer hacminin % 25'inin kalması gerektiği düşünülmektedir<sup>(26)</sup>. Daha önce kemoterapi almış hastada karaciğerin en az % 40 ı kalmalı, kalan karaciğerin vücut ağırlığına oranı 0.5'den az olmamalıdır<sup>(27)</sup>. Eğer rezeksiyon sonrası kalacak karaciğer hacmi bu miktardan az olursa, önce tümörlü karaciğer segmentlerinin portal venini embolize ederek veya bağlayarak kalacak karaciğer hacmi artırılabilir<sup>(28, 29)</sup>. Karaciğer hacmini en çok arttıran yöntem portal veni bağlayarak, karaciğeri bölüp aşamalı hepatektomi yapmaktır<sup>(28)</sup>. Ancak bu yöntemlerin de kendilerine göre dezavantajları vardır. Bu uygulamalar için çocuklarda yeterli tecrübe yoktur.

### Hepatoblastomda Rezeksiyon

Atipik rezeksiyon, tümör kalması riskini % 38'e yükseltmektedir. Hepatoblastomda mutlaka anatomik rezeksiyon tercih edilmelidir<sup>(8, 30)</sup>. Atipik veya wedge rezeksiyonların multifokal tümörlerde, karaciğer naklinin mümkün olmadığı metastazlı hastalıkta sınırlı uygulama alanları bulunmaktadır.

Ameliyatta portal ven ve hepatik arterler bulunarak, sağ ve sol dalları ayrı ayrı rahat dönülecek şekilde serbestleştirilir. Hepatik venler bulunur. Rezeke edilecek karaciğer kısımlarına göre gereken hepatik ven veya venler hazırlanır. Rezeksiyonu planlanan karaciğere gelen ve giden kan akımları bağlandıktan sonra, oluşan iskemi hattı üzerinden parankim ayrılır.

Ameliyatta rezeksiyon sınırlarının durumunu ve multifokal tümörleri göstermede ultrason yararlıdır<sup>(31)</sup>. Cerrahi sınır tümörsüz olmalıdır. Belirli bir emniyet sınırının olması şart değildir<sup>(8)</sup>.

Ameliyat sırasında hepatoduodenal ligamentten lenf nodu örnekleme yapılmalıdır.

### Cerrahi Komplikasyonlar

Büyük damarlardan kanama hayatı tehdit edebilen önemli bir risktir. Kanama kontrol edilirken, karaciğere portal ve hepatik arteriyel kan akımları ile venöz dönüşü bozmamaya dikkat edilmelidir. Karaciğere kan akımı veya venöz dönüşün bozulması parankim kaybına neden olacaktır<sup>(8)</sup>.

Ameliyatta kalp durması riski vardır. Nedenleri arasında kanama, tümör veya zedelenmiş damardan hava embolisi bulunmaktadır. Neoadjuvan kemoterapide doksorubisin almış hastalar, ameliyattan önce kalp fonksiyonları açısından değerlendirilmiş olmalıdır.

Kalan karaciğer miktarının azlığı, kanlanmasının bozulması, venöz dönüşte tıkanıklık, uzamış sıcak iskemi,

anestezi, safra yolu obstrüksiyonu, viral enfeksiyonu ve ilaçlar gibi nedenlere bağlı olarak karaciğer yetmezliği gelişebilir. Eğer hastanın durumu ameliyat sonrası ilk 1-2 günde düzelmeye eğilimine girmezse, acil karaciğer nakli planlanmalıdır.

Diğer önemli komplikasyon safra kaçağıdır. Uygun drenaj ile düzelmeyen kaçak varsa, hasta distalde safra yollarının obstrüksiyonu açısından değerlendirilmelidir.

### Rezeksiyon Sonrası Takip

Evre I saf fetal histolojide kemoterapi önerilmemektedir. Bunlarda 5 yıllık survival % 100 dür<sup>(1)</sup>. Güncel COG çalışmasında çok düşük risk grubunda da ameliyat sonrası kemoterapi verilmemiştir. Düşük risk grubunda ameliyat sonrası iki kür cisplatin/5FU/vinkristin uygulanmıştır. Üç yıllık sağ kalım % 97 olmuştur. Orta risk grubunda ameliyat öncesi dört, ameliyat sonrası iki kür cisplatin/5FU/vinkristin/doksorubisin verilmesiyle % 94 oranında üç yıllık sağ kalım oranına ulaşılmıştır<sup>(5)</sup>. Yüksek riskli grupta, haftada bir cisplatin ve ayda bir doksorubisin sıkıştırılmış tedavisi ile en iyi sonuç alınmıştır. Üç yıllık sağ kalım % 83 olmuştur. Metastazlı hastalarda aynı tedavi ile % 79 3 yıllık sağ kalım oranına ulaşılmıştır. Ancak olguların yarısında ototoksik, % 79'unda hematotoksik yan etkiler ortaya çıkmıştır. Düşük risk gruplarında kemoterapiyi, yüksek risk gruplarında sağ kalımı artırma amaçlarıyla SIOPEL, GPOH, COG, JPLT ve GALOP (Uruguay, Arjantin, Şili) hep birlikte çalışarak Paediatric Hepatic International Tumor Trial (PHITT) oluşturma çabasını yürütmektedirler<sup>(5, 15)</sup>.

### Tekrarlayan Hepatoblastom

Rezeksiyon sonrasında HB % 12 oranında tekrarlayabilmektedir<sup>(32)</sup>.

Tekrarlayan HB tedavisi tartışmalıdır. Tedavide ultrason rehberliğinde radyofrekans veya etanol enjeksiyonu ile perkütan ablasyonu gibi girişimsel yöntemlerle başarılı sonuçlar bildirilmiştir<sup>(33)</sup>. Hastaya kemoterapi ve tekrar tümör rezeksiyonu yapılabilir<sup>(8)</sup>. Sonuçları primer karaciğer nakli kadar başarılı olmasa da son çare olarak karaciğer nakli de düşünülmelidir.

### Karaciğer Nakli

Hepatoblastomlu olgulardan % 10-20'sinin tedavilerinde karaciğer nakli gerekebilmektedir<sup>(34)</sup>. Çocuklarda primer kanser nedeniyle yapılan karaciğer nakilleri ile diğer nedenlerle yapılan karaciğer nakillerindeki başarı oranları benzerdir<sup>(35)</sup>. Eğer kemoterapiye iyi cevap aldıktan sonra primer olarak karaciğer nakli yapılırsa 5 yıllık sağ kalım % 100, kemoterapiye kötü cevap alındıktan sonra primer karaciğer nakli yapılırsa 5 yıllık sağ

kalımın % 60 olduğu rapor edilmiştir. Diğer taraftan bu seride başarısız rezeksiyon girişimi sonrasında karaciğer nakli yapıldığında, 5 yıllık sağ kalım % 50 olmuştur<sup>(16)</sup>. SIOPEL raporuna göre primer karaciğer nakli sonrası 10 yıllık sağ kalım % 85.7 iken, başarısız rezeksiyon girişimi sonrasında karaciğer nakli yapıldığında bu oran % 40 olmaktadır<sup>(35)</sup>.

Hepatoblastomda metastaz yoksa rezidü tümör ile sonuçlanacak rezeksiyon zorlamalarından kaçınılmalıdır. Multifokal tümörü olanlarda, daha yaşlılarda, yüksek PRETEXT değerlerinde, ana damarlar tutulduğunda,  $\alpha$  FP değerleri 100 ün altında olduğunda, kalacak karaciğer miktarı toplam miktarın % 25'inden az olursa primer karaciğer nakli düşünülmelidir<sup>(36,37)</sup>.

### HEPATOSELLÜLER KANSER

Çocuklarda HSK görülme sıklığı yaşlara göre değişmektedir. Ortalama olarak hepatoblastomun yarısı sıklığında görülmektedir<sup>(1)</sup>. Altı yaşın altında enderdir<sup>(4)</sup>. Görülme sıklığı yaşla artmaktadır. Hepatosellüler karsinom 15- 19 yaş arasındakilerde görülen primer karaciğer kanserlerinin % 87'sini oluşturur<sup>(38)</sup>. Diğer taraftan tüm hepatosellüler kanserlerin ancak % 0.5 ila % 1'i 20 yaşın altındadır<sup>(2)</sup>. Çok ender görüldüğünden, tecrübe azdır. Çok uluslu çalışmalar planlamak bile kolay değildir<sup>(39)</sup>.

HSK erişkinde % 70 ila % 90 oranlarında altta yatan karaciğer hastalığı ve sirozla ilişkilidir<sup>(2)</sup>. Erişkinlerden farklı olarak, çocuk ve adolesanlarda herhangi bir etyolojik faktör gösterilemeyebilir. Çocukluk çağı hepatosellüler kanserleri başlıca iki ayrı kategoride görülmektedir. Birinci kategori önceki karaciğer hastalığı olmadan, normal karaciğerde sporadik olarak görülen kanserlerdir. Çocukluk çağıının bu kanserleri erişkinde sirotik karaciğerlerde gelişen kanserlerden biyolojik olarak farklıdır<sup>(5)</sup>. Sporadik kanserlerde histoloji değişkendir. Histolojik olarak hem HB hem de HSK özelliklerinin her ikisini de gösteren, spesifiye edilemeyen hepatosellüler tümör de denen transizyonel tip tümörler, konvansiyonel hepatosellüler kanser ve fibrolameller hepatosellüler kanser olabilmektedir. Transizyonel tip tümör veya HSK özellikli hepatoblastoma, başka türlü sınıflandırılmayan hepatosellüler tümör de denmektedir<sup>(5)</sup>. Fibrolamellar hepatosellüler kanser adolesan kızlarda daha siktir. Genellikle sol lobu tutan tek kitle şeklindedir. Olguların % 50'sinde lokal lenf nodu metastazı vardır. İkinci kategoride doğumsal veya kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen tümörler bulunmaktadır<sup>(5)</sup>. Çocukların ancak % 30 unda siroz veya altta yatan kronik karaciğer hastalığı vardır<sup>(2)</sup>. Tirozinemide çocukluk çağı veya erken adolesan döneminde yüksek olan HSK riski,

nitisinone ve diyet tedavisinin gelişmesiyle günümüzde çok azalmıştır<sup>(2)</sup>. Hepatosellüler kanser hemokromatozis, Fanconi anemisi, ataksi telenjiyektazi, alfa I anti tripsin yetmezliği, tip I, tip III ve tip IV glikojen depo hastalıkları gibi metabolik bozukluklarla, kronik kolestazla (ilerleyici ailesel intrahepatik kolestaz tip 2), biliyer atrezi veya Wilson hastalığı ile ilişkili olabilmektedir. Hepatit B ve C prevalanslarının yüksek olduğu bölgelerde de hepatosellüler kanser daha siktir<sup>(1, 40)</sup>. Taiwan ve Hong Kong'da hepatosellüler karsinomlu çocukların % 100 ve % 64 ünün kronik hepatit B virüs taşıyıcısı oldukları belirtilmiştir. Aşılama ile hepatosellüler kanser sıklığının azalması beklenmektedir<sup>(39)</sup>.

En sık başvuru nedenleri karında kitle ve ağrıdır. İlerlemiş hastalıkta sarılık ve kaşeksi olabilir. Hastalar altta yatan etyolojik faktör ile portal hipertansiyon açılarından araştırılmalıdır<sup>(2)</sup>.

Hastalarda risk faktörlerinin olup olmadığı araştırılmalıdır. Hepatit B ve C için serolojik incelemeler, plazma ve idrarda aminoasid düzeyleri, tirozinemi için idrarda süksinil aseton tayini, alfa-1 antripsin tayini yapılmalıdır. İlerleyici ailesel intrahepatik kolestaz tip 2 ve Alagille Sendromu araştırılmalıdır<sup>(2)</sup>.

Hepatosellüler karsinomlu hastaların % 50 ila % 70'inde  $\alpha$  FP düzeyleri artmıştır. Daha büyük kiteli ve metastazlı hastalarda,  $\alpha$  FP değerleri daha yüksektir. Bu düzeyler prognozu öngörmeye de önemlidir. Tedavi sonrasında normale dönen  $\alpha$  FP düzeyleri remisyonu gösterirken, sürekli yüksek değerler kalan veya tekrarlayan tümör lehinedir. Fibrolameller tip hepatosellüler karsinomda  $\alpha$  FP değerleri genellikle normal sınırlardadır. Fakat vitamin B12 bağlayıcı proteinleri, özellikle transkobalamin I düzeyleri yükselir<sup>(2)</sup>.

Tümörün yerleşimi ve özelliklerini değerlendirmek, metastaz varlığını araştırmak, rezeksiyonun uygunluğuna karar vermek için radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Öncelikle ultrasonografi yapılmalıdır. Büyük, heterojen, genellikle hiperekoik ve damarlı kitle görülür. Çocuklarda tecrübe olmamasına karşın, erişkin hastalarda ultrasonografik kontrast maddelerin yararlı olduğu bildirilmektedir. İntravenöz kontrast madde sonrası elde olunan trifazik bilgisayarlı tomografide arteriyel fazda hipervasküler, portal venöz fazda izodens veya hipodens görünümler saptanır. Özellikle siroz varlığında, küçük tümörlerin gösterilmesi zordur. MRG siroz zeminindeki küçük tümörleri göstermede daha değerlidir<sup>(5)</sup>. Ayrıca tümörü tanımlama, çevreye infiltrasyonu gösterme, tutulan segmenti tanımlama damar anatomisini gösterme konularında üstündür. PET sintigrafisi ile bazı küçük metastazlar veya rekürrensler tanınabilmektedir.

Doğrudan rezeksiyon planlanmıyorsa, tanı için biyopsi yapılmalıdır. Çocuklardaki HSK evlendirmesinde de PRETEXT sistemi kullanılmaktadır<sup>(2)</sup>. Teşhis edildiğinde genellikle yaygın hastalık vardır. Akciğer metastazı olma riski yüksektir<sup>(1)</sup>.

Tedavi için tam cerrahi rezeksiyon şarttır. Ancak başvuruda hepatosellüler karsinomlu çocukların sadece % 20'den azı rezeksiyon için uygundur<sup>(39)</sup>.

Metastazsız PRETEXT I ve II tümörde herhangi bir biyopsi yapılmadan primer rezeksiyon yapılmalıdır<sup>(2)</sup>. Metastaz yoksa gerekirse karaciğer nakli düşünülerek, tümörün çıkarılmasına çalışılmalıdır<sup>(5)</sup>.

Tam rezeksiyon için ultrasonografi rehberliği yardımcı olabilmektedir. Rezeksiyonda amaç bir santimlik temiz cerrahi sınır sağlamaktır. Rezeksiyon sonrası mililitre olarak kalan karaciğer hacminin kilogram olarak vücut ağırlığına bölünmesiyle elde edilecek oran 0.6 ml/kg değerinden fazla olmalıdır<sup>(2)</sup>. Bölgesel lenf nodlarının da çıkarılmalarının sağ kalımı olumlu etkilediği rapor edilmiştir<sup>(41)</sup>. Tam rezeke edilen hepatosellüler kanserde adjuvan kemoterapi verilmektedir<sup>(39)</sup>.

Tümörü küçültme ve rezeksiyon için uygun hale getirebilme amacıyla değişik kemoterapi kombinasyonları uygulanmıştır. Ancak bu yaklaşımlar belirgin bir yarar sağlamamıştır. GPOH HB99 çalışmasına göre inoperabl veya metastazlı hepatosellüler karsinomda 3 yıllık sağ kalım % 20 iken, tam cerrahi rezeksiyon ve sonrasında iki kür karboplatin ve etoposid uygulandığında 3 yıllık sağ kalım % 89 olmuştur. Ameliyat öncesi, iki kür karboplatin ve etoposid sonrasında iki kür yüksek doz karboplatin ve yüksek doz etoposid ile olog kök hücre transplantasyonu cerrahi tedavi ve sağ kalım şanslarını arttırmamıştır. Kuzey Amerika hepatoblastoma çalışması ve SIOPEL 1 ve SIOPEL 2 çalışmalarında da benzer sonuçlar alınmıştır. Tam rezeke edilemeyecek tümörü veya metastazlı olan hepatosellüler karsinomlu çocuklarda uygulanan değişik yaklaşımlara rağmen, tam rezeksiyon ve buna bağlı olarak artmış sağ kalım oranlarına ulaşamamıştır<sup>(39)</sup>.

İlerlemiş hepatosellüler karsinomu olan erişkinlerde sorafenib uygulanması standard tedavi halini almıştır<sup>(2, 39)</sup>. Çocuklarda cisplatin ve doxorubicin kombinasyonuna sorafenib eklenmesi ile daha iyi sonuçlar alınmıştır. Ancak bu konuda yeterli tecrübe yoktur.

Çocukluk çağı hepatosellüler kanserlerinde üzerinde fikir birliğine varılmamış konular çoktur. Tam rezeke edilebilen tümörle gelen çocuğa rezeksiyondan sonra sadece gözlem veya adjuvan kemoterapi uygulanması tartışmalıdır. Eğer adjuvan kemoterapi uygulanacaksa, sorafenib veya cisplatin ile doxorubicin kombinasyonu ve

ya sorafenib ile birlikte cisplatin ve doxorubicin kombinasyonlarından hangisinin kaç kür olarak uygulanacağı da belirsizdir.

Rezeke edilemeyecek tümör ve veya metastazlı hastalık ile başvuran çocuklarda cisplatin ile doxorubicin kombinasyonu standard tedavi olmuştur. Ancak erişkinlerde sorafenibe gemcitabin ve oksaliplatin kombinasyonu eklenmesi ile daha iyi cevaplar elde edilmiştir. Bu konuda çocuklarda yeterli tecrübe yoktur. Vasküler bir tümör olduğundan, yeni tedavi stratejilerinde antianjiyogenik yaklaşımların yer alması düşünülmektedir. Hepatosellüler karsinom immünojenik bir tümördür. T hücre çoğalması ve immünojenik hücre ölümü hedeflerine yönelik tedaviler eklenebilecektir. Tartışılan diğer bir konu, hepatosellüler kanserli çocuklarda karaciğer nakli için Milan kriterlerine uyumun gerekliliğidir. 1996'da Mazaffero erişkin hastalar için Milan kriterlerini geliştirmiştir. Buna göre damar invazyonu veya karaciğer dışı tümörü olmayan, çapı beş santimetreden küçük bir tümör veya çapı üç santimetreden küçük üç tümör varsa hastaya karaciğer nakli yapılabilir. Daha sonra University of California San Francisco kriterleri ile bu şartlar biraz daha genişletilmiştir. Milan kriterleri uygulandığında erişkinlerde HCC için karaciğer naklinde tümörsüz survival % 30'dan % 75'e çıkmaktadır<sup>(1)</sup>. Diğer taraftan çocuklarda karaciğerde siroz sık olmadığından ve tümör çapı genellikle daha fazla olduğundan, bu kriterlere uyum önerilmemektedir<sup>(42)</sup>. Karaciğer dışı tümör veya belirgin damar tutulumu yoksa, tümör büyüklüğü ve sayısı dikkate alınmadan, karaciğer nakli yapılması önerilmektedir<sup>(39)</sup>. Hepatosellüler kanserli olguların %75'inde rezeksiyon, % 25 inde karaciğer nakli yapılmıştır<sup>(34)</sup>. Karaciğer nakli yapılan olgularda damar tutulumu ve uyu kitleler daha sıktır. Buna rağmen hepatosellüler kanserde beş yıllık sağ kalım rezeksiyondan sonra %53.4 olurken, karaciğer naklinden sonra % 85.3 olmuştur<sup>(34)</sup>. Diğer taraftan hepatoblastomda beş yıllık sağ kalım rezeksiyondan sonra % 85.6 olurken, karaciğer naklinden sonra % 86.5 olmuştur. Bu nedenle hepatosellüler kanserde karaciğer nakli çok daha yaygın uygulanmalıdır<sup>(34, 43)</sup>.

Rezeke edilemez tümörü rezeke edilebilir hale getirmek ve karaciğer nakli için zaman kazanmak üzere transfemoral hepatik arter kemoembolizasyonu, radyofrekans ablasyon ve perkütan etanol enjeksiyonu uygulanabilmektedir. Ancak çocuklarda tecrübe azdır<sup>(2)</sup>.

### **Çocukluk Çağının Safra Yolu Epitelinden Gelişen Primer Karaciğer Kanseri**

Çocuklarda safra yolu epitelinden gelişen kistadenokanser ve kolanjiyokanser çok ender görülürler. Bu der-

lemenin yazarı, yaklaşık 40 yıllık faal cerrahi hayatında bu kanserlerden görmemiştir.

Ortalama görülme yaşı 45 olan biliyer kistadenomdan biliyer kistadenokanser gelişme riski % 20'dir. Bu nedenle kistadenom cerrahi sınırları kistsiz olacak şekilde rezeke edilmeli, rezeksiyon mümkün olmadığında karaciğer nakli düşünülmelidir. Erişkinlerde kistadenokanser tam rezeke edildiğinde beş yıllık sağ kalım % 65-70, kısmen rezeke edildiğinde % 36 olmaktadır<sup>(44)</sup>. Çocukluk çağına ait tecrübe yoktur.

Çocuklarda HIV, biliyer atrezi, radyoterapi, koledok kisti, doğumsal safra yolu dilatasyonu, CD 40 yetersizliği ve primer sklerozan kolanjit gibi risk faktörleri ile ilişkili kolanjiyokanser olguları bildirilmiştir. Çocuklarda tanı konulduğunda akciğer metastazı sıktır. Akciğer metastazı varsa seyir fataldır<sup>(45)</sup>.

Biliyer atrezide artmış IL- 33 seviyelerinin karsinogenezle ilişkili olabileceği, bu nedenle tedavide potansiyel hedef olabileceği değerlendirilmektedir<sup>(46)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Meyers RL, Aronson DC, Zimmermann A. Malignant liver tumors, in Coran AG, Adzick NS, Caldame AA, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger LC (Eds), *Pediatric Surgery, 7 th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, pp: 463- 482*
2. Kelly D, Sharif K, Brown RM, Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis* 2015; 19: 433- 447
3. Tanyel FC. Karaciğer tümörleri. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016; 30 (Ek 5): 441- 451
4. Isaacs H jr. Fetal and neonatal hepatic tumors. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1797- 1803
5. Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25: 265-275
6. Czauderna P, Lopez-Terrada D, Hiyama E, Häberle B, Malogolowkin MH, Meyers RL. Hepatoblastoma state of the art: pathology, genetics, risk stratification, and chemotherapy. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26: 19- 28
7. Fernandez- Pineda I, Cabello- Laureano R. Differential diagnosis and management of liver tumors in infants. *World J Hepatol* 2014; 27: 486- 495
8. Meyers RL, Czauderna P, Otte JB. Surgical treatment of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59: 800- 808
9. O'Neill AF, Towbin AJ, Krailo MD, Xia C, Gao Y, McCarville MB, Meyers RL, McGahren ED, Tiao GM, Dunn SP, Langham MR Jr, Weldon CB, Finegold MJ, Ranganathan S, Furman WL, Malogolowkin M, Rodriguez-Galindo C, Katzenstein HM. Characterization of Pulmonary Metastases in Children With Hepatoblastoma Treated on Children's Oncology Group Protocol AHEP0731 (The Treatment of Children With All Stages of Hepatoblastoma): A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2017 Sep 11: JCO2017735654. doi: 10.1200/JCO.2017.73.5654. [Epub ahead of print]
10. Weil BR, Shamberger RC. Commentary on "simultaneous resection of high risk liver tumors and pulmonary metastases in children" *Ann Surg* 2015; 262: e4
11. Urla C, Seitz G, Tsiflikas I, Handgretinger R, Fidler F, Neunhoffer F, Warmann SW, Fuchs J. Simultaneous resection of high- risk liver tumors and pulmonary metastases in children. *Ann Surg* 2015; 262: e1- e3
12. Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, Dicks-Mireaux C, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Pretreatment prognostic factors for children with hepatoblastoma -- results from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Study SIOPEL 1. *Eur J Cancer* 2000; 36: 1418- 1425

## Gelecekte Beklenenler

Hepatoblastom ve hepatosellüler karsinomda etkinliği fazla, yan etkileri az kemoterapilerin gelişecektir.

Hastaların değerlendirilmesi ve rezeksiyon planlanmasında bilgisayar önem kazanacaktır<sup>(47)</sup>.

Erişkin hastalarda karaciğer rezeksiyonunda laparoskopik ve robotik hepatektomi uygulamaları giderek yaygınlaşmaktadır<sup>(48,49)</sup>. Çocukluk çağında karaciğer tümörleri sık değildir. Laparoskopik hepatektomi öğrenme eğrisinde ortalama 60 olgu yapılması önerilmektedir. Dolayısı ile bir çocuk cerrahının laparoskopik veya robotik hepatektomide tecrübe kazanması zor görünmektedir. Ancak bu teknikler çocuk hastalarda da giderek yaygınlık kazanacaktır.

Çocukluk çağına primer karaciğer kanserlerinde karaciğer nakli daha yaygın olarak kullanılacaktır.



13. Trobaugh- Lotrario AD, Meyers RL, O'Neill AF, Feusner JH. Unresectable hepatoblastoma: current perspectives. *Hepat Med* 2017; 9: 1-6
14. Czauderna P, Haerberle B, Hiyama E, Rangaswami A, Krailo M, Maibach R, Rinaldi E, Feng Y, Aronson D, Malogolowkin M, Yoshimura K, Leuschner I, Lopez-Terrada D, Hishiki T, Perilongo G, von Schweinitz D, Schmid I, Watanabe K, Derosa M, Meyers R. The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* 2016; 52: 92- 101
15. Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, Häberle B, Krailo M, Rangaswami A, Aronson DC, Malogolowkin MH, Perilongo G, von Schweinitz D, Ansari M, Lopez-Terrada D, Tanaka Y, Alaggio R, Leuschner I, Hishiki T, Schmid I, Watanabe K, Yoshimura K, Feng Y, Rinaldi E, Saraceno D, Derosa M, Czauderna P. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Children's Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 122- 131
16. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2014; 19: 201-207
17. Perilongo G, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Morland B, de Camargo B, Zsiros J, Roebuck D, Zimmermann A, Aronson D, Childs M, Widing E, Laithier V, Plaschkes J, Pritchard J, Scopinaro M, MacKinlay G, Czauderna P. Cisplatin versus cisplatin plus doxorubicin for standard-risk hepatoblastoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 1662- 1670
18. Venkatramani R, Stein JE, Sapra A, Genyk Y, Jhaveri V, Malogolowkin M, Mascarenhas L. Effect of neoadjuvant chemotherapy on resectability of stage III and IV hepatoblastoma. *Br J Surg* 2015; 102: 108- 113
19. Zsiros J, Maibach R, Shafford E, Brugieres L, Brock P, Czauderna P, Roebuck D, Childs M, Zimmermann A, Laithier V, Otte JB, de Camargo B, MacKinlay G, Scopinaro M, Aronson D, Plaschkes J, Perilongo G. Successful treatment of childhood high-risk hepatoblastoma with dose-intensive multiagent chemotherapy and surgery: final results of the SIOPEL-3HR study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 2584- 2590
20. Katzenstein HM, Furman WL, Malogolowkin MH, Krailo MD, McCarville MB, Towbin AJ, Tiao GM, Finegold MJ, Ranganathan S, Dunn SP, Langham MR, McGahren ED, Rodriguez- Galindo C, Meyers RL. Upfront window vincristine/irinotecan treatment of high risk hepatoblastoma: a report from the children's oncology group AHEP0731 study committee. *Cancer* 2017; 123: 2360- 2367
21. Hirakawa M, Nishie A, Asayama Y, Fujita N, Ishigami K, Tajiri T, Taguchi T, Honda H. Efficacy of preoperative transcatheter arterial chemoembolization combined with systemic chemotherapy for treatment of unresectable hepatoblastoma in children. *Jpn J Radiol* 2014; 32: 529- 536
22. Ethun CG, Maithel SK. Determination of Resectability. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 163-181.
23. Amesty MV, Chocarro G, Vilanova Sánchez A, Nuñez Cerezo V, de la Torre CA, Encinas JL, Gamez Arance M, Hernández F, Lopez Santamaria M. Mesohepatectomy for Centrally Located Tumors in Children. *Eur J Pediatr Surg* 2016; 26: 128- 132
24. Breumen J, Hemming A. Vascular reconstruction in Hepatic malignancy. *Surg Clin North Am* 2016; 96: 283- 298
25. Mullin EJ, Metcalfe MS, Maddern GJ. How much liver resection is too much? *Am J Surg* 2005; 190: 87- 97
26. Shoup M, Gonen M, D'Angelica M, et al. Volumetric analysis predicts hepatic dysfunction in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg* 2003; 7: 325- 330
27. Wiederkehr JC, Avilla SG, Mattos E, Coelho IM, Ledesma JA, Coceição AF, Wiederkehr HA, Wiederkehr BA. Associating liver partition with portal vein ligation and staged hepatectomy (ALPPS) for the treatment of liver tumors in children. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 1227- 1231
28. Pandanaboyana S, Bell R, Hidalgo E, Toogood G, Prasad KR, Bartlett A, Lodge JP. A systematic review and meta-analysis of portal vein ligation versus portal vein embolization for elective liver resection. *Surgery* 2015; 157: 690- 698
29. Thirunavukarasu P, Aloia TA. Preoperative assessment and optimization of the future liver remnant. *Surg Clin North Am.* 2016; 96: 197-205
30. Hiyama E, Hishiki T, Watanabe K, Ida K, Yano M, Oue T, Iehara T, Hoshino K, Koh K, Tanaka Y, Kurihara S, Ueda Y, Onitake Y. Mortality and morbidity in primarily resected hepatoblastomas in Ja-

- pan: Experience of the JPLT (Japanese Study Group for Pediatric Liver Tumor) trials. *J Pediatr Surg* 2015; 50: 2098- 2101
31. Felsted AE, Shi Y, Masand PM, Nuchtern JG, Goss JA, Vasudevan SA. Intraoperative ultrasound for liver tumor resection in children. *J Surg Res.* 2015; 198: 418- 423
  32. Semeraro M, Branchereau S, Maibach R, Zsiros J, Casanova M, Brock P, Domerg C, Aronson DC, Zimmermann A, Laitthier V, Childs M, Roebuck D, Perilongo G, Czauderna P, Brugieres L. Relapses in hepatoblastoma patients: clinical characteristics and outcome--experience of the International Childhood Liver Tumour Strategy Group (SIOPEL). *Eur J Cancer.* 2013; 49: 915- 922
  33. Liu B, Zhou L, Huang G, Zhong Z, Jiang C, Shan Q, Xu M, Kuang M, Xie X. First experience of ultrasound-guided percutaneous ablation for recurrent hepatoblastoma after liver resection in children. *Sci Rep.* 2015; 18: 16805
  34. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Surgical treatment of primary liver tumors in children: outcomes analysis of resection and transplantation in the SEER database. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 744- 750
  35. Khan AS, Brecklin B, Vachharajani N, Subramanian V, Nadler M, Stoll J, Turmelle Y, Lowell JA, Chapman WC, Doyle M. Liver transplantation for malignant primary hepatic tumors. *J Am Coll Surg* 2017; 225: 103- 113
  36. Czauderna P, Otte JB, Aronson DC, Gauthier F, Mackinlay G, Roebuck D, Plaschkes J, Perilongo G. Guidelines for surgical treatment of hepatoblastoma in the modern era- recommendations from the childhood liver tumour strategy group of the International Society of Pediatric Oncology (SIOPEL). *Eur J Cancer* 2005; 41: 1031- 1036
  37. D'Antiga L, Vallortigara F, Cillo U, Talenti E, Ruge M, Zancan L, Dall'igna P, De Salvo GL, Perilongo G. Features predicting unresectability in hepatoblastoma. *Cancer* 2007; 110: 1050- 1057
  38. Pham TA, Gallo AM, Concepcion W, Esquivel CO, Bonham CA. Effect of liver transplant on long-term disease-free survival in children with hepatoblastoma and hepatocellular cancer. *JAMA Surg* 2015; 150: 1150- 1158
  39. Schmid I, von Schweinitz D. Pediatric hepatocellular carcinoma: challenges and solutions. *J Hepatocell Carcinoma.* 2017; 4: 15-21
  40. Schady DA, Roy A, Finegold MJ. Liver tumors in children with metabolic disorders. *Transl Pediatr* 2015; 4: 290- 303
  41. McAteer JP, Goldin AB, Healey PJ, Gow KW. Hepatocellular carcinoma in children: epidemiology and the impact of regional lymphadectomy on surgical outcomes. *J Pediatr Surg* 2013; 48: 2194- 2201
  42. de Ville de Goyet J, Meyers RL, Tiao GM, Morland B. Beyond the Milan criteria for liver transplantation in children with hepatic tumors. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 456- 462
  43. Otte JB, Meyers RL, Goyet JV. Transplantation for liver tumors in children: time to (re)set the guidelines? *Pediatr Transplant* 2013; 17: 710- 712
  44. Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, Anders R, AdamS RB, Bauer TW, Pawlik TM. Cystic neoplasms of the liver: biliary cystadenoma and cystadenocarcinoma. *J Am Coll Surg* 2014; 218: 119- 128
  45. Liu R, Cox K, Guthery SL, Book L, Witt B, Chadwick B, Adler DG. Cholangiocarcinoma and high-grade dysplasia in young patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Csi* 2014; 59: 2320- 2324
  46. Li J, Razumilava N, Gores GJ, Walters S, Mizuochi T, Mourya R, Bessho K, Wang YH, Glaser SH, Shivakumar P, Bezerra JA. Biliary repair and carcinogenesis are mediated by IL- 33- dependent cholangiocyte proliferation. *J Clin Invest* 2017; 124: 3241- 3251
  47. Warmann SW, Schenk A, Schaefer JF, Ebinger M, Blumenstock G, Tsiflikas I, Fuchs J. Computer assisted surgery planning in children with complex liver tumors identifies variability of the classical Couinaud classification. *J Pediatr Surg* 2011; 51: 1801- 1806
  48. Cheek SM, Sucandy I, Tsung A, Marsh JW, Geller DA. Evidence supporting laparoscopic major hepatectomy *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2016; 23: 257- 259.
  49. Nota CL, Rinkes IH, Molenaar IQ, van Santvoort HC, Fong Y, Hagendoorn J. Robot-assisted laparoscopic liver resection: a systematic review and pooled analysis of minor and major hepatectomies. *HPB (Oxford)* 2016;18: 113- 120



## PRİMER KARACİĞER KANSERLERİNDE TANI VE KLİNİK

Dr. Yasemin H. Balaban, Dr. Halis Şimşek

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı

### Özet:

*Karaciğerdeki kitleler genellikle asemptomatik kişilerin abdominal görüntülemeleri sırasında saptanır. Tanı ve tedavi yaklaşımının temelini malign kitlelerin saptanması ve tiplendirilmesi oluşturur. Hepatoselüler karsinoma, kolanjiyoselülerkarsinoma ve metastatik lezyonların ayırıcı tanısı -özellikli durumlar dışında- biyopsi ile değil görüntüleme yöntemleri ile yapılmalıdır. Görülme sıklıkları giderek artan primer karaciğer tümörlerinin erken tanısı, doğru evrelendirilmesi ve hasta için en uygun tedavi modalitesinin seçilebilmesi için farkındalık, taramanın doğru yapılması ve hastanın multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir.*

### Abstract:

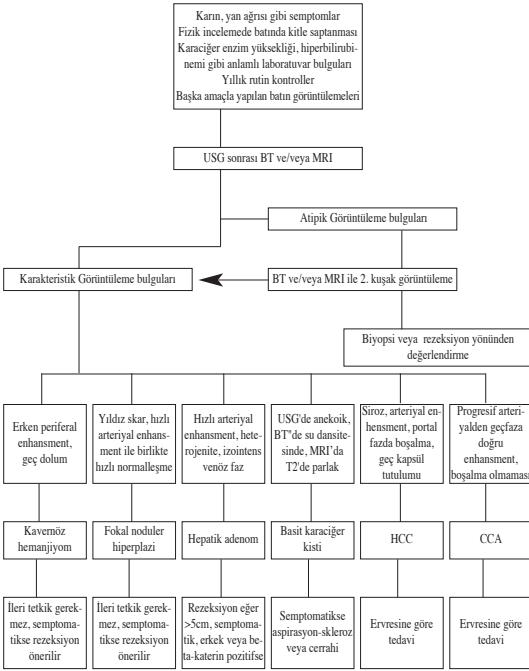
*Liver lesions are usually detected incidentally during abdominal imaging of asymptomatic patients. The main issue for the diagnosis and treatment is to detect malignancy and differentiate the type of lesion. Except for special situations, the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma and hepatic metastases must be done by imaging techniques rather than biopsy. The awareness, surveillance and multidisciplinary team are essential for early diagnosis, accurate staging, and precise treatment decision of primary liver tumors which have increasing frequency.*

Karaciğerdeki kitleler genellikle semptom oluşturmaz ve çeşitli amaçlarla yapılan batin görüntülemeleri sırasında tesadüfen saptanırlar. Bu kitleler 3 grupta incelenebilir;

- Benign ve takip gerektirmeyenler: Kavernoöz hemanjyom, fokal noduler hiperplazi, basit kist, yağlanmadan korunmuş alanlar,
- Benign ancak takip ve tedavi gerektirenler: Hepatik adenom, biliyer kistadenom, pyojenik veya amibik karaciğer apseleri, ekinokok kistleri, granülatöz inflamasyon, inflamatuvar psödötümör,
- Malign lezyonlar: Hepatoselüler karsinom (HCC), kolanjiyoselüler karsinom (CCA), metastatik lezyonlar, bilayer kist adenokarsinom, lenfoma, anjiyosarkoma.

Hepatobiliyer maligniteler, kansere bağlı küresel tüm ölümlerin %13'ünden sorumludur<sup>(1)</sup>. Hastaların fizik

muayine ve laboratuvar bulguları çoğunlukla özellik göstermez, ve tanı görüntüleme yöntemleri ile konur. Ultrasonografi (USG) altta yatan sirozun saptanması ve kolay ulaşılabilir olması nedeniyle öncelikle tercih edilmelidir. USG ile malignite dışlanamazsa tomografi (BT) -tercihen 4 fazlı- ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) -tercihen difüzyon- kullanılmalıdır. Kesin tanı konulamaz ise lezyonun periyodik olarak takip edilmesi veya malignite şüphesi yüksek ise biyopsi ya da rezeksiyon yapılması kararı multi-disipliner bir ekip (hepatolog, genel cerrah, onkolog ve radyologu içeren) tarafından alınmalıdır<sup>(2)</sup>. Karaciğer kitlelerine genel yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Karaciğer kitlelerine genel yaklaşım.

### Hepatoselüler Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2012 yılı verilerine göre karaciğer tümörlerinin %70-85'ini HCC oluşturur. HCC tüm dünyadaki kanserler arasında sıklık yönünden 5. ve mortalite yönünden 2. sıradadır. HCC sıklığı Doğu, Güney-Doğu Asya ve Afrika'nın subsahara bölgesinde yüksek iken Orta-Güney, Batı Asya ve Kuzey, Doğu Avrupa'da düşüktür. Tüm HCC hastalarının yarısı Çin'dedir. Türkiye'de HCC insidansı ve mortalitesi 4-6:100 000 ile orta endemik bir ülkedir. HCC, erkeklerde kadınlara göre 2 kat fazladır<sup>(3)</sup>. Hastaların %5-95'inde siroz, %92'sinde HBV veya HCV hepatit eşlik eder. Diğer risk faktörleri alkol, diyabet, obezite, metabolik sendrom (MS), alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NASH), aflatoksin ve sigaradır. HCC sıklığı, yenidoğanların HBV için yaygın olarak aşılması ve etkin antiviral tedaviler ile uzak doğuda azalmakta, ancak HCV ve obezite/NASH epidemilerine bağlı olarak ABD ve Avrupa'da artmaktadır<sup>(4)</sup>.

HCC yalnızca epidemiyolojik özellikleri değil etiyolojiye bağlı olarak karsinogenez mekanizmaları tümörün biyoloji, tanıdaki evresi, tedavi seçenekleri ve transplantasyon ihtimali de dünyanın çeşitli bölgelerinde farklılıklar gösterir. Bu nedenle HCC için 8 farklı kılavuz geliştirilmiştir: 3 tane Asya (Korean Liver Cancer Study Group (KLCSG)- National Cancer Center (NCC), Japan Society of Hepatology (JSH), Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL)); 2 tane Avrupa (European Association for the Study of the Li-

ver (EASL), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), European Society for Medical Oncology (ESMO)-European Society of Digestive Oncology (ESDO)) ve 3 tane ABD (American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American College of Gastroenterology (ACG)). Ayrıca İspanya, Almanya ve İtalya'nın kendi toplumlarına özgü HCC kılavuzu mevcuttur. Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC), uzun süreden beri evrelere ve tedaviyi yönlendiren temel kılavuzdur<sup>(5)</sup>. Ancak genel olarak Asya kılavuzları lokal tedaviler ve nakil konusunda daha agresiftir. Bu derlemede tüm bu kılavuzlardaki tanı ve tedavi yaklaşımları özetlenmeye çalışılmıştır.

### Tanı

Karaciğer kitlelerinin tanısı invazif olmayan görüntüleme yöntemleri ile konulur, atipik olgularda HCC tanısı için biyopsi gerekebilir. USG ile saptanan kitleler 3 ayda bir USG ile takip edilmelidir. Eğer kitle  $\geq 1$  cm ve AFP  $\geq 20$  ng/ml ise BT ve/veya MRI ile değerlendirilmelidir. Genel olarak HCC karsinogenezi düşük dereceli displastik nodül, yüksek dereceli displastik nodül, iyi diferansiyeli HCC/erken HCC de indifferansiyeli HCC/progressif HCC olarak bir spektrum oluşturur. Normal karaciğer dokusunda kanlanma portal ven ile sağlanırken HCC hepatit arterden beslenir. Bu nedenle de karsinogenezin erken evrelerindeki lezyonlar BT veya MRI görüntülemenin arteriyel fazında hipo/iso intens'tir. HCC'de ise arteriyel fazda erken boyanma (enhansment), portal ve geç fazda ise boşalma ile kapsülde belirginleşme saptanır. Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS), karaciğer kitlelerinin ayrıntılı tanısı için giderek artan sıklıkta kullanılan bir skorlama sistemidir<sup>(6)</sup>. Buna göre kitleler arteriyel enhansment (var, yok), çap (1, 1-2, 2 cm) ve diğer özelliklerine göre (kapsül enhansment, boşalma ve yılda 1cm büyüme) 5 kategoriye (kesin benign, muhtemel benign, olası HCC, muhtemel HCC, kesin HCC). Kontrastlı USG, anjiyografi ve pozitron emisyon tomografisi (PET), lezyonların ayırımıdaki yeri kısıtlıdır. Atipik lezyonların histopatolojik olarak ayırımı zor olabilir. Yüksek dereceli displastik nodül ile erken HCC ayırımında immünohistokimyasal olarak heat-shock protein 70, glipikan3 ve glutamat sentetaz boyamaları kullanılır<sup>(7)</sup>. Diğer yandan tümörün ekilmesi (%3) ve kanama (%1-2) riskleri ile örnekleme hatası ve düşük negatif öngörü değeri (%14) nedenleriyle biyopsiden mümkün olduğunca -özellikle karaciğer nakil adayları olan hastalarda- biyopsiden kaçınılmalıdır. Diğer yandan 2003-2005 yılları arasında HCC için nakil yapılan 789 hastanın %20'sinde benign lezyon saptanmıştır<sup>(8)</sup>. Bu nedenle AASLD, ortada kalınan lezyonlara rutin olarak biyopsi yapılmasını önermektedir<sup>(9)</sup>.

### HCC Taraması (Surveillance)

Tarama programlarının amacı HCC'nin erken evrede saptayarak küratif tedavisinin yapılmasıdır. Taramanın maliyet-etkin olabilmesi için yıllık HCC gelişim riskinin %2-1,5 olması gereklidir. Çeşitli etiyojilere bağlı sirozlarda HCC riski %2-4'dir. Bu nedenle AASLD, EASL ve APASL kılavuzları kompanze ve dekompanze siroz hastalarının 6 ayda bir USG (ve AFP) ile HCC yönünden taranması konusunda fikirbirliği içindedirler<sup>(5)</sup>. Karaciğer nakili için bekleme listesindeki siroz hastaları da HCC için taranmalı, ancak nakil adayı olmayan CTP skoru C olan hastalarda tarama durdurulmalıdır<sup>(9)(2)</sup>.

AASLD, siroz dışında tarama yapılması önerilen risk grupları HBV taşıyıcıları (40 yaşında erkekler, 50 yaşında kadınlar), ailede HCC öyküsü olanlar, Afrika/Kuzey Amerika kökenli zencilerdir. HCC taramasında AFP ve diğer biyobelirteçlerin (Lens culinaris agglutinin-reactive glycoform of AFP (AFP-L3), des-c-carboxypurothrombin (DCP), Golgi protein 73, osteopontin) yeri tartışmalıdır<sup>(7,10)</sup>. AFP, taramadan daha çok tanı amaçlı kullanılan bir HCC biyobelirteçidir. HCC hastaların %35'inde, erken HCC'in %80-90'ında AFP normal sınırlardadır. Yine kronik hepatit alevlenmelerinde AFP düzeyleri dalgalanabilir. Ancak AFP değerlerindeki ilerleyici artış uyarıcı olmalıdır.

Taramasının sarkalım üzerine olumlu etkisi olduğu gösterilmiştir. Markov modeli kullanılarak 50 yaşındaki siroz hastaları üzerinden yapılan bir analizde 15 yılda mortalitenin %68'den %25'e düştüğü ve bütün nedenlere bağlı ölüm ile HCC ilişkili ölümlerde her 1 azalma için taranması gereken kişi sayısının sırasıyla 28 ve 18 olduğu hesaplanmıştır<sup>(11)</sup>. Buna rağmen tarama oranları ABD'de %20 ve Avrupa'da üçte ikidir. Avrupa'da HCC'lerin ancak %22'si tarama ile tanı almaktadır. Özellikle alkole bağlı siroz ve NASH hastaları uygun biçimde taranamamaktadır<sup>(12)</sup>. Liver Cancer Pooling Project, ABD kökenli prospektif kohort çalışmasıdır ve 679 HCC hastasını içeren analizde düzenli ve uzun süreli aspirin kullanımının HCC riskini azalttığı (HR=0.68, 95% CI=0.57-0.81) saptanmıştır<sup>(13)</sup>. Benzer şekilde antiviral tedavi almakta olan 1674 kronik hepatitB hastasının retrospektif incelenmesinde aspirin, klopidogrel veya kombine anti-trombotik tedavi HCC riskini azaltmıştır (HR, 0.34; 95% CI, 0.15-0.77; P=0.01). Aspirinin aksine klopidogrel ile genel kanama riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>(14)</sup>.

### Evrelendirme

Diğer kanserlerde olduğu gibi HCC'nin prognozunu öngörülmesi ve seçilecek tedavinin belirlenmesinde hastalığın evresi önemlidir. Ancak HCC evrelendirmesinde diğer kanserlerdeki gibi sadece tümörün yaygınlığı de-

ğil, alta yatan karaciğer hastalığının durumu ve hastanın performans değerlendirmesi de önemlidir. Bu nedenle Uluslararası Kanser Kontrol evreleme sistemi (Tablo 1) ile tanımlanan TNM evrelendirme sistemi yetersiz kaldığı için Barcelona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi (Tablo 2) geliştirilmiştir<sup>(15)</sup>. Daha başka HCC evreleme sistemleri de geliştirilmiş olmakla birlikte BCLC evrelemesistemi tüm kılavuzlarda kabul görmüş ve araştırmalarda yaygın olarak kullanılan evrelendirmedir. Evre 0 HCC, performanslı tam olan ve karaciğeri normal veya Child A sirozlu hastalarda gelişen soliter lezyonudur. Evre A'dan D'ye ilerledikçe erken evre, ara evre, ileri evre ve terminal evre olarak tanımlanır. Bu sistemde önceleri kullanılan portal hipertansiyonun varlığı daha sonar çıkarılması ile klinik kullanımı daha pratik hale gelmiştir. HCC hastalarının ilk evrelendirilmesi için dinamik BT veya MRI, toraks BT, kemik sintigrafisi rutin olarak yapılmalıdır. PET ise erken evre HCC'de yeterince doğru sonuç vermez.

**Tablo 1. Uluslararası Kanser Kontrol (TNM) Evreleme Sistemi.**

	T	N	M
<b>I</b>	T1 (3 kriterin hepsi)	N0	M0
<b>II</b>	T2 (3 kriterden 2 tanesi)	N0	M0
<b>III</b>	T3 (3 kriterden 1 tanesi)	N0	M0
<b>IVA</b>	T4 (3 kriterden hiçbirisi) T1-4	N0, N1	M0
<b>IVB</b>	T1-4	N0, N1	M1

*Kriterler: 1. Tümör sayısı: Soliter; 2. Tümörün en büyük çapı: ≤2 cm; 3. Vasküler veya safra kanalı invazyonunun olmaması.*

**Tablo 2. Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) Evreleme Sistemi.**

	BCLC 0 Çok erken Evre 0	BCLC A Erken evre Evre A	BCLC B Ara evre Evre B	BCLC C İleri evre Evre C	BCLC D Terminal evre Evre 0
<b>ECOG PST</b>	0	1-2	1-2	1-2	3-4
<b>CTP</b>	A	A-B	A-B	A-B	C
<b>Lezyon</b>	<2cm, tek lezyon	Tek lezyon veya, <3cm, 3 lezyon	Multinodüler	Portal ven invazyonu N1, M1	

*BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer evrelemesi; ECOG PST, Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Test; CTP, Child-Turcotte-Pugh Skoru.*

### Tedavi

HCC'de tedavi seçenekleri karaciğer rezeksiyonu, karaciğer nakli, local-bölgesel tedaviler (LRT) ve sistematik tedavilerdir (sorafenib ve kemoterapi). Başlıca LRT seçenekleri radyofrekans ablation (RFA), perkütan etanol injeksiyonu (PEI), and transarterial kemoembolizasyon (TACE)dir.

yon (TACE), 131I veya 90Y ile internal radyoembolizasyon (TARE), eksternal beam radyoterapi (EBRT)'dir. Asya, Avrupa ve Amerika kılavuzlarında HCC tedavisi, tümör biyolojisindeki (etiyojik ajan, tümörün 2'ye katlanma hızı) ve bölgesel tedavi olanaklarındaki (local-bölgesel tedavi seçenekleri, karaciğer nakli, canlı donör) farklılıklar nedeniyle değişmektedir. Genel olarak Asya kılavuzlarında rezeksiyon ve nakil önplana çıkarken Avrupa kılavuzlarında LRT geniş yer bulmaktadır<sup>(5-21)</sup>.

### Kolanjiyo Karsinoma

Kolanjiyo karsinoma (CCA), kolanjiyosit farklılaşması (diferensiyasyonu) gösteren hepatobiliyer kanserleri tanımlar. Genelde safra kanalı epitelinden köken aldığı için histopatolojisi %90 adenokarsinom veya münöz adenokarsinomdur. HCC'den sonra 2. en sık primer karaciğer tümürüdür ve tüm gastrointestinal tümörlerin %3'nü oluşturur. Son 30 yılda insidans ve mortalitesi giderek artmaktadır. HCC'de olduğu gibi alta yatan risk faktörüne göre karsinogenezde rol alan onkogenler, karsino-inflamatuvar yolaklar, genetik-epigenetik ve kromozomal değişiklikler çeşitlilik gösterir. Bu nedenledir ki CCA da insidans, tümör biyolojisi, tanı ve tedavi yaklaşımları belirgin coğrafi farklılıklar gösteren bir kanserdir<sup>(22)</sup>. Literatürde 2002-2016 yılları arasında CCA tanı ve tedavisi için geliştirilmiş 9 kılavuz mevcuttur; NCCN Kılavuzu (2016), SEOM Kılavuzu (2015), Japon Kılavuzu (2014), Çin Kılavuzu 1 ve 2 (2014 - 2013), EASL Kılavuzu (2014), Asya-Pasifik Kılavuzu (2013), BSG Kılavuzu (2012) ve İtalyan Kılavuzu (2010)<sup>(23)</sup>. CCA nadir bir tümör olması nedeniyle klinik çalışmalarda olgu sayısı az ve randomize olmayan çalışmalardır. Bu nedenle kılavuzlara temel oluşturan veriler kuvvetli değildir ve daha çok uzman görüşüdür.

Klasik olarak CCA, intrahepatik ve ekstrahepatik olarak sınıflanır. Sağ ve sol hepatic safra kanallarının birleşmesine yerleşmiş CCA, "Klatskin tümörü" olarak adlandırılır. Ancak epidemiyolojik, klinik ve karsinogenez ile ilişkili veriler tanı ve tedavi metodlarının doğru seçilebilmesi için bu sınıflamanın değişmesi gerektiğini göstermiştir. Güncel kılavuzlar fikir birliği içinde CCA anatomik olarak sınırlanmaktadır; intrahepatik CCA (iCCA), perihilar CCA (pCCA) ve distal CCA. Bu sadece anatomik bir sınıflama değildir, CCA'nın epidemiyoloji, etiyojisi, karsinogenez ile tanı ve tedavi metodlarındaki farklılıkları da yansıtır. Tümörün karakteristik olarak fibroblastlardan oluşan yoğun bir stroması vardır. CCA büyüme şekillerine göre kitle oluşturan, peridukal infiltratif, intraduktal büyüyen ve karışık tip şeklinde de ayrılabilir<sup>(23, 24)</sup>.

### Tanı

En sık semptomlar sarılık (%90), kilo kaybı (%35), karın ağrısı (%30), bulantı\_kusma (%25), ve ateş (%10)'dur<sup>(23)</sup>. iCCA daha çok karın ağrısı ile başvururken pCCA ve dCCA'da sarılık, idrar renginde koyulaşma, akolik gaita ve kaşıntı gibi tıkanma sarılığı şikayetleri ön plandadır. Ancak hastaların çoğu asemptomatik olan erken evrelerde tanı alamaz. Semptomatik hastalarda ise erken evre CCA'nın görüntüleme yöntemlerinde saptanamaması, görüntüleme ile benign-malign darlık ayırımının yapılamaması, yeterli biyopsi dokusunun elde edilememesi ve histopatolojik değerlendirmedeki zorluklar tanının konulmasını geciktirebilmektedir. Fizik muayinede bir lobun belirgin palpabl olması CCA düşündürmelidir. Çünkü CCA hastalarında karaciğer loblarında atpfi-hipertrofi birlikte görülür. Etkilenen lob atrofiye giderken, sağlıklı lobda hipertrofi gelişir.

Hiçbir kan testi CCA için tanısal değildir. Tanı için sıklıkla kullanılan karbohidrat antijenleri; Çağrı 19.9 ve Çağrı 125'in duyarlılık (sensitivite) ve özgünlüğü (spesitivite)düşüktür. Ayrıca toplumun %10'unda Lewis antijenleri olmadığı için Ca 19.9 üretilmez. Ca 19.9 mide, pankreas, kolon tümörlerinde de yüksek bulunabilir. Ama özellikle PSK olgularında sebat eden veya ilerleyici Ca 19.9 yüksekliği ve tıkanma tedavilerinden sonra düşme olmaması CCA olmadığını göstermesini gerektirir<sup>(23)</sup>.

IgG4 ilişkili kolanjiyopati sistemik inflamatuvar bir hastalık olup safra yollarının IgG4+ lenfositlerle infiltrasyonu ile karakterizedir. Bunun CCA ve PSK'dan ayırıcı tanısında serum IgG4 düzeyinin yükselmesi önemlidir. Ekstraselüler veziküller (EV), zar ile çevrili nanometre çapında veziküller olup sağlam veya hastalıklı hücreler tarafından ekstraselüler ortama salınırlar. Hücre-hücre teması, solubl faktörler ile birlikte kolanjiyositlerin apikal ve bazal zarlarından salınan EV, hücreler arası iletişimi sağlar. EV içindeki miRNA'ların analizi ile inflamatuvar ve malign darlıkların ayırıcı tanısını mümkündür. İleride rutin klinik kullanım için standardize edildiğinde safra ve/veya serumda EV analizi CCA'yı Benin darlıklardan tam doğrulukta ayırt edilecek ümit vadeden bir testtir<sup>(25)</sup>.

Tanının konulmasında görüntüleme yöntemlerinin yeri, histopatolojinin önündedir. Tümörün yerleşim yerine göre farklı tanısal metod kullanılmalıdır: iCCA için MRI ve patoloji; pCCA için endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP), sitoloji ve floresan insitu hibridizasyon (FISH); dCCA için MRCP ve endosonografi (EUS) tercih edilmelidir<sup>(9)</sup>. CCA şüphesi olan has-

talarda USG ilk görüntüleme metodudur olmalıdır, ancak bütün kılavuzlar tanın doğrulanması için MRI/MRCP'nin ve multidedektör BT (MDBT)'nin birlikte yapılmasını önermektedir<sup>(15)</sup>. Özellikle sirotik hastalarda intrahepatik kitlelerin HCC veya CCA yönünden ayırıcı tanısı zordur. CCA hepatic arter ve portal venden birlikte kanlandığı için contrast sontrası arteriyel ve venöz fazda enhansment gösterir. EUS ile distal koledok, hiler bölge, safra kesesi, bölgesel lenf nodları ve vasküler yapıların ayrıntılı görüntülenmesi ve ince iğne biyopsi (FNA) yapılması mümkün olur. PET'in tanıya katkısı yoktur, ancak lenf nodları ve uzak metastazların yüksek doğrulukta değerlendirir. ERCP darlığın yeri ve tipini tanımlar, fırça ile sitoloji ve safra örnekleri alınabilir ve stent ile safra akışı sağlanabilir. Ancak yüksek doğruluk oranına ulaşan MRCP giderek tanısal ERCP'nin yerini almaktadır. Artık ERCP ve perkütan transhepatik kolanjiyografi (PTC) safra örnekleme ve/veya direnaji yapılacak hastalarda tecih edilmektedir. Transpapiller kolanjiyografi ERCP ile malign-benign ayırımının doğruluk derecesini artırır ve lezyondan hedeflenmiş biyopsi yapılmasını sağlar.

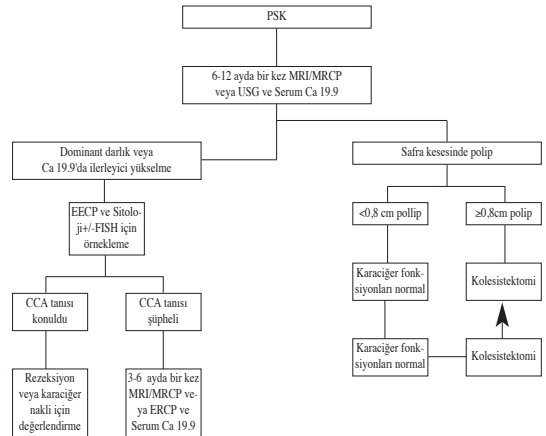
Perkütan biyopsi veya FNA yapılmadan önce cerrahi rezeksiyon kararı netleşmelidir. Çünkü biyopsi yoluna tümör ekilmesi (seeding) riski 1:10.000–40.000'dir. Tümör dokusundaki aşırı desmoplastik reaksiyon immunohistokimya bile kullanılsa tanıyı zorlaştırır. Bu nedenle negatif sitoloji ya da biyopsi CCA tanısını dışlamaz. Sitoloji ve biyopsinin birlikte kullanımı tanısal değeri %50'den %70'e çıkarır. Standart tetkiklerin negative olduğu hastaların %50'sinde FISH ile CCA tanısı konulur. Metastatik adenokanserler –özellikle mide, pancreas, kolon, akciğer ve meme- CCA'yı taklit eder. CCA sadece kolanjiyositlerin transformasyonundan gelişmez. Hepatosit, hepatoblast, hepatic progenitor hücre gibi farklı hücreler HCC'den CCA'ya kadar değişen geniş bir hücre spekturumunda karaciğer tümörü oluşturlar. Sitokeratin (CK) 7 ve 19 biliyer/progenitor hücre belirteçidir. İntrahepatik primer karaciğer tümörleri eş zamanlı olarak HCC ve CCA belirteçleri pozitif olabilir. Sonuç olarak benign darlıklarda veya rezeksiyon yapılamayan hastalarda kemo-radyoterapi öncesi biyopsi önerilir, aksine rezeksiyon yapılacaklarda kontra-endikedir<sup>(22, 26)</sup>.

### PSK'da CCA Taraması

CCA hastalarının ancak %30'unda bir risk faktörü mevcuttur. CCA için zemin hazırlayan başlıca faktörler PSK ve/veya inflamatuvar barsak hastalıkları (IBH), biliyer kistler (koledok kistleri, Caroli hastalığı), HBV ve HCV enfeksiyonları, parazitler (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini*), tifo taşıyıcılığı, hepatolitiazis,

toksiner (thorotrast, dioksit, nitrosamin, vinil klorid), safra yolu adenomları ile biliyer papillomatosis, yağlı karaciğer, diyabet, sigara, alkol, yaş ve gen polimorfizimleridir. Batı toplumlarında CCA için en önemli risk faktörü PSK'dır. PSK hastalarının %5-35'sinde CCA gelişir; yıllık risk %0,5-1,5 ve yaşam boyu prevalans %5-10'dur<sup>(23, 24)</sup>. CCA'ların yaklaşık 550'si hastalar PSK tanısı aldıktan sonra ilk 2 yıl içinde gelişir<sup>(22)</sup>. Bunun muhtemel nedeni PSK ve CCA bağlı darlıkların ayırıcı tanısındaki zorluklardır.

CCA için tarama yapılmanın etkinliği konusunda yeterli klinik veri mevcut değildir. Bu nedenle hiçbir kılavuzda rutin olarak CCA taraması önerilmez. Ancak AASLD ve EASL kılavuzlarında uzman görüşü olarak PSK, IBH ve safra kesesi polipleri saptananların CCA yönünden taranması önerilmektedir<sup>(27, 28)</sup>. PSK hastalarında sadece CCA için değil safra kesesi kanseri, HCC, pankreas ve kolon kanseri yönünden taranması da önerilir<sup>(29)</sup>. PSK hastalarının CCA yönünden taranması için 6-12 ayda bir kez MRI/MRCP veya USG yapılmalı ve serum Ca 19.9 ölçülmelidir (Şekil 2)<sup>(30)</sup>. Yeni gelişen dominant darlık veya Ca 19.9 düzeylerinde artış CCA için uyarıcı olmalı ERCP ile sitoloji ve FISH için örnek alınmalıdır. Ca 19.9 düzeyi için belirgin bir eşik değeri yoktur, ancak düzeyindeki ilerleyici artış önemlidir. Serum Ca 19.9 değeri 20 U/ml ve 100 U/ml için duyarlılık ile pozitif öngörü değerleri sırasıyla %78 ve %22 ile %23 ve %71'dir. Diğer yandan önerilen bu yaklaşımın erken CCA'ların tanısını ve sağ kalım süresini artırdığı henüz gösterilmemiştir<sup>(31)</sup>. Safra kesesinde saptanan 0,8 cm'den büyük polipler için kolesistektomi yapılması önerilir. Daha küçük polipler eğer karaciğer fonksiyonları iyiyse 3-6 ayda bir kez USG ile izlenmelidir.



Şekil 2. PSK hastalarında CCA ve safra kesesi kanseri taraması.

Kolanjiyositlerde COX-2'nin aşırı artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Mayo Klinik Biyobankası verileri kul-

lanılarak yapılan ve 14 yıldan fazla izlemi olan 2000 hastanın vaka-kontrol analizinde aspirin kullanımının CCA'nın tüm tipleri için riski azalttığı gösterilmiştir (iCCA, pCCA, ve dCCA için OR (CI) değerleri sırasıyla 0.35 (0.29-0.42), 0.34 (0.27-0.42), ve 0.29 (0.19-0.44);  $p < 0.001$ ) bulunmuştur<sup>(32)</sup>. Diğer yandan ursodeoksi kolik asid (UDKA) kolonik displazinin aksine CCA için koruyucu etkisi yoktur. AASLD ve EASL kılavuzları UDKA kullanımının etkisini netleştmediği, yüksek dozlarda zararlı bile olabileceğini belirtir<sup>(27,28)</sup>.

### Evreleme

En yaygın kullanılan evrelendirme sistemi American Joint Committee on Cancer (AJCC)'nin 7. versiyonudur. CCA görülme sıklıklarına göre %50-60 pCCA, %20 iCCA, %20 dCCA ve %5 multifokal yerleşimlidir. CCA subtiplerinin evrelendirmesi birbirinden farklıdır. iCCA'nın evrelendirmesi HCC ile benzerdir, ancak tümör çapı değerlendirilmeye alınmaz. pCCA ise geleneksel olarak Bismutthe Corlette Sınıflamasına göre değerlendirilir. Buna göre tipI subhiler, tipII hiler, tipIII hepatik safra kanalına uzanım gösteren (IIIa sağ hepatik safra kanalı, IIIb sol hepatik safra kanalı), tipIV multisentrik veya bilateral intrahepatik uzanım gösteren tümörleri tanımlar<sup>(23,24)</sup>.

CCA evrelendirmesi için yapılması gereken minimum testler serum Ca 19.9 düzeyi ve eğer mümkünse stent konulmadan önce yüksek kaliteli toraks, abdomen ve pelvis görüntülemesidir. PET'in evrelendirmede özgülük ve duyarlılığı düşüktür. CCA distal yayılımın nadir olduğu ancak lokal-invazif bir tümördür. Tanı anında hastaların %50'sinde lenf nodu, %10-20'sinde periton

tutulumu vardır. Görüntüleme yöntemleri ile bu tutulumlar tam değerlendirilemediği için Amerika, İngiltere ve Asya kılavuzları cerrahi rezeksiyon öncesi evrelendirme için laparoskopi yapılmasını önerir. Benign patolojiler dışlandıktan ve tam bir evrelendirme yapıldıktan sonra rezeksiyon veya nakil için aday olan hastalarda tanısal biyopsi yapılması önerilmez<sup>(33)</sup>.

### Tedavi

CCA kötü prognozlu bir kanserdir. Cerrahi, kemoterapi ya da radyoterapi uygulanmayanlarda ortalama sağ kalım 3,9 aydır. Tek küratif tedavi metodu olan cerrahi ancak hastaların üçte birinde uygulanabilir. Rezeksiyon yapılabilen olgularda bile hastalıktan bağımsız sağ kalım (DFS) 1 ve 3 yıl için %48-65 ve %23-35'dir<sup>(23)</sup>. Bu nedenle CCA tedavisi için multi disiplinler bir ekip tarafından karar verilmesi gereken temel konu, tümörün rezeksiyona uygun mu yoksa değil mi olduğudur.

Rezeksiyon sonrası mortalitenin en önemli nedeni postoperative karaciğer yetmezliğidir. Yetersiz karaciğer hacmi ve hiperbilirubinemi bu riski artırır. Fonksiyonel karaciğer rezeksiyonu (FLR) için yeterli karaciğer hacmi olmayan (<%30-40) hastalarda rezeksiyon öncesi portal ven embolizasyonu (PVE) yapılarak karaciğer hipertrofiye uğratabilir. Hiperbilirubinemisi olan olgularda cerrahi öncesi safra direnaji yapılması tartışmalıdır. Eğer hastada kolanjit varsa, neoadjuvan kemoterapi alacaksa, malnütrisyonu varsa, hiperbilirubinemi ile ilişkili karaciğer veya böbrek yetmezliği varsa, ya da preoperative PVE yapılacaksa ERCP/PTC ile direnaj (ve stent konulması) önerilir<sup>(33-35)</sup>.

### KAYNAKLAR

1. Yu SJ. A concise review of updated guidelines regarding the management of hepatocellular carcinoma around the world: 2010-2016. *Clin Mol Hepatol*. 2016 Mar; 22(1): 7-17. doi: 10.3350/cmh.2016.22.1.7.
2. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, Zhu A, Murad MH, Marrero J. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2017 Jan 28. doi: 10.1002/hep.29086.
3. Manzini G, Henne-Bruns D, Porzolt F, Kremer M. Is There a Standard for Surgical Therapy of Hepatocellular Carcinoma in Healthy and Cirrhotic Liver? *BMJ Open Gastro*. 2017; 4(1): e000129
4. Khan SA, Davidson BR, Goldin RD, Heaton N, Karani J, Pereira Sp, Rosenberg WMC, Tait P, Taylor-Robinson SD, Thillainayagam AV, Thomas HC, Wasan H. Guidelines for the diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma: an update. *Gut* 2012; 61: 1657-1669. doi:10.1136/gutjnl-2011-301748
5. Alvaro D. The Challenge of Cholangiocarcinoma Diagnosis: The Turning Point Is in Extracellular Vesicles? *J Hepatol* (2016), <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.001>
6. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL Clinical Practice Guidelines on the management of benign liver tumours. *J Hepatol*. 2016 Aug; 65(2): 386-98. doi: 10.1016/j.jhep.2016.04.001. Epub 2016 Apr 13.
7. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice



- guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012 Apr; 56 (4): 908-43. doi: 10.1016/j.jhep.2011.12.001.
8. Yang JD, Mannalithara A, Piscitello AJ, Kisiel JB, Gores GJ, Roberts LR, Kim WR. Impact of Surveillance for Hepatocellular Carcinoma on Survival in Patients with Compensated Cirrhosis. *Hepatology.* 2017 Oct 12. doi: 10.1002/hep.29594.
  9. Rizvi SI, Gores GJ. Liver capsule: Cholangiocarcinoma (CCA). *Hepatology.* 2016 Apr; 63 (4): 1356. doi: 10.1002/hep.28401.
  10. Rizvi S, Gores GJ. Emerging molecular therapeutic targets for cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2017 Sep; 67 (3): 632-644. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.026.
  11. Wong VW, Janssen HL. Can we use HCC risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis B infection? *J Hepatol.* 2015 Sep; 63 (3): 722-32. doi: 10.1016/j.jhep.2015.05.019.
  12. Edenvik P, Davidsdottir L, Oksanen A, Isaksson B, Hultcrantz R, Stål P. Application of hepatocellular carcinoma surveillance in a European setting. What can we learn from clinical practice? *Liver International.* 2015; 35 (7): 1862-1871.
  13. Bagante F, Gamblin TC, Pawlik TM. Cholangiocarcinoma risk factors and the potential role of aspirin. *Hepatology.* 2016 Sep; 64 (3): 708-10. doi: 10.1002/hep.28613.
  14. Freeman RB, Mithoefer A, Ruthazer R, et al. Optimizing staging for hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a retrospective analysis of the UNOS/ OPTN database. *Liver Transpl* 2006; 12: 1504-11.
  15. Cai Y, Cheng N, Ye H, Li F, Song P, Tang W. The current management of cholangiocarcinoma: A comparison of current guidelines. *Biosci Trends.* 2016 May 23; 10(2): 92-102. doi: 10.5582/bst.2016.01048.
  16. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015 Aug; 17 (8): 691-9. doi: 10.1111/hpb.12450.
  17. Petrick JL, Sahasrabudhe VV, Chan AT, Alavanja MC, Beane-Freeman LE, Buring JE, Chen J, Chong DQ, Freedman ND, Fuchs CS, Gaziano JM, Giovannucci E, Graubard BI, Hollenbeck AR, Hou L, Jacobs EJ, King LY, Koshiol J, Lee IM, Linet MS, Palmer JR, Purdue MP, Rosenberg L, Schairer C, Sesso HD, Sigurdson AJ, Wactawski-Wende J, Zeleniuch-Jacquotte A, Campbell PT, McGlynn KA. NSAID use and risk of hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma: The Liver Cancer Pooling Project. *Cancer Prev Res (Phila).* 2015 December; 8(12): 1156-1162. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-15-0126.
  18. Nataliya Razumilava, Gregory J Gores. Cholangiocarcinoma. *Lancet* 2014; 383: 2168-79. doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61903-0.
  19. Sumera Rizvi And Gregory J. Gores. Pathogenesis, diagnosis, and management of cholangiocarcinoma. *Gastroenterology* 2013; 145: 1215-1229.
  20. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24: 115-125.
  21. Mehta N, Heimbach J, Harnois DM, Sapisochin G, Dodge JL, Lee D, Burns JM, Sanchez W, Greig PD, Grant DR, Roberts JP, Yao FY. Validation of a Risk Estimation of Tumor Recurrence After Transplant (RETREAT) Score for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplant. *JAMA Oncol.* 2017 Apr 1; 3 (4): 493-500. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.5116.
  22. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan criteria. *Liver Transpl.* 2014 Aug; 20 (8): 945-51. doi: 10.1002/lt.23904.
  23. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2): 87-108.
  24. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011 Mar-Apr; 61(2): 69-90.
  25. 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.
  26. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19 (3): 329-38.
  27. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar 14; 334 (11): 693-9.

28. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2017 Jan; 17 Suppl 1:174-251. doi: 10.1111/ajt.14126.
29. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz ME, Grazi GL, Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A, De Carlis L, Cillo U, Burroughs AK, Troisi R, Rossi M, Gerunda GE, Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Jan; 10 (1): 35-43. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70284-5.
30. Razumilava N, Gores GJ, Lindor KD. Cancer surveillance in patients with primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2011 Nov; 54 (5): 1842-52. doi: 10.1002/hep.24570.
31. Schramm C, Eaton J, Ringe KI, Venkatesh S, Yamamura J; MRI working group of the IPSCSG. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology.* 2017 Nov; 66 (5): 1675-1688. doi: 10.1002/hep.29293.
32. Khaderi SAI, Sussman NL. Screening for malignancy in primary sclerosing cholangitis (PSC). *Curr Gastroenterol Rep.* 2015 Apr; 17 (4): 17. doi: 10.1007/s11894-015-0438-0.
33. Chapman RI, Fevery J, Kalloo A, Nagorney DM, Boberg KM, Shneider B, Gores GJ; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010 Feb; 51 (2): 660-78. doi: 10.1002/hep.23294.
34. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol.* 2009 Aug; 51 (2): 237-67. doi: 10.1016/j.jhep.2009.04.009.
35. Lee M, Chung GE, Lee JH, Oh S, Nam JY, Chang Y, Cho H, Ahn H, Cho YY, Yoo JJ, Cho Y, Lee DH, Cho EJ, Yu SJ, Lee DH, Lee JM, Kim YJ, Yoon JH. Antiplatelet therapy and the risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients on antiviral treatment. *Hepatology.* 2017 Nov; 66(5): 1556-1569. doi: 10.1002/hep.29318. Epub 2017 Sep 29.



# PRİMER KARACİĞER KANSERLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ

Dr. Osman Abbasoğlu

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

## Özet:

*Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık görülen malign tümörüdür ve tedavisinde altın standard cerrahi rezeksiyondur. Rezektabilite tümör yüküne ve rezeksiyon sonrası kalacak olan karaciğerin işlevsel kapasitesine bağlı olarak belirlenir. Endikasyonlar farklı da olsa HSK tedavisinde karaciğer rezeksiyonu ve transplantasyon sonrası sağ kalım oranları birbirine yakındır. Karaciğerin ikinci sıklıkta görülen malign tümörü kolanjiokarsinomdur ve tedavisi temel olarak yine cerrahi rezeksiyondur. Sinsi seyri nedeni ile prognozu cerrahi tedaviye rağmen yüz güldürücü değildir.*

## Abstract:

*Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. Liver resection is the gold standard in the treatment of HCC. Resectability of tumor mainly depends on tumor load and functional reserve of the remnant liver. Although the indications are different, survival rates of liver resection and transplantation in HCC are similar. Cholangiocarcinoma is the second most common malignant tumor of the liver and surgical resection is the mainstay of treatment. As a result of indolent course of cholangiocarcinoma prognosis is usually poor despite surgical treatment.*

## HEPATOSELLÜLER KARSİNOM

Hepatosellüler karsinomun (HSK) en bilinen tedavisi karaciğer rezeksiyonudur. Ablatif yöntemler ve karaciğer transplantasyonunun gelişmesi ile karaciğer rezeksiyonunun yeri değişmiş olsa da, hala en önemli tedavi yöntemi olmaya devam etmektedir.

Karaciğer rezeksiyonu esas olarak karaciğer işlevinin bozulmadığı soliter hepatosellüler karsinomlarının tedavisi için önerilen bir tedavi şeklidir. Karaciğer rezeksiyonu planlanırken geride kalan karaciğer işlevinin yeterli olması büyük önem taşımaktadır. Sağlıklı kişiler %80 oranında karaciğer rezeksiyonunu tolere edebilirler. Diğer bir deyişle %20'lik normal karaciğer dokusu yaşamsal işlevler için yeterlidir ve bu doku kısa sürede rejenerasyon olarak büyür<sup>(1)</sup>. Buna karşın HSK hemen her zaman siroz veya kronik hepatit zemininde geliştiğinden kalan

karaciğer dokusunun hastaya yetip yetmeyeceğinin belirlenmesi büyük önem taşır.

## Rezeksiyon öncesi karaciğer işlevinin değerlendirilmesi

Rezeksiyon sonrası geride kalan karaciğer miktarı yetersizse, postoperatif karaciğer yetmezliği gelişebilir. Bu, mortaliteye neden olabilen ciddi bir komplikasyondur. Bazı genel bilgiler olsa da ne kadar karaciğer dokusunun hastaya yeteceğinin kesin matematiksel bir tanımı yoktur (Tablo 1). Karaciğer rezervinin değerlendirilmesinde farklı yaklaşımlar kullanılabilir:

**Child-Pugh sınıflaması:** Mortalite riskinin belirlenmesinde kullanılabilir. Fakat çok duyarlı ve her hastada geçerli değerlendirmeler yapabilmek için yeterli değildir. HSK için rezeksiyon sonrası Child A hastalarda %5, Child B hastalarda %15 ve Child C hastalarda %25'e

varan mortalite oranları bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Genellikle Child-Pugh B ve C hastalarda rezeksiyon önerilmemektedir. Child-Pugh sınıflamasının laboratuvar değerleriyle birlikte kullanımı daha hassas değerlendirme yapmaya olanak sağlamaktadır.

**Dinamik boya tetkikleri:** Karaciğer tarafından itrah edilen eksojen boyalarla yapılır. Karaciğer perfüzyonu ve boyanın eliminasyonunu içeren klerens testleridir. İndosiyanın yeşili (ISG) klerensi en sık kullanılan klerens tetkikidir. ICG enjeksiyonundan 15 dk sonra kalan miktarın ölçülmesi ile yapılır. Yarım mg/kg dozunda ICG enjeksiyonu sonrası 15. dakikada %15'den fazla retansiyon olması karaciğer rezervinin yetersizliğine işaret eder<sup>(3)</sup>.

**Karaciğer hacim tayini:** Bu amaçla en sık kullanılan görüntüleme yöntemi IV kontrastlı bilgisayarlı tomografidir. Rezeksiyon planı yapılarak kalacak olan karaciğer hacmi radyolojik olarak hesaplanır. Burada önemli olan rezeke edilecek değil, kalacak olan karaciğer hacminin saptanmasıdır. Karaciğer hacminin yanında karaciğerde yağlanma olması, kolestaz bulguları ve hapatit varlığı göz önüne alınmalıdır<sup>(4)</sup>.

Karaciğer rezeksiyonu öncesi hastanın genel değerlendirilmesi, fizik muayene, karaciğer fonksiyon testleri ve radyolojik inceleme ile rezektabilite hakkında karar vermek mümkündür. ICG klerens testi uzakdoğuda yaygın olarak kullanılsa da Avrupa ve Amerika'da pek kullanılmamaktadır. Laboratuvar tetkikleri içinde total bilirubin düzeyi büyük önem taşır. Total bilirubin düzeyi 2.0 mg/dL'nin üzerinde olan hastalar minör rezeksiyonları dahi tolere edemezler. Portal hipertansyon varlığını düşündüren asit ve trombositopeni varlığı da post-hepatektomi karaciğer yetmezliği riski artacağından rezeksiyon düşünülmemelidir (Tablo 1).

### Post-hepatektomi Karaciğer Yetmezliği

Karaciğerin sentez ya da itrah işlevlerinin bozulduğu ve hiperbilirubinemi, hipoalbuminemi, uzamış protrombin zamanı (PTZ), laktik asidoz ve farklı derecelerde ensefalopati ile karakterize bir tablodor<sup>(3)</sup>. Karaciğer rezeksiyonu sonrası mortalitenin en önemli nedenlerindedir. Uygun hasta seçimi ile bu komplikasyondan kaçınılmazdır. Kalan karaciğer hastanın metabolik işlevlerini sürdürdüğüçe karaciğer rejene olur ve normal hacmine ulaşır.

### Karaciğer Rejenerasyonu

Karaciğer rezeksiyonu sonrası, rejenerasyonla karaciğer ameliyat öncesi hacmine ulaşır. Bu normal karaciğer işlevi için gereken bir süreçtir. Bu süreç, endokrin, parakrin ve otokrin faktörlerin aktivasyonu ile gerçek-

leşir<sup>(5)</sup>. Rejenerasyon, rezeksiyon sonrası hemen başlar ve yaklaşık bir ay içinde tamamlanır. Karaciğerin rejeneratif kapasitesi birçok faktöre bağlıdır. İleri yaş, diyabetes mellitus ve obesite karaciğerin rejenerasyon kapasitesini azaltır. Karaciğere bağlı etkenler arasında en önemlileri siroz, kronik hepatit, steatohepatit ve kemo-terapi hasarıdır. HSK'nin sıklıkla siroz veya kronik aktif hepatit zemininde geliştiği göz önüne alındığında HSK hastalarının azalmış rejenerasyon yeteneği olduğu görülecektir.

Cerrahiye bağlı karaciğer rejenerasyonunu olumsuz etkileyen etkenler arasında ameliyatta fazla kanama olması, artmış iskemi-reperfüzyon hasarı sayılabilir. Bunlar yanında enfeksiyöz komplikasyonlar da karaciğer rejenerasyonunu olumsuz yönde etkiler.

### Karaciğer Rezeksiyonu

Tanı anında HSK'lı hastaların ancak %10-35'i rezeksiyona uygun olmaktadır. Bu nedenle sirozu olan hastaların belirli aralıklarla taranması büyük önem taşımaktadır. Erken tanı ile rezeksiyon yapılabilecek hastaların oranı artırılabilir.

Rezeksiyon için ideal hasta 70 yaşından genç, Child-Pugh sınıflaması A, portal hipertansiyonu olmayan, bilirubin ve INR değeri normal, trombositopenisi olmayan ve tek HSK odağı bulunan hastalardır (Tablo2). Bu grupta 5 yıllık sağ kalım %70'lere varabilir. Karaciğer cerrahisi öncesi doku tanısı elde edilmesi gerekli değildir. Dinamik karaciğer bilgisayarlı tomografisi ile radyolojik olarak HSK düşünülen ve klinik ve laboratuvar bulgularının da desteklediği hastalarda biyopsi yapılmamalıdır.

HSK için yapılan rezeksiyonlarda mortalite, metastaz için yapılanlara göre daha yüksektir ve %4 civarındadır. Rezeksiyon sonrası tüm hastalarda genel 5 yıllık sağ kalım yaklaşık %50'dir. Ikai ve arkadaşları Japonya'da yaptıkları ve 12 118 hastayı içeren çok merkezli bir çalışmada, rezeksiyon sonrası sağ kalım üzerinde etkili faktörler olarak, yaş, karaciğer hasarı derecesi, tümör sayısı ve boyutu, alfa-feto protein düzeyi, vasküler invazyon, lenf nodu metastazı, cerrahi sınır pozitifliği ve uzak metastaz varlığını göstermişlerdir<sup>(6)</sup>. Cerrahi tedavinin başlıca komplikasyonları karaciğer yetmezliği, ameliyat sonrası ve sonrası kanamalar ve safra fistülleridir.

Karaciğer rezervi sınırlı olan tümör çapı 3 cm'den küçük olan hastalarda, özellikle derin yerleşen HSK varlığında lokal ablatif yöntemler, rezeksiyona tercih edilmelidir<sup>(7)</sup>. Multinodüler HSK varlığında karaciğer rezervi iyi olan hastalarda rezeksiyon düşünülebilir, fakat büyük tümörlü hastalarda bu mümkün olmayabilir<sup>(8,9)</sup>. La-

paroskopik tekniklerde gelişmelerle HSK tedavisinde laparoskopik karaciğer rezeksiyonları giderek yaygınlaşmaktadır. Laparoskopik yolla major karaciğer rezeksiyonları da yapılabilmektedir. Deneyimli merkezlerde düşük komplikasyon oranları ile açık cerrahiye benzer sağ kalım oranları elde edilebilmektedir<sup>(10)</sup>. Rezeksiyon ve transplantasyonu karşılaştıran randomize bir çalışma yoktur ve böyle bir çalışmanın yapılabilmesi de mümkün görülmemektedir. En iyi rezeksiyon ve transplantasyon serilerinde benzer sonuçlar vardır. Buna karşın transplantasyon hastalarında erken mortalite biraz daha yüksektir iken, 5-yıllık sağ kalım biraz daha fazladır (Tablo 3).

**Tablo 1: Güvenli karaciğer rezeksiyon sınırları**

Kalması gereken en az karaciğer hacmi (%)	
Normal, sağlıklı karaciğer	20-25
Yağlı karaciğer	30-40
Kemoterapi hasarı	30-40
Kolestaz	30-40
Erken siroz	40-50

**Tablo 2: Barselona Klinik Karaciğer Kanser Sistemi (BCLC) ve Japonya Kılavuzlarına göre hepatosellüler karsinom tedavisi ve farklılıklar<sup>(19)</sup>.**

Tümör Sayısı	Tümör Çapı (cm)	Child-Pugh BCLC Sistemi	Tedavi Japon Kılavuzu
Tek	<2 A, B	Rezeksiyon	1. Rezeksiyon
			2. Ablasyon
	2.1-3 A, B	1. Rezeksiyon 2. Transplantasyon veya ablasyon	1. Rezeksiyon
			2. Ablasyon
	3.1-5 A, B	1. Rezeksiyon 2. Transplantasyon	Rezeksiyon
2 ya da 3	<3 A, B	Transplantasyon veya ablasyon	Rezeksiyon veya ablasyon
			C

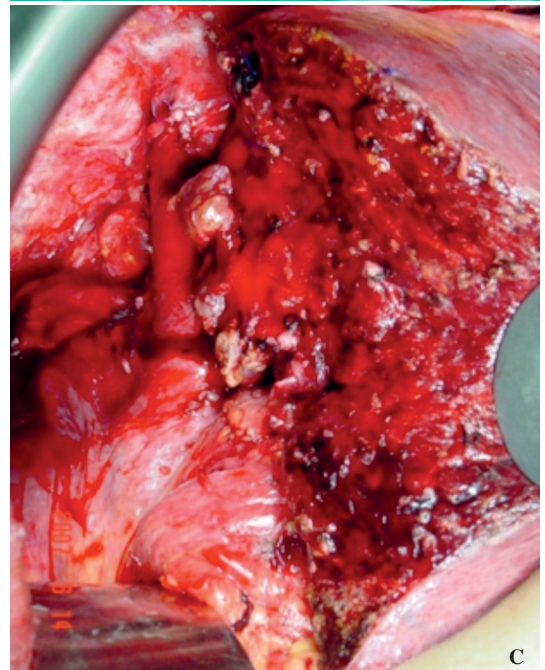
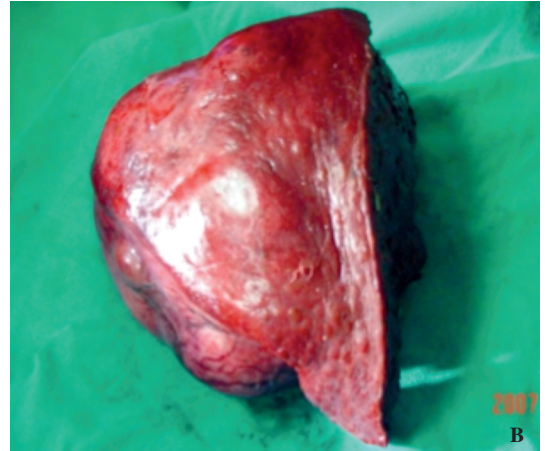
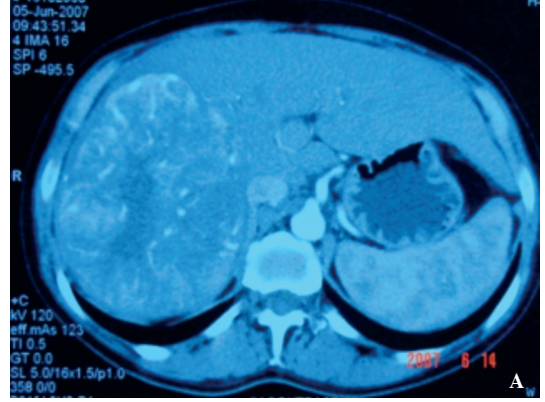
**Tablo 3: Bazı büyük serilerde karaciğer rezeksiyonu sonrası mortalite ve sağ kalım oranları**

Yazar	Yıl	Hasta Sayısı	Mortalite (%5)	5- Yıllık Sağ Kalım
Hanazaki	2001	100	7	34
Cha	2003	180	3	69
Wu	2005	265	4	61
Wang	2010	438	8	43
Zhou	2010	1018	-	65

## KOLANJİOKARSİNOM

### Karaciğer Rezeksiyonu

Kolanjiokarsinom HSK'dan sonra karaciğerin ikinci sıklıkta görülen kanseridir. Tüm karaciğer primer kanserlerinin yaklaşık %15'ini oluşturur. Tüm kolanjiokarsinomların da ancak %10'u intrahepatik yerleşimlidir. Ancak ileri evrelerde semptom vermesi nedeni ile erken tanısı zordur ve bu durum prognozunun da kötü olmasına neden olur. İntrahepatik kolanjiokarsinomlu hastala-



**Şekil 1:** A. Karaciğer sağ lobda 12 cm çaplı hepatosellüler karsinom. Sol lob hipertrofik ve yeterli hacimde. B. Sağ hepatektomi ile çıkan spesmen C. Ameliyat sonrası görünüm.

rın yaklaşık %10-15'inde tanı anında lokalize hastalık görülmekte ve bu hastaların da yarısından azı cerrahi tedavi için uygun olmaktadır<sup>(11)</sup>. R0 rezeksiyon yapılan hastalarda ortalama sağ kalım 30 aydır. Lenf nodu metastazı olması prognozu olumsuz yönde etkilemektedir.

Tümörün infiltratif yapısı nedeni ile de cerrahi tedaviye karşın her zaman tümör negatif sınır elde edilememesi de kolanjiokarsinomların olumsuzluklarından biridir<sup>(12)</sup>.

Kolanjikarsinomun temel tedavisi cerrahi rezeksiyondur. Rezeksiyonun genişliğine, tümörün yeri, büyüklüğü, infiltratif yapısı ve satellit nodüllerin varlığına göre karar verilir. R0 rezeksiyon yapılanlarda 5 yıllık sağ kalım %40'lara varabilirken, rezeksiyon yapılamayan hastalarda bu oran % 0'dır<sup>(13,14)</sup>. Vasküler invazyon halinde, R0 rezeksiyon yapılabilecekse vasküler rezeksiyonun karaciğer rezeksiyonuna eklenmesi, sağ kalımı arttırmaktadır.

### Lenfadenektominin Yeri

Lenf nodu metastazlarının olması prognozu olumsuz yönde etkilediğinden cerrahi tedaviye lenf nodu disk-

siyonun da eklenmesinin yararlı olabileceği öne sürülmektedir<sup>(15)</sup>. Yapılması halinde önerilen hepatoduodenal lenf nodu diskeksiyonudur. Buna karşın bu konuda bir fikir birliği yoktur.

Lenf nodu metastazı varlığında bu lenf nodlarının tamamının diskeksiyon alanında olduğunu düşünmek mümkün değildir. Lenf nodu metastazı ileri evre hastalığın bir göstergesidir ve çoğu cerrah tedavide rutin lenf nodu diskeksiyonu yapılmamaktadır<sup>(14)</sup>.

### Karaciğer Transplantasyonu

Çok farklı sonuçların bildirilmesi ve genellikle yüz güldürücü verilerin olmaması nedeni ile kolanjiyosellüler karsinom tedavisinde karaciğer transplantasyonu çoğu merkez tarafından önerilmemektedir. Buna karşın seçilmiş olgularda, özellikle tek ve küçük tümör olması durumunda iyi sonuçlar bildiren merkezler de vardır<sup>(16)</sup>.

Lenfovasküler invazyon, perinöral invazyon, muifokal tümör varlığı, infiltratif tarzda büyüme ve primer sklerozan kolanjit varlığı transplantasyon için kötü prognostik değişkenler olarak bildirilmektedir<sup>(17,18)</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Abdalla EK, Adam R, Bilchik AJ et al. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2002; 26: 1342-7
2. Fazakas J Mándli T, Ther G, Arkossy M, Pap S, Füle B, Németh E, Tóth S, Járay J. Evaluation of liver function for hepatic resection. *Transplant Proc*. 2006; 38: 798-800
3. Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How much remnant is enough in liver resection? *Dig Surg*. 2012; 29: 6-17
4. Pang TC, Lam VW. Surgical management of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015 Feb 27; 7: 245-52
5. Abbasoglu O, Berker M, Ayhan A, Palaoglu S, Sa-yek I. The effect of the pineal gland on liver regeneration in rats. *J Hepatol*. 1995; 23: 578-81
6. Ikai I, Arai S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamaoka Y. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004 Aug 15; 101: 796-80
7. Yamao T, Imai K, Yamashita YI, Kaida T, Nakagawa S, Mima K, Hashimoto D, Chikamoto A, Ishiko T, Baba H. Surgical treatment strategy for hepatocellular carcinoma in patients with impaired liver function: hepatic resection or radiofrequency ablation? *HPB (Oxford)*. 2017 Oct 5. pii: S1365-182X (17)30936-X. doi: 10.1016/j.hpb.2017.08.031. [Epub ahead of print]
8. Abbasoglu O. Role of liver resection in the management of multinodular hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015; 7: 2237-40
9. Hsu CY, Liu PH, Hsia CY, Lee YH, Nagaria TS, Lee RC, Lin HC, Huo TI. Surgical Resection is Better than Transarterial Chemoembolization for Patients with Hepatocellular Carcinoma Beyond the Milan Criteria: A Prognostic Nomogram Study. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 994-1002
10. Yamashita Y, Ikeda T, Kurihara T, Yoshida Y, Takeishi K, Itoh S, Harimoto N, Kawanaka H, Shirabe K, Maehara Y. Long-term favorable surgical results of laparoscopic hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a single-center experience over a 10-year period. *J Am Coll Surg*. 2014; 219: 1117-23X
11. Tan JC, Coburn NG, Baxter NN, et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma--a

- population-based study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 600-8
12. Michelle C Ellis, Maria A Cassera, John T Vetto, Susan L Orloff, Paul D Hansen, and Kevin G Billingsley. *Surgical treatment of intrahepatic cholangiocarcinoma: outcomes and predictive factors. HPB (Oxford)*. 2011; 13: 59-63
  13. Choi SB, Kim KS, Choi JY, et al. *The prognosis and survival outcome of intrahepatic cholangiocarcinoma following surgical resection: association of lymph node metastasis and lymph node dissection with survival. Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3048-56
  14. de Jong MC, Nathan H, Sotiropoulos GC, et al. *Intrahepatic cholangiocarcinoma: An international multiinstitutional analysis of prognostic factors and lymph node assessment. J Clin Oncol* 2011; 29: 3140-5
  15. Jutric Z, Johnston WC, Hoen HM, et al. *Impact of lymph node status in patients with intrahepatic cholangiocarcinoma treated by major hepatectomy: a review of the National Cancer Database. HPB (Oxford)* 2016; 18: 79-87
  16. Hashimoto K, Miller CM. *Liver transplantation for intrahepatic cholangiocarcinoma. J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2015; 22: 138-43
  17. Robles R, Figueras J, Turrión VS, et al. *Spanish experience in liver transplantation for hilar and peripheral cholangiocarcinoma. Ann Surg* 2004; 239: 265-71
  18. (Kimberly M. Brown, Abhishek D. Parmar, David A. Geller. *Intrahepatic Cholangiocarcinoma Surg Oncol Clin N Am* 2014; 23: 231-246
  19. Nakayama H, Takayama T. *Role of surgical resection for hepatocellular carcinoma based on Japanese clinical guidelines for hepatocellular carcinoma. World J Hepatol*. 2015; 7: 261-9



# PRİMER KARACİĞER TÜMÖRLERİ TEDAVİSİNDE KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Dr. Kaan Karayalçın

Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı

## Özet:

*Primer karaciğer kanseri dünyada beşinci en sık görülen kanser türü ve üçüncü en sık kansere bağlı ölüm nedenidir. Hastaların çok büyük çoğunluğunda hepatosellüler kanser(HCC) kronik karaciğer hastalığı ve sirozun bir komplikasyonu olarak gelişir. HCC tedavisinin ana öğeleri rezeksiyon ve transplantasyon cerrahisidir. Karaciğer nakli sadece hastalıklı karaciğeri ve altta yatan hepatokarsinojenik mekanizmaları ortadan kaldırmamakta aynı zaman da kanseri de yok etmektedir. Milan ve UCSF kriterlerinin uygulanması yaşam sürelerine önemli katkılar sağlamıştır ancak biriken data özellikle karaciğer greftlerinin bir kamu kaynağından kullanılmadığı canlı verimli karaciğer nakillerinde çok kısıtlayıcı olabileceğini göstermiştir.*

## Abstract:

*Primary liver cancer is the fifth most common cancer and third commonest cause of cancer deaths worldwide. In the vast majority of the patients hepatocellular carcinoma(HCC) develops as a complication of chronic liver disease and cirrhosis. The mainstay of treatment of HCC has been both resectional and transplantation surgery. Liver transplantation is the best treatment approach as it not only eliminates the diseased liver and the underlying hepatocarcinogenic mechanisms but also the cancer. The Milan and UCSF selection criteria have resulted major improvements in patient survival, however cumulative experience has shown that Milan criteria can be too strict especially in living donor liver transplantation where the liver grafts are not public resources.*

Primer karaciğer kanseri (hepatocellüler cinsinom – HCC) tüm dünyada en sık görülen kanser türleri içinde 5. sırada, kanser ölçümlerinde de 3. sırada görülmektedir<sup>(1)</sup>.

HCC için çeşitli risk faktörleri vardır. Hepatit B virüsü özellikle Asya ve Afrika’da ön sırada iken, Hepatit C virüsü Avrupa ve Kuzey Amerika’da daha ön plandadır. Kronik karaciğer hastalığı ve siroz HCC’nin en sık nedenidir. Hepatit B ve C virüsleride kronik karaciğer hastalığının en sık nedenidir<sup>(2)</sup>. Bu nedenlerle HCC insidansı hepatit B ve C insidansı ile paraleldir. HCC için diğer risk faktörleri alkol, hemokromatoz, steatohepatit, kriptojenik siroz, aflotoksin, thorotrast, androjenik steroidler gibi çevresel faktörlerdir<sup>(3)</sup>.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

Türkiye’de HCC insidansı Sağlık Bakanlığı verilerine göre 0.83/100.000 olarak bulunmuştur. 2014 yılında yayımlanan çok merkezli bir çalışmada HCC tanısı alan 963 hasta incelenmiş ve Türk popülasyonunda HCC gelişimi ile ilgili birçok veri ortaya konmuştur<sup>(4)</sup>. Bu çalışmada erkek/kadın oranı 4.8:1 bulunmuştur. Etyolojik risk faktörleri içinde hepatit B %57,6 hepatit C % 16,5, kronik alkol kullanımı %14,2 oranındadır.

Erkeklerde ortalama yaş 60,05 ± 13,8 (15 -91), kadınlarda ise ortalama yaş 61,42 ± 11,1 (18 – 96) olarak saptanmıştır.

Bu çalışma hastaların AJCC sınıflamasına göre evrelemesi yapıldığında Evre 1 ve 2’nci %45,8, Evre 3 ve 4 % 54,2 olduğu saptanmıştır.



AFP değerlerine göre yapılan gruplandırma (Grup 1 AFP 5,8-20, Grup 2 < 400, Grup 3 > 400) hastalarında % 36,5 1 grupta, % 34,5: 2 grupta, %29 hastanın 3. grupta yer aldığı görülmüştür.

Child skorlamasına göre aynı hastalar değerlendirildiğinde % 53,7 hasta Child A, % 26,4 hasta Child B, % 19.9 hasta Child C grubunda yer almıştır.

## HCC TEDAVİSİ

HCC tedavisinde küratif tedavi alternatifleri arasında iki seçkin yöntem vardır. Cerrahi rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu.

## KARACİĞER REZEKSİYONU

Karaciğer rezeksiyonu altta yatan bir kronik karaciğer parankim hastalığı olmadığında ilk tedavi seçeneğidir. Ancak HCC'lerin büyük çoğunluğunun kronik karaciğer parankim hastalığı zeminde geliştiği göz önüne alındığında rezeksiyon ile ilgili ciddi sınırlılıklar vardır. HCC kronik karaciğer parankim hastalığı zemininde geliştiğinde ve hasta Child B veya C olduğunda rezeksiyon / transplantasyon tartışması önemini kaybetmektedir. Ancak Child A hastalarda rezeksiyon/ transplantasyon tartışması güncelliğini korumaktadır.

Karaciğer sentetik fonksiyonlarının korunduğu ve portal hipertansiyon gelişmediği hastalarda rezeksiyon düşük mortalite, donör gereksiniminin olmaması, düşük maliyet gibi önemli avantajlara sahiptir. Dezavantajı ise nüks oranının yüksekliği ve altta yatan karaciğer parankim hastalığının devam etmesidir. Tümör nüksü ilk beş yılda % 50 civarındadır. Tüm bu dezavantajlarına rağmen rezeksiyon özellikle karaciğer transplantasyonunun tümör özellikleri nedeniyle kontredike olduğu hastalarda da uygulanabilirliği nedeniyle yaygın kullanım alanı bulmaya devam etmektedir.

## KARACİĞER TRANSPLANTASYONU

Karaciğer transplantasyonunun geçmişi 1960'lı yıllara gitmektedir ve ilk nakiller karaciğer tümörleri için yapılmıştır. Ancak 1980'li yılların ortalarında cyclosporinin kullanıma girmesi karaciğer naklinin tüm dünya da yaygın olarak uygulanabilir olmasını sağlamıştır. Günümüzde 1 ve 5 yıllık sağ kalım % 85 ve % 70'i aşmaktadır<sup>(5)</sup>.

Karaciğer naklinin amacı altta yatan hastalıktan bağımsız olarak tüm alıcılara sınırlı bir kaynaktan gelen donörler ile adil, etik ve maliyet –etkin bir şekilde maksimum yarar sağlamaktır.

## HCC için Karaciğer Transplantasyonu Adaylarının Değerlendirilmesi

HCC için ideal evreleme sistemi tümörün evresini, karaciğer fonksiyonlarını ve hastanın genel değerlendirilmesini bir arada yapabilmelidir. Son yıllarda birçok evreleme sistemi geliştirilmesine rağmen hiçbirisi tüm dünyada yaygın olarak kabul görmüştür<sup>(6,7)</sup>. Bunların içinde Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) evreleme sistemi tedavi önerisiyle prognozu birbirine bağlayan tek sistem olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır<sup>(8)</sup>.

Çıkarılan karaciğerdeki patolojik özellikler (tümör çapı, nodül sayısı, satellit lezyonlar, makro ve ya mikroskopik invazyon, lenf nodu metastazı varlığı) HCC evrelemesi için önemlidir. Ancak evreleme sistemlerinin tedaviye kılavuzluk yapabilmesi için karaciğer transplantasyonu öncesi bu bilgilere ihtiyaç vardır ve bunu sağlayan da görüntüleme sistemleridir.

Görüntüleme sistemlerdeki tüm teknolojik ilerlemelere rağmen patoloji ile korelasyonlarında ciddi hata payları devam etmektedir<sup>(9)</sup>. Manyetik Rezonans veya bilgisayarlı tomografinin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir.

18 F – FDG PET'in extrahepatik hastalığı göstermesi açısından rutin kullanılması tartışmalıdır. Ancak PET'de karaciğer tutulumunun olmasının tek başına kötü prognostik kriter olduğu ve karaciğer transplantasyonu için bir kontrendikasyon kriteri olabileceği de öne sürülmüştür<sup>(10)</sup>.

HCC tedavisinde karaciğer naklinin kullanılması başlangıçta yüksek rekürrens (5 yıl % 32- 54 ) ve düşük 5 yıllık yaşam süresi ile sonuçlanmıştır<sup>(11,12)</sup>. Bunun en önemli nedeni de rezeksiyona uygun olmayan ileri vakaların seçilmiş olmasıdır. Bu olumsuz sonuçlardan öğrenilen dersler sonucunda sınırlı donör havuzu bulunan transplantasyonda seçim kriterleri geliştirilmiştir<sup>(13)</sup>.

Bu kriterlerden en yaygın olarak kullanılan ve günümüzde de kadavra organ naklinde bir çok ülkede legal zorunluluk olan Milan kriterleri 1996 yılında 48 hastalık bir prospektif çalışma olarak yayımlanmıştır<sup>(13)</sup>.

5 cm'den küçük tek nodül veya boyutu 3 cm'den küçük en fazla 3 nodül Milan kriterlerinin esasını oluşturmaktadır. Bu kriterler kullanıldığında 5 yıllık yaşam süresi % 70'lere ulaşmakta ve rekürrens %15'lerin altına inmektedir. Milan kriterleri dışında karaciğer nakli için en önemli kontrendikasyon makrovasküler (portal ve ya hepatik ven) invazyon varlığıdır. Mikrovasküler invazyon varlığında da sonuçlar yüz güldürücü değildir ancak preoperatif olarak ortaya konması zor olan mikrovasküler invazyon Milan kriterleri içinde yer alan tümörlerde düşük oranda görülmektedir.

Milan kriterleri için getirilen en önemli eleştiriler de bu kriterlerin legal olarak zorunlu uygulandığı ülkelerdeki sonuçlarla, bu kriterlerin dikkate alınmadığı canlı vericili karaciğer nakli sonuçlarının bazı hasta gruplarında benzer iyi sonuçlar vermesidir.

Genişletilmiş kriterler olarak adlandırılan University of San Francisco(UCSF) kriterleri (Tek nodül 6,5 cm maximum çap veya 3 HCC nodülü maximum 4,5 cm çap veya toplam nodül çapı 8 cm) ile elde edilen yaşam süresi ve nüks oranı Milan kriterleri ile benzer bulunmuştur<sup>(14)</sup>.

Ülkemizde ve birçok ülkede Milan kriterleri kadavra organ naklinde legal zorunluluk iken, transplantasyonların neredeyse tamamının kadavra donör havuzuyla gerçekleştiği İngiltere’de genişletilmiş kriterler uygulanmaktadır. Beş cm’den küçük tek tümör veya maximum boyutu 3 cm olan 5 nodül veya 5 cm’den büyük ancak 7 cm’den küçük ve takipte %20’den fazla büyüme olmamış nodül varlığı günümüzde İngiltere’de uygulamada olan kriterlerdir. Tümör rüptürü ve AFP’nin 10.000’in üzerinde olması mutlak kontrendikasyonlardır<sup>(15)</sup>.

AFP değerinin 1000’in üzerinde olduğu hastalarda vasküler invazyon ve kötü diferansiye tümör varlığı yüksek oranda gözükmemektedir<sup>(16)</sup>.

### Normal Parenkim Zemininde Gelişen HCC’de Transplantasyon

HCC’lerin % 90’ı kronik karaciğer parenkim hastalığı zemininde gelişirken yaklaşık % 10’u normal karaciğerde oluşmaktadır. Bu hastalarda tanı genellikle ileri evrelerde konulmaktadır. Rezeksiyon bu hastalarda ilk tercih edilen yöntemdir. Karaciğer rezervinin korunmuş olması geniş karaciğer rezeksiyonlarına olanak tanımaktadır<sup>(17)</sup>. Ancak sirotik hastalarda olduğu gibi lokal lüks yüksek oranda (%30-73) görülmekte, bu durumda da 5 yıllık survival (%25-81) olumsuz olarak etkilenmektedir<sup>(18, 19)</sup>.

European Liver Transplant Registry (ELTR) datası non-sirotik hastalarda rezeksiyon sonrası nüks HCC geliştiğinde karaciğer transplantasyonunun 5 yıllık % 60’lık bir survival sağlayabileceğini göstermektedir<sup>(20)</sup>. Makrovasküler invazyon ve lenf nodu metastazı varlığı rezeksiyondan sonra ilk 1 yılda nüks nakil sonrası sonuçlanan olumsuz etkileyen risk faktörleri olarak saptanmış bu çalışmada.

Non-sirotik zeminde gelişen HCC’de primer olarak karaciğer nakli uygulaması ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcuttur<sup>(21)</sup>. Genel olarak kabul edilen görüş rezeke edilemeyecek durumda olan HCC’ler için karaciğer nak-

li kontrendikasyonu ekstahepatik hastalık ve makrovasküler invazyon varlığıdır. Milan kriterleri sınırlayıcı faktör değildir.

### HCC Tedavisinde Canlı Vericili Karaciğer Nakli

Canlı vericili karaciğer nakli kadavra organ nakli sayısının kısıtlı olduğu ülkelerde çok yaygın olarak uygulanmaktadır. Ülkemizde de karaciğer nakillerinin yaklaşık % 80’i canlı verici nakillerdir. HCC tedavisinde karaciğer nakli uygulamasında canlı vericili nakil özel bir duruma sahiptir. Genel donör havuzunu kullanılmaması HCC tedavisinde canlı vericili nakil uygulamasının kadavra karaciğer nakline göre daha geniş sınırlarla veya başka bir deyişle daha ileri HCC vakalarına uygulama olanağı vermektedir. Legal olarak kadavra organ naklinde olduğu gibi Milan kriterleri bir zorunluluk değildir ancak canlı vericili nakilde potansiyel donör mortalitesi ve morbitesinin varlığı da endikasyonların sınırsız olmasının önündeki engeldir.

Yapılan bir çalışmada Milan kriterleri esas alınırsa HCC’lerin ancak % 6’sına transplant yapılabileceği ortaya konmuştur<sup>(22)</sup>. Bu bilgilerin de ışığında tüm dünyada canlı vericili karaciğer nakillerinde Milan ve UCSF kriterlerinin ötesinde yeni kriterler ortaya atılmıştır ancak bu kriterler merkezden merkeze büyük değişimler göstermektedir<sup>(23, 24)</sup>.

Lee ve arkadaşları<sup>(23)</sup> tarafından önerilen Asan kriterleri ile (maximum çap 6 cm olan 5 nodül) 5 yıllık yaşam süresi Milan kriterlerine benzer % 76’lık bir oran elde edilmiştir.

Hanzhou grubu ise tümör çapı ve sayısını arttırmak için değerlendirmeye preoperatif biyopsiyi de eklemiştir<sup>(24)</sup>. Toplam tümör çapının 8 cm’den küçük olmalı veya toplam tümör çapı 8 cm’den büyükse biyopsi kötü diferansiye olmamalı ve AFP değeri 400’den az olmalıdır.

Histopatolojik olarak gösterilen mikrovasküler invazyon ve tümör diferansiyasyonu post transplant rekürrens ve yaşam süresi üzerine etkili en önemli faktörlerdendir<sup>(25)</sup>. Biopsilerin kanama, ekim gibi potansiyel komplikasyonların yanı sıra bu bilgileri sağlamadaki güvenilirlikleri de çok tartışmalıdır<sup>(26)</sup>.

Ülkemiz de yapılan bir çalışmada da Milan ve UCSF kriterleri aşan HCC bulunan hastalarda en önemli prognostik faktör histopatolojik olarak kötü diferansiye tümör varlığı olmuştur<sup>(27)</sup>. Bu çalışmada Milan ve UCSF kriterleri aşan tümör varlığı ile elde edilen 5 yıllık yaşam süresi bu kriterlerin içinde olan hastalarla benzer bulunmuştur.

### Tümör Evresinin küçültülmesi (*Downstaging*)

Başlangıçta Milan kriterlerini aşan hastalarda loko-rejyonel tedavilerle (TACE veya TACE+RF) evre küçültülebileceği ve daha sonra çok iyi sonuçlarla transplante edilebilecekleri konusunda bir çok çalışma mevcuttur<sup>(28, 29)</sup>. Ancak hangi hastalara bu tedavilerin uygulanabileceği, hangi tedavinin en uygun olduğu konusunda fikir birliği yoktur.

Lokorejyonel tedavinin yanıtının değerlendirilmesinde hangi yöntemlerin kullanılacağı da tartışmalı olsa da CT veya MR 'la tümör çapının ölçülmesi genel yaklaşımdır. Başarılı bir lokal tedaviden sonra transplantasyona kadar en az 3 ay beklenmesi de tümör biyolojisi ortaya koymak açısından önerilen yaklaşımdır.

Bu konuda yayınlanmış 12 çalışmayı değerlendiren bir sistematik derlemede evre küçültme başarısı % 11 – 77 arasında bulunmuştur<sup>(30)</sup>.

Lokorejyonel tedavilerin bir başka pretransplant uygulama alanında kadavra bekleme listesindeki hastaların liste dışına çıkmasını engellemek için kullanılmalarıdır.

### Transplantasyon Sonrası İzlem

HCC için yapılan karaciğer naklinden sonra ana kaygı tümör nüksüdür ve bu durum % 8 -20 oranında gö-

rülmektedir<sup>(31)</sup>. Nüks genellikle ilk iki sene içerisinde olmaktadır ve median yaşam süresi tanıdan sonra 1 yıldan kısa olmaktadır<sup>(32)</sup>. Rutin görüntüleme ve Alfa Fetoprotein takibi, nüksün erken tanınmasına ve lokal ablatif tedavilerle hastaların yaklaşık üçte birinde yaşam süresi uzatılabilmesine olanak sağlamaktadır<sup>(33)</sup>. Takipte görüntülemenin zamanlamasıyla ilgili tartışmalar devam etmektedir ancak 6 ayda bir MR ya da BT çekilmesi genel kabul görmüştür.

Post transplant en tartışmalı konulardan biriside immünespresif ilaçlarının seçimi ve uygulama biçimidir. m-Tor inhibitörlerinin immünespresif etkilerinin yanı sıra güçlü anti-neoplastik özellikler gösterdiği deneysel olarak gösterilmiştir<sup>(34)</sup>. Klinikte de bir m-Tor inhibitörü olan sirolimusun tümör nüksünü azalttığı ve transplantasyon sonrası yaşam süresini uzattığı retropektif olarak gösterilmiştir<sup>(35)</sup>. Adjuvan tedavilerin nüksü azaltmada rolü de değişik ajanlarla yapılan çalışmalarla saptanmaya çalışılmış ancak az sayıda hasta ve retrospektif data içeren bu çalışmalar net bir fayda ortaya koyamamıştır.

### KAYNAKLAR

1. Monto A, Wright T: *The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma*, *Semin Oncol*, 2001; 28, 441-9
2. El-Serag HB: *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*, *Gastroenterology* 2012; 142, 1264-1273
3. Bugianesi: *Non-alcoholic steatohepatitis and cancer*, *Clin Liver Dis*, 2007; 11, 191-207
4. Alacacioglu A, Somali I, Simsek I, et al: *Epidemiology and survival of hepatocellular carcinoma in Turkey: outcome of multicenter study*, 2008; *JPN J Clin Oncol*, 38, 683-8
5. Vitale A, Morales RR, Zanusi G, et al: *BCLC staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma*, *Lancet Oncol*, 2011; 12, 654-662
6. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al: *A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma*, *J Hepatol*, 199; 31, 133-141
7. Kudo M, Chung H, Osaki Y: *Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP Score)*, *J Gastroenterol*, 2003; 38, 207-215
8. Llovet JM, Bru C, Bruix J: *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*, *Semin Liver Dis*, 1999, 19: 329-338
9. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, et al: *Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation*, *Liver Transpl*, 2011; 17 (suppl2), S117-S127
10. Hong G, Suh K-S, Suh S-w, et al: *AFP and 18F-FDG positron emission tomography predict tumor recurrence better than Milan criteria in living donor liver transplantation*, *J Hepatol*, 2016; 64, 852-859
11. Gores GJ: *Liver transplantation for malignant disease*, *Gastroenterol Clin North Am*, 1993; 22, 285-299
12. Iwatsuki S, Starzl TE: *Role of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma*, *Semin Surg Oncol*, 1993; 9, 337-340
13. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al: *Liver transplantation for the treatment of small hepato-*

- cellular carcinomas in patients with cirrhosis, N Engl J Med, 1996; 334, 693-699*
14. Prasad KR, Young RS, Burra P, et al: *Summary of candidate selection and expanded criteria for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a review and consensus statement, Liver Transpl, 2011; 17 (suppl 2), S81-89*
15. NHS Blood and Transplant Liver Advisory Group, *Liver transplantation .selection criteri and recipient registration, policy 195/4, 2014*
16. Hakeem AR, Young RS, Marangoni G, et al: *Systematic review: the prognostic role of AFP following liver transplantation for hepatocellular carcinoma, Aliment Pharmacol Ther, 2012; 35 (9), 987-999*
17. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, et al: *Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation, N Engl J Med, 2007; 356, 1545-1559*



# PRİMER KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE RADYOEMBOLİZASYON

Dr. Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı

## Özet:

*Radyoembolizasyon (RE) karaciğer tümörlerinde tümörü besleyen arter yoluyla yüksek doz radyasyonla yüklü mikrokürelerin tümör dokusuna gönderilmesiyle uygulanan bir internal radyasyon tedavisi şeklidir. RE tümörde çok yüksek doz radyasyon maruziyeti ve hasar oluştururken, sağlıklı karaciğer dokusu mümkün olduğunca radyasyon hasarından korunmuş olmaktadır. Tedavinin etkinliği tümörün yerleşimi ve histopatolojik tipinden bağımsızdır. RE inop hastalarda çoğunlukla palyatif tedavi yaklaşımı olup, iki aşamalı uygunluk değerlendirmesi sonucu uygulanmaktadır. Hepatosellüler kanser ve kolanjiyoselüler kanserli hastalarda RE, diğer tedaviler altında progresyon olması durumunda, yaygın hastalık olması durumunda, transplantasyona hazırlıkta ve tümör evresi gerileterek cerrahi olanağı sunma gibi endikasyonlarla uygulanmakta olup, literatürde oldukça başarılı sonuçlar bildirilmektedir.*

## Abstract:

*Radioembolization (RE) is an internal radiation therapy performed by delivering radioactive microspheres to hepatic tumors by means of tumor arteries. While RE provides high radiation exposure within tumor resulting with radiation hazard, healthy liver cells can extensively be protected. Therapeutic effect is independent from location and histopathological type of tumor. RE is mostly palliative for inoperable patients and needs a two step evaluation for eligibility. Common indications of RE are progressive uncontrolled disease, extensive disease, bridging to transplantation and enabling possible surgery by downstaging. Promising results with RE therapy for primary hepatic tumors have been reported in literature so far.*

## GENEL BİLGİLER

Radyoembolizasyon (RE) karaciğer tümörlerinde tümörü besleyen arter yoluyla yüksek doz radyasyonla yüklü mikrokürelerin tümör dokusuna verilerek tümörösidal etki oluşturmak amacıyla uygulanan bir internal radyasyon tedavisi şeklidir. Karaciğerde her organda olduğu gibi arteryel ve venöz dolaşım bulunmakla birlikte, diğer organlara göre dolaşım karaciğere özgü farklılık göstermektedir. Buna göre, sağlıklı karaciğer hücreleri büyük oranda portal venöz sistemden beslenirken, karaciğerde primer veya metastatik malign neoplastik hücrelerin beslenmesi farklı olarak arter yoluyla olmaktadır. Bu noktadan hareketle, karaciğerde tümörün bulunduğu

bölgeye tümörü besleyen arter yoluyla yüksek doz radyasyon gönderildiğinde, arteryel kan akımı sayesinde verilen radyasyon büyük damarlar boyunca tümör dokusu içinde ilerleyip, yüklü bulunduğu mikroküre çapından daha küçük kapiller damar bölgesine geldiğinde ilerleyememekte ve emboli oluşturarak takılı kalmaktadır. Bu sayede de bulunduğu bölgeye yaydığı radyasyon sebebiyle çevresinde bulunan tümör dokusunda içeriden radyasyon hasarı gerçekleşir. Tümörde yüksek doz radyasyon maruziyetine bağlı hasar gelişirken, radyasyon yüklü mikrokürelerin ulaşmadığı sağlıklı karaciğer dokusu ve komşu diğer organ ve dokular radyasyonun zararlı etkilerinden mümkün olduğunca korunmuş olmaktadır. Bu nedenle RE, vasküler girişimsel yolla verilme-

si, tümörde çok yüksek radyasyon maruziyeti oluşturmaya bağlı olarak etkinliği yüksek bir tedavi olması ve bunun yanında karaciğer kanlanması özel duruma bağlı olarak tümöre özgü bir dağılım pateni gösterip sağlıklı karaciğer dokusuna mümkün olduğunca az zarar vermesi yönlerinden diğer tedavi yaklaşımlarından ayrılır. RE'de tedavi etkinliği karaciğerdeki tümörün histopatolojik tipinden ve yerleşim yerinden bağımsızdır. Tümöre vasküler yolla ulaşılabilir olması ve verilen radyasyon yüklü mikrokürelerin tümör dokusunda kapiller embolizasyon mekanizmasıyla tutulabiliyor olması tedavi için gereken şartlardır<sup>(1,2)</sup>.

RE uygulamalarında en çok kullanılan radyofarmasötik bir saf beta-yayıcı radyonüklid olan Yttriyum-90 (Y-90) ile işaretlenmiş mikrokürelerdir. Günümüzde ticari olarak reçine ve cam mikroküre olmak üzere iki farklı türde mikroküre bulunmaktadır. Temel olarak her iki mikroküre tipinde de kullanım amacı aynı olmakla birlikte uygulamada ve hasta seçiminde kullanılan mikroküre tipi önem arz edebilmektedir. Y-90'nın fiziksel yarı ömrü 64.2 saat ve yumuşak dokuda menzili ortalama olarak 2,5 mm ve maksimum 10 mm'dir. Saf beta yayıcı bir radyofarmasötik olduğu için, hastaya doğru şekilde verildiği takdirde, hastanın karaciğer dışındaki diğer organlarına ve hastaya bakım veren personelle hasta yakınlarına hasta kaynaklı bir radyasyon maruziyeti olması beklenmez. Bu nedenle RE uygulanması ve tedavi sonrası hasta gözetimi için kontrollü radyasyon alanı gibi özel tedbirler gerekmemektedir<sup>(1,2)</sup>.

RE tedavisinde tedavi uygulaması için multidisipliner ekip çalışması yapılması büyük önem taşımaktadır. RE tedavi ekibinde tedavi uygulayıcıları olan Nükleer Tıp ve Girişimsel Radyoloji doktorları ile birlikte Medikal Onkoloji, Gastroenteroloji ve Genel Cerrahi doktorları ile de yakın temas ve işbirliği gerekmektedir<sup>(1-3)</sup>.

### HASTA SEÇİM KISTASLARI

RE primer ve metastatik karaciğer tümörlerinde oldukça etkin bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, her hastaya uygulanamamaktadır ve tedavinin uygulanabilirliği için hastaların bazı şartlara sahip olması beklenir. Herşeyden önce RE tedavisi düşünülen hastalar çok iyi bir cerrahi değerlendirmeden geçmeli ve cerrahi edilemez durumda olmaları gerekmektedir. RE tedavisi sonrası hastanın cerrahi şansı olabilir ve önceden RE uygulanmış olması cerrahi başta olmak üzere diğer tedavi seçenekleri için herhangi bir engel oluşturmamaktadır. RE hem primer karaciğer tümörlerinde hem de karaciğerin metastatik hastalığında uygulanabilen bir tedavi yöntemidir. Hastaların RE tedavisine uygunluğu ideal olarak multidisipliner tümör konseylerinde farklı branşlardaki

hekimlerin hastayı değerlendirmeleri yoluyla kararlaştırılmalıdır. Buna göre temel olarak aşağıdaki kistaslar gözetilir<sup>(1-4)</sup>:

- 1) Performans durumunun iyi olması (ECOG 0-2)
- 2) Serum transaminazlarının (ALT ve AST) üst sınırın 5 katından düşük olması
- 3) Serum Albumin değerinin >3 gr/dl olması
- 4) Serum total bilirubin değerinin <2 mg/dl olması
- 5) Hastada cerrahiye uygun olmayan malign karaciğer tümörü bulunması
- 6) Karaciğer dışı aşırı tümör yükünün (ekstrahepatik metastaz) bulunmaması
- 7) En az 2 ay ömür beklentisi bulunması

Bu kistaslara ek olarak Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından tedavi uygulanacak tümöre vasküler girişimin mümkün olup olmadığı ve diğer alternatif girişimsel tedavilere göre Y-90 mikroküre tedavisinin sağlayacağı avantaj ve dezavantajlar ayrıntılı olarak değerlendirilir. Tüm bu değerlendirmeler yapılırken, hastayı bu tedavi için refere eden klinik disiplinler tarafından da hastanın cerrahi tedavi yönünden bir kere daha değerlendirilmesi ve lokal tedavi yaklaşımına ek olarak sistemik tedavi gerektiren hastalarda diğer yardımcı tedavi seçeneklerinin de değerlendirilmesi yapılır<sup>(1-4)</sup>.

### RADYOEMBOİZASYON TEDAVİSİNE HAZIRLIK İŞLEMLERİ

Tedaviye uygunluğu ilk aşama değerlendirme kistasları değerlendirilen ve uygun bulunan hastalarda tedavi planı için gereken ikinci aşama değerlendirme işlemleri ile tedavi hazırlığı yapılmaktadır. Bu işlemler Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından uygulanan hepatik anjiyografi ve Nükleer Tıp Bölümü tarafından uygulanan hepatik arter perfüzyon sintigrafisidir.

Girişimsel Radyoloji Bölümü tarafından hepatik anjiyografiye femoral arter yoluyla girilerek çoğunlukla karaciğeri besleme olasılığı bulunan bütün abdominal damarların değerlendirilmesi ile başlanır. Bu yolla karaciğerin arteriyel vaskülarizasyonu ayrıntılı bir şekilde ortaya konur ve takiben tedavi uygulanacak lob, segment ya da subsegmenter bölümü besleyen arterlere girilerek tedavi dozunun tam olarak nereden verileceği saptanır. Bu aşamada, mide ve barsaklara olası kollateral ve aksesuar damarlar yoluyla radyomikroküre kaçacağını engellemek ve gastroduodenal ülser gibi bazı tedaviye bağlı komplikasyonları önlemek için gastroduodenal, sağ gastrik arter gibi bazı aksesuar arterler koil ile embolizasyonu genellikle önerilen bir uygulamadır. Her bir işlem sonrasında kontrast verilerek, koil embolizasyon

başarısı test edilir ve gastrointestinal sisteme veya akciğerlere kontrast geçişi olup olmadığı teyid edilerek işlem sonlandırılır<sup>(1,4,5)</sup>.

Hepatik anjiyografi işleminde karaciğerde tedavi uygulanmak istenen bölgenin arteri saptandıktan ve g aksesuar damarlara kaçakları önlemek için koil-embolizasyon işlemi uygulandıktan sonra, 3-5 mCi dozunda 5 cc hacimde Tc99m-makroagregre albümin (MAA) intraarteriyel olarak enjekte edilir. Bu işlemden sonra 1 saat içinde nükleer tıp bölümünde hepatik arter perfüzyon sintigrafisi yapılır. Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi gerek radyoaktivitenin karaciğerdeki dağılımını görüntüleyerek tedavi amacıyla aynı yoldan aynı şekilde uygulanacak Y-90 mikrokürelerin biyodağılımını öngörmek gerekse gastrointestinal bölge ve akciğere olası radyoaktivite kaçacağını saptamak amacıyla hizmet eder. Görüntüleme tekniği olarak çoğunlukla toraks ve abdomeni içeren tüm vücut veya yarıvücut planar görüntü ve abdomenden spot planar ve ek olarak tek foton emisyon tomografisi (SPECT) veya SPECT/BT hibrid kesitsel görüntüleme yöntemleri uygulanır<sup>(1,5)</sup> (Şekil 1a ve 1b).

Hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntüleri Nükleer Tıp hekimi tarafından hem görsel hem de kantitatif yolla değerlendirilerek radyoaktivitenin karaciğerde hedeflenen tümör bölgesine ulaşmış olup olmadığı ve gastrointestinal sisteme aktivite kaçığı olup olmadığı araştırılır. Gastrointestinal sistemin herhangi bir bölümüne çok küçük miktarda kaçık durumunda bile hasta bu tedavi uygulaması için kontrendike kabul edilir. Bilateral akciğerlere aktivite kaçığının düzeyi kantitatif yolla aşağıdaki formül kullanılarak belirlenir:

Akciğer şant oranı (%) = Akciğer sayımları geometrik ortalaması (anterior ve posteriordan) x 100 / Akciğer + Karaciğer sayımları (anterior ve posteriordan) geometrik ortalaması.

Akciğer şant oranının %20 ve üzerinde olması reçineli Y-90 mikroküreler kullanılarak yapılan RE uygulamalarında tedavi için kontrendikasyon oluşturur. Şant oranının %10'dan az olması hesaplanan dozun tamamının hastaya verilebileceğini gösterirken, şant oranı %10 ile %20 arasında ise belli oranlarda doz azaltılarak tedavi yapılması gerekir<sup>(1-5)</sup>.

### TEDAVİ DOZU BELİRLENMESİ

RE tedavisi için hastaya uygulanacak radyoaktivite miktarının belirlenmesi kullanılan Y-90 mikroküre cinsine göre farklılık göstermektedir. Genel olarak reçineli mikroküreler kullanılarak uygulanan tedavilerde vücut yüzey alanına ve tümörün karaciğerdeki yüküne dayanan bir formül kullanılırken, cam mikroküreler için ka-

raciğer hacmi ve akciğer şant oranının dikkate alındığı başka bir formül kullanılmaktadır. Bunun dışında partiyon modeli ve MIRD dozimetrik yöntem gibi daha karmaşık matematiksel işlemler nedeniyle çoğunlukla bilimsel çalışmalarda kullanılan doz belirleme yöntemleri de bulunmaktadır<sup>(1,2,5)</sup>.

### TEDAVİ UYGULAMASI

RE tedavisi Girişimsel Radyoloji bölümünde Girişimsel Radyolog ve Nükleer Tıp hekimi tarafından uygulanmaktadır. Tedavi uygulaması kullanılan mikroküre tipine göre bazı değişiklikler göstermektedir. Femoral arterden girişimsel radyolog tarafından yapılan işlemle transarteriyel yoldan nükleer tıp hekimi tarafından belirlenen ve hazırlanan doz tümörü besleyen arterlere infüzyon yoluyla uygulanmaktadır<sup>(1,2)</sup>.

### HEPATOSELÜLER KANSERDE RADYOEMBOİZASYON

Hepatoselüler kanser (HCC) en sık gözlenen primer karaciğer tümörü olup, halen en ölümcül kanserler arasında yer almaktadır. HCC'nin esas tedavisi küratif cerrahidir. Ancak cerrahi tedavinin mümkün olmadığı hastalarda aralarında Y-90 mikroküre tedavisinin de bulunduğu diğer tedavi yaklaşımları gündeme gelmektedir. HCC hastalarının tedavi kararı için gastroenterolog, cerrah, medikal onkolog, girişimsel radyolog ve nükleer tıp doktorundan oluşan bir konseyin oluşturulması tercih edilmelidir. Hastalar alternatif tüm tedavi yöntemleri açısından değerlendirildikten sonra tedavi uygunluğu verilmelidir.

Salem ve ark'nın 291 HCC hastasını kapsayan çalışmalarında Y90-mikroküre tedavisinden en fazla fayda gören HCC olgularının Child-Pugh A hastaları olduğu ve vasküler invazyon olup olmamasının bu grup için tedavi yanıtını değiştirmediği bildirilmiştir<sup>(6)</sup>.

Inarraiaegui ve ark'nın yayınladıkları çalışmalarında 72 HCC hastasında RE sonrası ortalama sağkalım 72 ay olarak raporlanmış olup, bilobar hasalığı olanların, 5 lezyondan fazla lezyonu olanların ve serum alfa fetoprotein düzeyi 521'in üstünde olanların daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir<sup>(7)</sup>.

Portal ven trombozu varlığı HCC hastalarında ilk başlarda RE tedavisi için kesin bir kontrendikasyon nedeni olarak görülse de günümüzde portal ven trombozu olan hastalarda da RE'nin güvenli bir tedavi yöntemi olduğu görüşü hakimdir. Bu bağlamda, Kulik ve ark. tedaviye RE eklenen portal ven trombozlu HCC hastalarında RE tedavisinin ortalama 3 ay daha fazla sağkalım sağladığını bildirmişlerdir<sup>(8)</sup>.

HCC tedavisinde kemoembolizasyon (KE) da sıklıkla tercih edilen bir tedavi yöntemidir. Kooby ve ark. yaptıkları karşılaştırmalı çalışmalarında HCC hastalarında KE ve RE tedavilerinin eş sağkalım avantajı sağladıklarını bildirmişlerdir<sup>(9)</sup>. Carr ve ark.'nın benzer karşılaştırmalı retrospektif çalışmalarında da RE tedavisinin HCC hastalarında KE tedavisi ile eşdeğer başarı gösterdiği raporlanmıştır<sup>(10)</sup>.

İleri HCC hastalarında kabul görmüş tedavilerden biri de sorafenib tedavisidir. Sorafenib ile RE'nin ileri HCC tanıli hastalarda birebir karşılaştırıldığı ilk prospektif, randomize kontrollü çalışmalar Avrupa'da gerçekleştirilmekte olan 459 hastanın dahil edileceği "The Sorafenib versus Radioembolisation in Advanced Hepatocellularcarcinoma (SARAH) çalışması ve Asya-Pasifik bölgesinde gerçekleştirilmekte olan 360 hastanın dahil edileceği "the SIRT Versus Sorafenib" (SIRveNIB) çalışmalarıdır. Bu randomize, prospektif çalışmalarda cerrahi yapılması mümkün olmayan BCLC evre B ya da C, uzak metastazı bulunmayan lokal ileri HCC tanıli, en azından 3 ay ömür beklentisi olan Child-Pugh skoru 7'nin altında olan hastalarda Sorafenib ve RE tedavilerinin etkinliği birebir karşılaştırılmaktadır. SARAH ve SIRveNIB çalışmalarının verilerinin birleştirilerek değerlendirileceği bir metaanaliz çalışması olan "The sirVenib and SARAH merge PROject "(VES-PRO) çalışmasında da toplam 819 hasta üzerinde Sorafenib tedavisi ile RE tedavilerinin ileri HCC hastalarında tedavi etkinlikleri birebir karşılaştırmalı olarak değerlendirilecektir<sup>(11-13)</sup>.

HCC tanıli hastalarda RE tedavisi cerrahi veya karaciğer transplantasyonu düşünülen hastalarda tümör yükünü azaltıp, planlanan tedavileri mümkün hale getirmek amacıyla da uygulanabilmektedir. Bu sayede, RE öncesi inop kabul edilen hastalarda küratif cerrahi yaklaşım veya transplantasyon mümkün olabilmektedir. Ettore ve ark.'nın karaciğer transplantasyonu yapılmış 365 hastalık çalışmalarında olguların %78,9'unda RE ile hastalık evresinde gerileme saptanmış olup, genel sağkalım 43,9 ay olarak bildirilmiştir<sup>(14)</sup>. Gabr ve ark.'nın yayınladıkları çalışmalarında ortotopik karaciğer transplantasyonu öncesi transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) ve RE tedavilerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır. Toplam 172 HCC hastasını kapsayan bu çalışmada karaciğer transplantasyonuna kadar geçen sürenin RE için TAKE'den anlamlı olarak uzun (RE: 6.5 ay; TAKE: 4.8 ay; p=0.02) olmasının dışında transplantasyon planlanan HCC hastaları için her iki tedavi yöntemi arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>(15)</sup>.

## KOLANJİYOSELÜLER KANSERDE RADYOEMBOLİZASYON

Kolanjiyoselüler kanserler çoğunlukla kötü prognozlu kanserler grubunda yer almaktadır. Yerleşim yerleri ve büyüme paternlerine bağlı olarak radikal tedavilerin uygulanması her zaman mümkün olamamaktadır. Cerrahi şansı olmayan kolanjiyoselüler hücreli kanserler için de şartları sağladığı sürece RE uygun bir tedavi yaklaşımı olarak tercih edilir ve oldukça başarılı sonuçlar vermektedir (Şekil 2 ve Şekil 3).

Literatürde kolanjiyoselüler kanserli hastalarda RE uygulamaları ile ilgili çalışmalar genellikle küçük hasta gruplarını kapsayan çalışmalardır ve bu konuda daha önceden yayınlanmış toplam 12 araştırma makalesini içeren bir metaanaliz çalışmasında ortalama sağkalım 15.5 ay olarak bildirilmiş olup, radyolojik yöntemler kullanılarak kısmi tedavi yanıtı %28, stabil hastalık yanıtı ise %54 olarak bulunmuştur<sup>(16)</sup>. Bahsedilen metaanaliz çalışmasında kolanjiyoselüler kanserde RE tedavisinin diğer tüm tedavilerle karşılaştırıldığında daha iyi sağkalım oranları sağlayan bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir.

Saxena ve ark.'nın 25 kolanjiyoselüler kanser hastasını dahil ettikleri çalışmalarında RE tedavisi sonrası ortalama genel sağkalım 9,3 ay olarak bildirilmiş olup, 2 hastada (%8) evre III bilirubin ve albumin toksisitesi rapor edilmiştir<sup>(17)</sup>. Rezeke edilemeyen kemoterapiye dirençli kolanjiyoselüler kanser tanısıyla RE tedavisi verilen 29 hastanın dahi edildiği bir başka çalışmada ise hastaların birinde tedavi sonrası 30 günlük takipte evre 3 trombositopeni bildirilmiştir<sup>(18)</sup>. Boehm ve ark.'larının 2003-2014 tarihleri arasında yayınlanmış 8 çalışmanın 5'ini dahil ettikleri toplam 127 kolanjiyoselüler kanser hastasını içeren metaanaliz çalışmasında, RE tedavisi sonrası ortalama sağkalım 13,9 ay olarak rapor edilmiştir<sup>(19)</sup>. Literatür bilgilerine dayanılarak kolanjiyoselüler kanserde RE tedavisi sonrası sağkalım süresinin tümörün tek lobta olması, tümör yükü ve hastalara RE öncesi uygulanan diğer tedavilerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Filippi ve ark.'nın 14'ü tek lobta lokalize olmak üzere toplam 18 kolanjiyoselüler kanser tanıli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında RE sonrasında ortalama sağkalım 14,8 ay bulunmuştur<sup>(20)</sup>. Camacho ve ark.'nın 21 kolanjiyoselüler kanser olgulu çalışmalarında düşük tümör yükü olan (%55,5'i tümör yükü <%25) ve ortalama tümör boyutu görece küçük olan (6,6 cm) hastalar çalışmaya dahil edilmiş olup, ortalama sağkalım 16,3 ay olarak bildirilmiştir<sup>(21)</sup>. Literatürde RE sonrası kolanjiyoselüler kanser hastalarında en uzun sağkalım süresi Hoffman ve ark.'nın %75,8'inin tümör yükü ≤%25 olan 33 kolanjiyoselüler kanserli hastayı dahil ettikleri



çalışmalarında bildirilmiş olup, RE sonrası ortalama sağkalım 22 ay olarak bulunmuştur<sup>(22)</sup>.

### RE TEDAVİSİNİN YAN ETKİLERİ

RE tedavisinin en sık gözlenen yan etkileri çoğunlukla kendi kendini sınırlandıran ve ek tedavi gerektirmeyen yorgunluk, karın ağrısı, bulantı, ateş, iştahsızlık, ishal ve geçici transaminaz enzimleri artışıdır<sup>(23)</sup>.

Tedavinin asıl etki mekanizması embolizasyon olmadığından, TAKE gibi benzeri embolizan tedavilerde gözlenen post-embolizasyon sendromu ile çok nadir karşılaşmaktadır. RE tedavisinde saf beta radyasyonu yayıcı radyonüklidle işaretli mikroküreler kullanıldığı için hastalarda özel bir radyasyon izolasyonuna gerek yoktur ve tedavi hasta yatışı yapılmadan ayaktan verilebilmektedir<sup>(24)</sup>. Tedavi uygulaması sırasında, sağlık çalışanlarının ve aile üyelerinin radyasyon maruziyeti çok düşüktür ve ek bir tedbir almak gerekmemektedir<sup>(1, 25)</sup>.

### RE TEDAVİSİNİN KOMPLİKASYONLARI

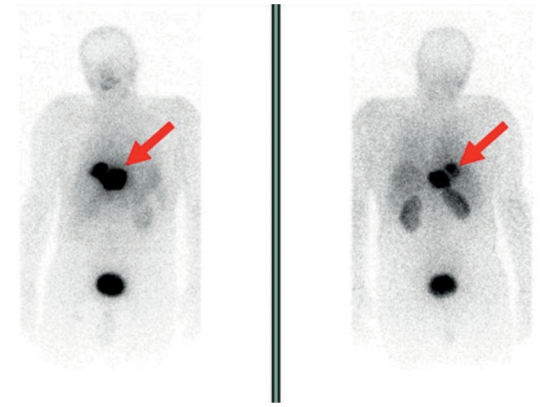
RE genellikle iyi tolere edilen bir girişimsel tedavi olup, ciddi yan etkiler hastaların %2-8'inde görülür<sup>(26)</sup>. Bu ciddi yan etkiler arasında bulunan biliyer komplikasyonlar ve radyasyon kolesistiti çoğunlukla ampulla vateri yapısının bozulduğu cerrahi işlem sonrası yapılan uygulamalarda ve çoklu kemoterapi verilmiş hastalarda gözlenmektedir. RE tedavisinin en ciddi komplikasyonu radyasyona bağlı gelişen hepatittir. Bu komplikasyon için tanımlanan risk faktörleri daha önceden kemoterapi ve radyoterapi verilmesi, tümör yükünün düşük olması ve buna bağlı olarak normal karaciğer radyasyon maruziyetinin görece fazla olması, bazal bilirübin seviyesinin yüksek olması ve sirotik karaciğer hastalığıdır<sup>(27)</sup>. En fazla endişe duyulan komplikasyon olmasına rağmen RE tedavisi sonrasında radyasyonun indüklediği karaciğer hastalığı insidansı sadece %0-4'tür<sup>(28, 29)</sup>.

RE tedavisine bağlı gözlenen bir diğer ciddi komplikasyon gastrointestinal sistemde gelişen ülserler olup, çoğunlukla Y90-mikrokürelerin gastroduodenal arter, sağ gastrik arter veya mideyi ve ince bağırsağı besleyen diğer damarlar yoluyla gastrointestinal dolaşıma geçişi nedeniyle olmaktadır<sup>(30)</sup>. RE komplikasyonu olarak gelişen mide veya duodenum ülserleri medikal tedaviye dirençli olabilir ve cerrahi gerektirebilmektedir<sup>(31)</sup>. Gastrointestinal yan etkileri ve ülser komplikasyonunu önlemek için RE sonrası proton pompa inhibitörleri gibi gastrik asidi baskılayacak ilaçlar önerilmektedir.

RE tedavisinin olası komplikasyonlarından biri olan radyasyon pnömonisi, standart tedavi dozu hesaplama yöntemleri ile uygulanan tedavilerde hastaların %1'in-

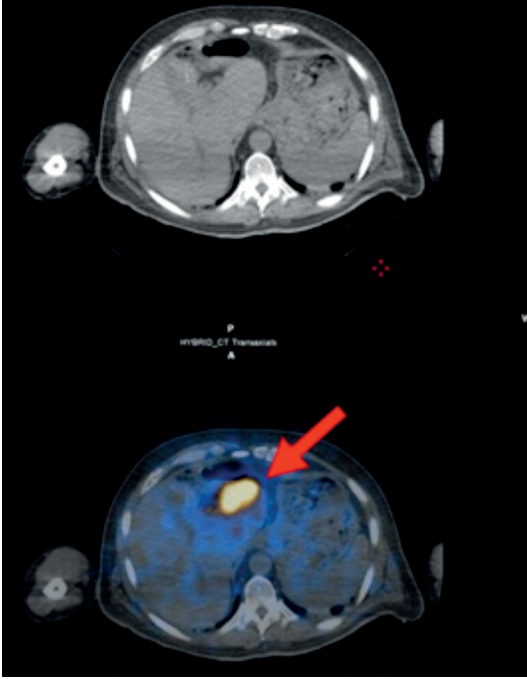
den azında görülür<sup>(32)</sup>. Bu komplikasyonun gelişmemesi için tedavi öncesi planlamada yapılan hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde akciğer şant oranı hesabı büyük önem taşımaktadır.

RE tedavisi sonrası hematolojik komplikasyonlar da gözlenebilmektedir. Lenfosit sayısında %25'ten fazla düşüş tedavi edilen hastaların çoğunda görülmekle birlikte<sup>(33)</sup> lenfopeniye bağlı fırsatçı enfeksiyon bildirilmemiştir. RE sonrasında bazı hastalarda trombositopeni de gözlenebilmektedir. Bir çalışmada RE tedavisi verilen hastada splenomegali bulunmasının, trombositopeni gelişmesi için, bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir<sup>(34)</sup>.

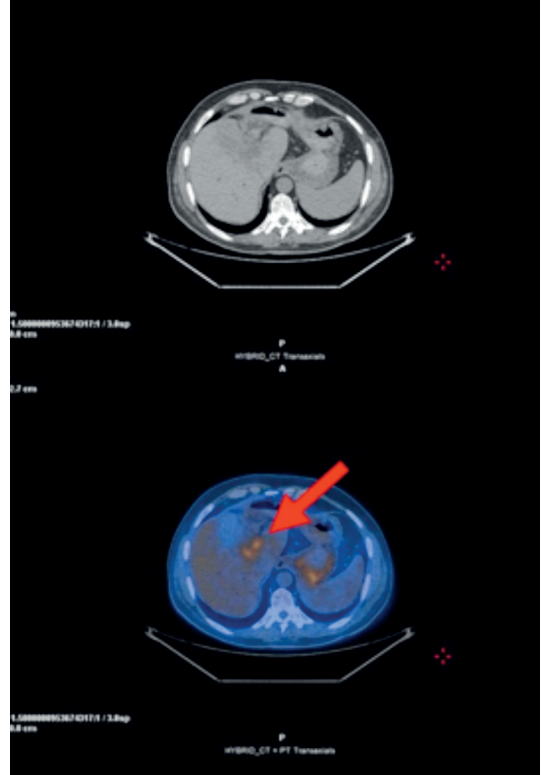


ŞEKİL 1a: Anterior (sol) ve posterior(sağ) yarı-vücut planar hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntülerinde kolanjiyokarsinom kanser tanılı inop kabul edilen 50 yaşında erkek hastada karaciğerde tümör bölgesine ait Tc99m-MAA tutulumu (oklar), gastrointestinal aktivite şanti ile uyumlu aktivite tutulumu mevcut değildir.

ŞEKİL 1b: Hepatik arter perfüzyon sintigrafisinde SPECT/BT hibrid görüntülemeye planar çalışmada izlenen tümör odağının BT (üst) ve SPECT/BT füzyon görüntülemeye (alt) lokalizasyonu (ok). Gastrointestinal aktivite kaçığına ait bulgu mevcut değildir.



ŞEKİL 2: İnop kolanjiyoselüler kanser tanısıyla RE planlama aşamasında hepatik arter perfüzyon sintigrafisi görüntüleri Şekil 1’de gösterilen 50 yaşında erkek hastanın Y-90 mikroküre tedavisi öncesi yapılan FDG PET/BT görüntülemesinde BT (üst) ve PET/BT (alt) transaksiyel kesitsel görüntülerinde tümör odağında patolojik FDG tutulumu (ok). Ekstrahepatik tutulum izlenmemektedir.



ŞEKİL 3: Aynı hastanın RE tedavisinden 1 ay sonra gerçekleştirilen FDG PET/BT çalışmasında karaciğerdeki tümör odağında “iyi metabolik tedavi yanıtı” lehine FDG tutulumunda azalma (ok), nüks ve/veya progresif hastalık bulgusu izlenmemektedir.

## KAYNAKLAR

1. Bozkurt MF, Salancı BV, Uğur Ö. Intra-Arterial Radionuclide Therapies for Liver Tumors. *Semin Nucl Med.* 2016 Jul; 46 (4): 324-39. doi: 10.1053/j.sem-nuclmed.2016.01.008. Review.
2. Kennedy A, Nag S, Salem R et al (2007) Recommendations for radioembolization of hepatic malignancies using yttrium-90 microsphere brachytherapy: a consensus panel report from the radioembolization brachytherapy oncology consortium. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68: 13–23
3. Kennedy AS, Mac Neille P, Dezarn WA et al (2009) Treatment parameters and outcome in 680 treatments of internal radiation with resin 90Y-microspheres for unresectable hepatic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 74: 1494–1500
4. Sangro B, Martínez-Urbistondo D, Bester L, Bilbao JJ, Coldwell DM, Flamen P, Kennedy A, Ricke J, Sharma RA. Prevention and treatment of complications of selective internal radiation therapy: Expert guidance and systematic review. *Hepatology.* 2017 Sep; 66(3): 969-982. doi: 10.1002/hep.29207. Epub 2017 Jul 27. Review.
5. Volkan-Salançı B, Bozkurt MF, Peynircioğlu B, Cil B, Uğur O. The relation between perfusion pattern of hepatic artery perfusion scintigraphy and response to y-90 microsphere therapy. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2013 Dec; 22 (3): 98-102. doi: 10.4274/Mirt.77487. Epub 2013 Dec 10.
6. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, Atassi B, Baker T, Gates V, Miller FH, Sato KT, Wang E, Gupta R, Benson AB, Newman SB, Omary RA, Abecassis M, Kulik L. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology.* 2010 Jan; 138 (1): 52-64. doi: 10.1053/j.gastro.2009.09.006. Epub 2009 Sep 18.

7. Iñarrairaegui M, Martínez-Cuesta A, Rodríguez M, Bilbao JI, Arbizu J, Benito A, Alegre F, D'Avola D, Herrero JI, Quiroga J, Prieto J, Sangro B. Analysis of prognostic factors after yttrium-90 radioembolization of advanced hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010 Aug 1; 77 (5): 1441-8. doi: 10.1016/j.ijrobp.2009.07.006. Epub 2010 Jan 7.
8. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, Benson A 3rd, Nemcek AA Jr, Gates VL, Abecassis M, Omary RA, Salem R. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2008 Jan; 47 (1): 71-81.
9. Kooby DA, Egnatashvili V, Srinivasan S, Chamsuddin A, Delman KA, Kauh J, Staley CA 3rd, Kim HS. Comparison of yttrium-90 radioembolization and transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2010 Feb; 21 (2): 224-30. doi: 10.1016/j.jvir.2009.10.013. Epub 2009 Dec 21.
10. Carr BI, Kondragunta V, Buch SC, Branch RA. Therapeutic equivalence in survival for hepatic arterial chemoembolization and yttrium 90 microsphere treatments in unresectable hepatocellular carcinoma: a two-cohort study. *Cancer*. 2010 Mar 1; 116 (5): 1305-14. doi: 10.1002/cncr.24884.
11. Vilgrain V, Abdel-Rehim M, Sibert A, Ronot M, Lebtahi R, Castéra L, Chatellier G; SARAH Trial Group. Radioembolisation with yttrium-90 microspheres versus sorafenib for treatment of advanced hepatocellular carcinoma (SARAH): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2014 Dec 3; 15: 474. doi: 10.1186/1745-6215-15-474.
12. Gandhi M, Choo SP, Thng CH, Tan SB, Low AS, Cheow PC, Goh AS, Tay KH, Lo RH, Goh BK, Wong JS, Ng DC, Soo KC, Liew WM, Chow PK; Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. Single administration of Selective Internal Radiation Therapy versus continuous treatment with sorafenib in locally advanced hepatocellular carcinoma (SIRveNIB): study protocol for a phase iii randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2016 Nov 7; 16 (1): 856.
13. Gebski V, Gibbs E, Gandhi M, Chatellier G, Dinut A, Pereira H, Chow PK, Vilgrain V. VESPRO: An Individual Patient Data Prospective Meta-Analysis of Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib for Advanced, Locally Advanced, or Recurrent Hepatocellular Carcinoma of the SARAH and SIRveNIB Trials. *JMIR Res Protoc*. 2017 Feb 15; 6 (2): e17. doi: 10.2196/resprot.7016.
14. Eitorre GM, Levi Sandri GB, Laurenzi A, Colasanti M, Meniconi RL, Lionetti R, Santoro R, Lepiane P, Sciuto R, Pizzi G, Cianni R, Golfieri R, D'Offizi G, Pellicelli AM, Antonini M, Vennarecci G. Yttrium-90 Radioembolization for Hepatocellular Carcinoma Prior to Liver Transplantation. *World J Surg*. 2017 Jan; 41 (1): 241-249. doi: 10.1007/s00268-016-3682-z.
15. Gabr A, Abouchaleh N, Ali R, Vouche M, Atassi R, Memon K, Asadi AA, Baker T, Caicedo JC, Desai K, Fryer J, Hickey R, Abecassis M, Habib A, Hohlastos E, Ganger D, Kulik L, Lewandowski RJ, Riaz A, Salem R. Comparative study of post-transplant outcomes in hepatocellular carcinoma patients treated with chemoembolization or radioembolization. *Eur J Radiol*. 2017 Aug; 93: 100-106. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.05.022. Epub 2017 May 20.
16. Al-Adra DP, Gill RS, Axford SJ, Shi X, Kneteman N, Liau SS. Treatment of unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma with yttrium-90 radioembolization: a systematic review and pooled analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2015 Jan; 41 (1): 120-7. doi: 10.1016/j.ejso.2014.09.007. Epub 2014 Oct 7. Review
17. Saxena, A., et al., Yttrium-90 radiotherapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: a preliminary assessment of this novel treatment option. *Annals of surgical oncology*, 2010. 17 (2): p. 484-491.
18. Rafi, S., et al., Yttrium-90 radioembolization for unresectable standardchemorefractory intrahepatic cholangiocarcinoma: survival, efficacy, and safety study. *Cardiovascular and interventional radiology*, 2013. 36 (2): p. 440-448.
19. Boehm, L.M., et al., Comparative effectiveness of hepatic artery based therapies for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Journal of surgical oncology*, 2015. 111 (2): p. 213-220.
20. Filippi, L., et al., Change in total lesion glycolysis and clinical outcome after 90 Y radioembolization in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nuclear medicine and biology*, 2015. 42 (1): p. 59-64.
21. Camacho, J.C., et al., PET response criteria for solid tumors predict survival at three months after intra-arterial resin-based 90Yttrium radioembolization therapy for unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma. *Clinical nuclear medicine*, 2014. 39 (11): p. 944-950.

22. Hoffmann, R.-T., et al., *Transarterial hepatic yttrium-90 radioembolization in patients with unresectable intrahepatic cholangiocarcinoma: factors associated with prolonged survival. Cardiovascular and interventional radiology*, 2012. 35 (1): p. 105-116.
23. Sato, K.T., et al., *Unresectable Chemorefractory Liver Metastases: Radioembolization with 90Y Microspheres—Safety, Efficacy, and Survival I. Radiology*, 2008. 247 (2): p. 507-515.
24. Keppke, A.L., et al., *Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. American Journal of Roentgenology*, 2007. 188 (3): p. 768-775
25. Gulec, S.A. and J.A. Siegel, *Posttherapy radiation safety considerations in radiomicrosphere treatment with 90Y-microspheres. Journal of Nuclear Medicine*, 2007. 48 (12): p. 2080-2086
26. Giammarile, F., et al., *EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 2011. 38 (7): p. 1393.
27. Braat, A.J., et al., *90Y hepatic radioembolization: an update on current practice and recent developments. Journal of Nuclear Medicine*, 2015. 56 (7): p. 1079-1087
28. Young, J.Y., et al., *Radiation dose limits and liver toxicities resulting from multiple yttrium-90 radioembolization treatments for hepatocellular carcinoma. Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2007. 18 (11): p. 1375-1382.
29. Sangro, B., et al., *Liver disease induced by radioembolization of liver tumors. Cancer*, 2008. 112 (7): p. 1538-1546.
30. Atassi, B., et al., *Biliary sequelae following radioembolization with Yttrium-90 microspheres. Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2008. 19 (5): p. 691-697
31. Ahmadzadehfar, H., et al., *The significance of 99mTc-MAA SPECT/CT liver perfusion imaging in treatment planning for 90Y-microsphere selective internal radiation treatment. Journal of Nuclear Medicine*, 2010. 51 (8): p. 1206-1212.
32. Salem, R., et al., *Incidence of radiation pneumonitis after hepatic intra-arterial radiotherapy with yttrium-90 microspheres assuming uniform lung distribution. American journal of clinical oncology*, 2008. 31 (5): p. 431-438.
33. Salem, R., et al., *Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90 Y microspheres (TheraSphere): safety, tumor response, and survival. Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2005. 16 (12): p. 1627-1639
34. Lam, M.G., et al., *Splenomegaly-associated thrombocytopenia after hepatic yttrium-90 radioembolization. Cardiovascular and interventional radiology*, 2014. 37 (4): p. 1009-1017



# PRİMER KARACİĞER KANSERLERİ TEDAVİSİNDE KEMOEMBOLİZASYON

Dr. F. Gonca Eldem, Dr. Barbaros E. Çil

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı

## Özet:

*Kemoembolizasyon primer karaciğer tümörlerinde palyatif tedavi yöntemlerinden biri olup etkinliği ve güvenilirliği kanıtlanmış girişimsel radyoloji tarafından uygulanan lokorejyonel bir tedavi yöntemidir. Sistemik yan etkisi daha az ve tümör cevabında daha etkin olan bu yöntem, en sık primer karaciğer tümörü olan hepatoselüler karsinomda orta evre hastalıkta ilk tercih edilecek yöntem olarak kılavuzlarda yerini almıştır. Hepatoselüler karsinom giderek artan insidansı ve kompleks tedavi algoritmasından dolayı majör bir sağlık sorunu olup küratif tedaviye uygun olmayan hastalarda yeni tedavi senaryoları gündemdedir. Bu yazıda kemoembolizasyonun kılavuzlardaki klasik yerinden ve ayrıca modern klinik kullanımda hangi evrelerde kullanılabileceğinden bahsedilecektir.*

## Abstract:

*Chemoembolization is a locoregional palliative treatment method which has proved to be effective and safe in primary liver tumors. It is the first treatment choice in intermediate stage hepatocellular carcinoma. The treatment of hepatocellular carcinoma is still a major health issue because of its increasing incidence and because of the complexity of its management. Therefore, new scenarios have been introduced in unresectable hepatocellular carcinoma patients. Herein we will present both the classical role of chemoembolization and also its alternative applications in different stages.*

## Giriş

Hepatoselüler karsinom (HSK) ve kolanjiyoselüler karsinom (KSK) en sık görülen primer karaciğer kanserleri olup bunların %90'ını HSK oluşturmaktadır. HSK dünyada sıklık olarak tüm kanserler içinde altıncı sırada olup insidansı giderek artış göstermektedir. Kanser ilişkili ölümlerin en sık üçüncü sebebidir<sup>(1-4)</sup>. İntrahepatik kolanjiyokarsinom ise daha nadir olup ikinci sıklıkta görülen primer karaciğer malignansisidir. Klinik olarak sessiz seyretmesi ve ileri evrede tanı almasından dolayı prognozu kötü seyirli olup 5 yıllık sağ kalım oranları %14-40 arası değişmektedir<sup>(5)</sup>. Primer karaciğer kanserlerinde küratif tedaviler; HSK için rezeksiyon, karaciğer nakli, radyofrekans ablasyon ve KSK için rezeksiyondur. Ancak çoğu hasta altta yatan ek karaciğer hastalığı ya da ileri evrede tanı almaları nedeniyle küratif

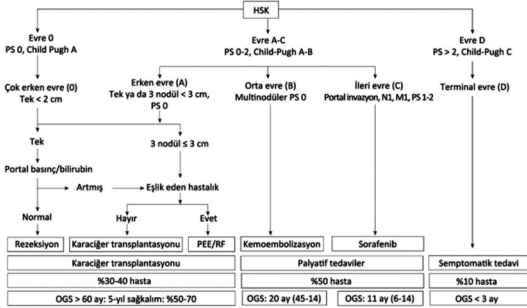
tedavilere uygun olmayıp günümüzde sağkalımı artırmak amacıyla lokorejyonel tedaviler uygulanmaktadır. Kemoembolizasyon da karaciğere uygulanan lokorejyonel girişimsel bir tedavi yöntemi olup bu yazıda kemoembolizasyonun HSK ve KSK tedavisindeki yerinden ayrı ayrı bahsedilecektir.

## Hepatoselüler Karsinom Tedavisinde Kemoembolizasyon

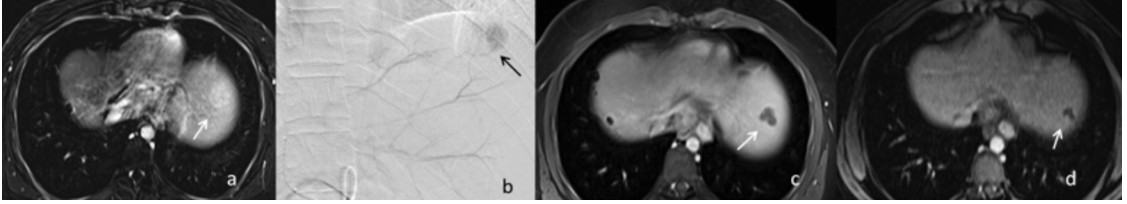
Hepatoselüler karsinom(HSK) genellikle kronik karaciğer hastalığı ve siroz zemininde gelişmekte olup tedavi seçimi tümör boyutuna, sayısına ve karaciğer fonksiyonunun durumuna göre yapılmaktadır<sup>(6)</sup>. HSK bu anlamda kendine has bir tümör olup prognozu sadece tümörün yaygınlığı değil ayrıca alttaki karaciğer fonksiyonu da etkilemektedir<sup>(7)</sup>. Bu yüzden hem tümör karak-

teristiklerini hem de hastanın genel sağlık durumunu ve karaciğer rezervini entegre eden Barcelona Kliniği Karaciğer Kanseri (BCLC) evreleme sistemi geliştirilmiş olup dünya çapında tedavi seçimi için kullanılmaktadır.

Barcelona kriterleri içerisinde; çok erken, erken, orta, ileri ve terminal evre olmak üzere 5 farklı hastalık kategorisi vardır (Figür 1). Barcelona kriterlerine göre transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) orta evre (BCLC evre B) hastalıkta önerilen standart tedavi yöntemidir. Ancak klinik uygulamada TAKE önerilenin dışında farklı HSK evrelerinde de (erken ve hatta ileri evre) uygulanmaktadır.



Figür 1. Barcelona Kriterleri. PS: performans skoru, PEE: periktan etanol enjeksiyonu, RF: radyofrekans ablasyon, OGS: ortalama genel sağkalm.



Resim 1. Karaciğerde kubbe lezyonu nedeniyle RFA uygulanamayan ve TAKE uygulanmış bir HSK lezyonu. Resim 1 a 'da karaciğer MRG görüntüsünde arteriyel fazda boyanmış sol lob kubbe yerleşimli lezyon (beyaz ok). Resim 1 b' de aynı lezyonun mikrokaterlerden alınmış selektif hepatik anjiyografi görüntüsü (siyah ok). Resim 1 c' de TAKE sonrası 1. ayda elde olunmuş karaciğer MRG görüntüsünde arteriyel fazda lezyonun ortasının nekrotik hale geçtiği ve boyanmadığı izlenmekte (beyaz ok). Resim 1 d' de kubbe yerleşimli lezyonun 3. ay kontrol MRG görüntüsünde lezyonun halen kontrast tutmadığı ve boyutlarının da küçüldüğü görülmekte (beyaz ok).

Çok erken evre hastalık (BCLC evre 0, Child-Pugh A), in situ ya da  $\leq 2$  cm tümörleri kapsamaktadır. Kılavuzlara göre bu evre hastalıkta hepatic rezeksiyon (HR) ya da karaciğer nakli küratif tedavi yöntemi olup ilk tercih olmalıdır. Ancak yetersiz karaciğer fonksiyonu, majör kan kaybı, tümör lokalizasyonuna bağlı olarak ek normal parankim kaybından dolayı her hastaya hepatic rezeksiyon yapılamamaktadır. Benzer şekilde karaciğer nakli için verici sayısının talebi karşılayamamasından dolayı karaciğer nakli de çoğu zaman uygulanamamaktadır. Bu gibi cerrahiye ya da karaciğer nakline gidemeyen evre 0 hastalıkta küratif seçenek olarak radyofrekans ablasyon (RFA) tercih edilmesi gereken yöntem olup kimi araştırmacılar tarafından ilk tercih yöntemi olarak

önerilmektedir. Ancak subkapsüler/kubbe de lezyon varlığında ya da ana safra yolu ya da yakın barsak komşuluğu nedeniyle RFA'nın teknik olarak yapılamayabileceği durumlarda evre 0 hastalık da olsa TAKE alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilir (Resim 1)<sup>(7-10)</sup>.

Erken evre hastalık (BCLC evre A), tek ya da < 3 adet nodül ve her birinin < 3 cm olmasını kapsamaktadır. Yeterli karaciğer fonksiyonu varlığı, majör vasküler ya da lenfatik invazyon yokluğunda bu evrede küratif seçenek hepatic rezeksiyondur. Ancak alta çoğunlukla karaciğer sirozu eşlik ettiğinden çoğu hasta hepatic rezeksiyona uygun bulunmamaktadır ve küratif olarak RFA uygulanmaktadır. BCLC kriterlerine göre vasküler invazyon göstermeyen tek lezyon varlığı boyutundan bağımsız olarak hastalık evresini erken evre olarak tanımlanmaktadır. RFA ise 5 cm'ye kadar tek lezyonlarda uygulanabilir de 3 cm'den büyük lezyonlarda lokal tümör progresyon oranının daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu yüzden 3-5 cm arası lezyonlarda RFA ve TAKE lokal tümör progresyon oranını azaltmak amacıyla kombine edilebilmektedir<sup>(7, 11, 12)</sup>.

Orta evre hastalık (BCLC B), asemptomatik, büyük ya da multifokal, vasküler invazyon ya da ekstrahepatik

metastazı olmayan HCC lezyonlarını kapsamaktadır. Bu evrede TAKE önerilen temel tedavi yöntemidir. Yapılan meta analizler sonucunda destek tedaviye kıyasla TAKE'nin orta evre hastalıkta 2 yıllık sağkalmı artırdığı gösterilmiştir<sup>(11, 13)</sup>.

İleri evre hastalık (BCLC evre C) semptomatik ve/veya vasküler invazyon ya da ekstrahepatik yayılımı olan HSK'ları kapsamaktadır. Bu hastalık grubunda paliyatif tedavi yöntemi sorafenibdir<sup>(14)</sup>. Destek tedavi ile kıyasla sağkalmı uzattığı gösterilse de genellikle sağkalmı yararı 3 aydan azdır. Bu bulgular daha başka tedavilerin gerekliliğini göstermekte olup belli araştırmacılar bu evre hastalık grubunda TAKE ile sorafenib tedavisini kombine etmeyi önermektedir. Sekiz kontrollü çalışma-

yı içeren 1601 hastanın dahil olduğu bir meta analizde ise bu evre hasta grubunda TAKE ile sadece destek tedavi kıyaslandığında TAKE'nin 6 ay ve 1 yıllık sağ kalım oranlarında artış saptanmıştır ve portal ven trombozu olan ileri evre hastalık grubunda da fayda göstereceği önerilmektedir<sup>(15)</sup>.

### **Karaciğer Transplantasyonunda Kemoembolizasyon**

Son dönem karaciğer hastalarında ve büyük boyutlu HSK'larda rezeksiyon dışındaki tek küratif tedavi yöntemi karaciğer naklidir. 2015 yılı verilerine göre Amerikada ki en sık karaciğer nakil sebeplerinin başında HSK gelmektedir<sup>(16)</sup>. Ancak nakil sırası bekleyen hastaların sayısı uygun vericilerin sayısını aştığından HSK'lı hastalarda nakil için hasta seçiminde seçici davranılmakta ve sıkı kriterler uygulanmaktadır. Bu geniş kriterler ve nakil organ verici yetersizliği nedeniyle hastaların bekleme süreleri uzamaktadır. Bu bekleme süresindeki hastalar için en önemli amaç bekleme süresini kısaltmak olmakla birlikte bu bekleme süresinde tümör progresyonundan dolayı listeden çıkmamalarını sağlamak da çok önemlidir. Bekleme listesinden tümör progresyonuna bağlı düşme oranı yapılan çalışmalarda yaklaşık %20-30 oranındadır<sup>(17-19)</sup>. Bu bekleme süresinde progresyon riskini minimize indirmek amacıyla yapılan tedavilere köprü tedaviler denilmektedir. Köprü tedaviler, lokorejyonel (Radyoembolizasyon, TAKE, RFA, mikrodalga ablasyon, perkütan etanol enjeksiyonu, streotaktik radyasyon tedavisi vb.) tedavi yöntemlerini içermektedir. Köprü tedavide seçilecek yöntem hastanın durumuna göre değişkenlik gösterebilir. Bu aşamada günümüzde hangi hastalara köprü tedavi yapılması gerektiğine dair henüz bir kılavuz yayımlanmamıştır. Mehta ve ark. yaptıkları çalışmada listeden düşme risk faktörlerini bildirmiştir. Buna göre tümör boyutu 3-5 cm olan hastalar, 2-3 tümör sayısı olanlar, ilk lokorejyonel tedavi sonrası tam cevap göstermeyen ve yüksek AFP seviyesi devam eden hastalar daha fazla risk altındadır<sup>(20)</sup>. AASLD (The American Association for the Study of Liver Diseases) nakil için bekleme süresi 6 ayı geçecek her hastayı köprü tedavilere yönlendirmeyi önermektedir. Ancak bekleme süresi içinde tümör progresyonunu engelleyecek en iyi tedavi yöntemi henüz bilinmemektedir. Seçilecek lokorejyonel tedavi merkez deneyimlerine göre değişkenlik gösterse de tümör evresinden bağımsız olarak Avrupa, Kuzey Amerika, Çin ve Güney Korede en sık tercih edilen yöntem TAKE'dir. Karaciğer nakli öncesi TAKE yapılmış 111 hasta ile TAKE yapılmamış 339 hasta arasında yapılan retrospektif çalış-

mada post operatif hepatik arter komplikasyon oranlarında fark çıkmamıştır<sup>(13, 21)</sup>. Millonig ve ark. ise prospektif olarak karaciğer nakli öncesi TAKE yapılan HSK hastalarında uzun dönem sağ kalım analizlerine bakmıştır. Bu çalışmaya göre TAKE sonrası parsiyel ya da tam cevap gösteren hastaların sağ kalım oranları, TAKE sonrası cevap vermeyen ya da progrese olan hastalara göre daha yüksek çıkmıştır<sup>(22)</sup>.

### **Kemoembolizasyon Etki Mekanizması**

Karaciğer portal ven ve hepatik arter tarafından çift beslenmeye sahip bir organ olup normal parankim %80 oranında portal ven tarafından beslenirken, karaciğer tümörleri %99 hepatik arter aracılığıyla beslenmektedir. Beslenmedeki bu fark transkateter tedavi yöntemlerinin temelini oluşturmaktadır. Transarteriyel kemoembolizasyonda amaç hepatik arter yoluyla tümörü besleyen dalları tıkamak ve eş zamanlı olarak lokal sitotoksik kemoterapötik ajanların verilerek tümör nekrozu sağlamaktır. TAKE ile sistemik yan etki olmadan yüksek konsantrasyonda kemoterapötik ilaç verilebilmektedir<sup>(23)</sup>.

1980 yılından beri yapılmakta olan TAKE işlemi günümüzde iki şekilde yapılabilmektedir; konvansiyonel TAKE (kTAKE) ve ilaç salan partiküllerle- drug eluting bead TAKE (debTAKE). Konvansiyonel TAKE kemoterapötik ajanın Lipiodol® isimli yağda çözünür kontrast madde emülsiyonun intraarteriyel tümör besleyicisine verilmesidir. Lipiodol selektif uptake edilen (Resim 2) ve kemoterapötik ajanın hücre içine girmesini sağlayan bir vektör görevi görmektedir. Bu sayede tümörün ilaca maruz kalma süresi artırılmaktadır. Bu emülsiyonun verilmesini takiben tümör besleyicisi olan damar ayrıca embolik ajanlarla tıkanarak sitotoksik kemoterapi etkisine ek olarak tümör doku anoksisi sağlanır. Konvansiyonel TAKE de en sık kullanılan ilaçlar dokso-rubisin, sisplatin ve mitomisin C'dir<sup>(1, 23)</sup>. 2006 yılında ilaç salımlı partiküllerin piyasaya çıkması ile konvansiyonel TAKE'nin yerini deb-TAKE işlemi almıştır. İlaç salan bu partiküller kemoterapötik ajanları tutma ve daha sonra da yavaş salma özelliğine sahiptir. Bu partiküller sayesinde tümör daha uzun süreli (günlerce) ve daha yüksek konsantrasyonlarda ilaca maruz kalmakta ve daha az sistemik yan etki görülmektedir<sup>(1, 23-26)</sup>. Konvansiyonel TAKE ile deb TAKE'nin birbirine üstünlüğünü karşılaştıran çok sayıda çalışma olup tümör cevabında ve sağ kalıma etki de istatistiksel fark yoktur. Ancak avantaj olarak debTAKE'de işlem sonrası daha düşük komplikasyon oranları gösterilmiştir.



Resim 2. Konvansiyonel TAKE ile tedavi edilmiş HCC lezyonu. Resim 2 a'da kTAKE öncesi elde olunmuş trifazik karaciğer BT görüntüsünde sağ lobda arteriyel fazda kontrast tutan lezyon izlenmekte. Resim 2 b ise kTAKE sonrası 4. ay kontrol trifazik karaciğer BT görüntüsünde lezyon içerisinde hiperdens olarak izlenen tümör tarafından tutulmuş Lipiodol görüntüsü. Resim 2 c 7. ay kontrol trifazik karaciğer BT'de boyutları küçülmüş lezyonun içinde halen Lipiodol mevcut.

### İşlem Öncesi Değerlendirme ve Kontraendikasyonlar

Küratif tedavi yöntemlerine uygun olmayan ya da köprü veya evre küçültmek amacı olan tüm hastalar kemoembolizasyon için önce klinik olarak değerlendirilmelidir. Her hasta performans skoru açısından rutin değerlendirilmeli ve tüm biyokimya, tam kan sayımı, koagülasyon parametreleri ve AFP seviyeleri bakılmalıdır. İşlemden önce tüm hastalar trifazik kontrastlı bilgisayarlı tomografi ya da primovistli karaciğer manyetik rezonans görüntüleme ile görüntülenmelidir. Tümör boyutu, sayısı, morfolojisi, yükü (% olarak karaciğeri replase ettiği oran), unilobar ya da bilobar olup olmadığı, ekstrahepatik hastalık varlığı, portal venöz sistemin patensisine bakılarak tedavi planı yapılmalı ve tedavi sonrası prognoz değerlendirilmelidir. Klasik olarak Avrupa Karaciğer Çalışma Grubu tarafından TAKE BCLC evre B, Child Pugh evre A ya da B vasküler invazyonu olmayan multipl HSK odağına sahip hastalarda endike olsa da Japonya ekolü periferel portal ven dalında ya da portal venin ikinci dalında trombusü olan HSK hastalarında da TAKE yapılmasını önermektedir<sup>(15,27,28)</sup>. Kontraendikasyon olarak performans skorunun  $\geq 3$  olması, dekompanse karaciğer hastalığı varlığı (total bilirubin  $>2$  mg/dl, albümin  $<3$  mg/dl) durumunda, yaşam beklentisinin 3 aydan az ol-

ması, tümör yükünün  $>50\%$  olması, aktif sistemik enfeksiyon varlığı mutlak olup, tüm kontraendikasyonlar Tablo 1' de gösterilmiştir<sup>(15,23,27,29)</sup>.

### İşlem

Kemoembolizasyon işlemi girişimsel radyoloji ünitesinde intravenöz sedasyonla yapılmaktadır. İşlem öncesi premedikasyon intravenöz hidrasyon, anti-emetik ajanlar, anti histaminik ilaçlar ve steroidi içermektedir. Çoğu operatör bunlara ek olarak antibiyotik profilaksisi verse de Oddi sfinkteri intakt olan hastalarda işlem öncesi antibiyotik profilaksisine gerek olmadığını gösteren çalışmalar da vardır<sup>(27)</sup>.

Kemoembolizasyon işlemi abdominal aortografiyi, çölyak arteriyografiyi ve superiyor mezenterik arteriyografiyi rutin içermeli ve lezyonun lokalizasyonuna göre ek olarak ekstrahepatik arteriyel besleyicilere de selektif anjiyografi yapılmalıdır. Arteriyel anatomiyi ortaya konduktan sonra mikrokaterlerle selektif hepatic arteriyografi elde olunmalıdır. Hepatik arteriyografi sonrasında TAKE işlemi tümör sayısı, boyutu, lokalizasyonu ve arteriyel besleyici sayısına göre segmenter ya da lobar tedavi olarak planlanmaktadır. Bilobar tümör varlığında aynı anda iki loba tedavi uygulanmamalıdır. Uygulanabiliyorsa mikrokaterlerle tümörü kapsayacak en distal noktadan superselektif (segmental ya da subsegmental) olacak şekilde embolizasyon işlemi gerçekleştirilir (Resim 3b). Teknik olarak mümkünse işlem sırası C kolu BT görüntüleri almak tümör besleyicilerini doğru tanımakta ve tümör içermeyen karaciğer parankimini korumakta yardımcıdır<sup>(29)</sup>. Kemoembolizasyon işlemi ilacın verildiği arterde staz görülmeye başladığında oklüzyona yakın noktada sonlandırılır (Resim 4 c). Bizim ünitemizde tüm hastalar işlem sonrası 1 gece hastanede yatırılarak takip edilmekte ve ertesi gün karaciğer fonksiyon değerlerine bakılarak taburcu edilmektedir. İşlem sonrası ağrı palyasyonu için rutin olarak analjezik verilmektedir.

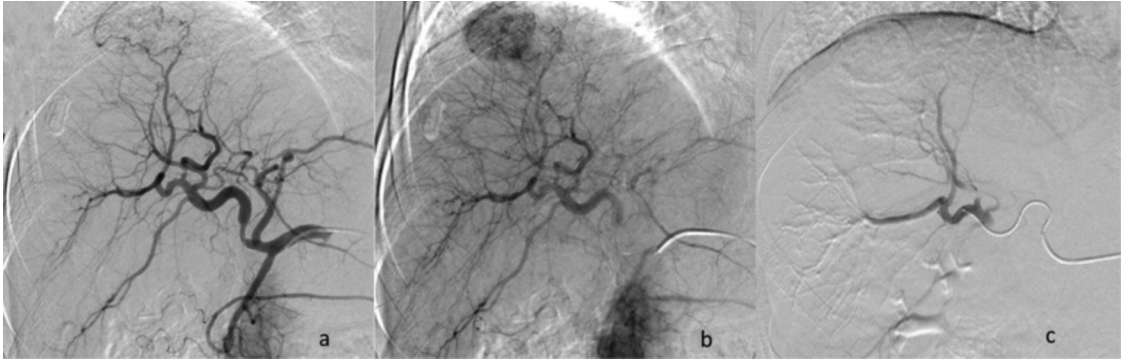
#### Kontraendikasyonlar

- ALT-AST normal değerinin  $>x5$  katı olması
- Total bilirubin  $>2$  mg/dl
- Albümin  $<3$  mg/dl
- Performans skoru  $>3$
- $>50\%$  den fazla tümör yükü
- Ekstrahepatik metastaz varlığı
- Hepatogüfal akım
- Ana portal ven oklüzyonu
- Aktif sistemik enfeksiyon varlığı
- Düzeltilemeyen koagülopati
- Asit
- Biliyer obstrüksiyon
- Hepatik ensefalopati
- GFR  $<30$  ml/dk





Resim 3. TAKE yapılmış HSK lezyonunun işlem öncesi, işlem sırası ve işlem sonrası görüntüleri. Resim 3 a işlem öncesi elde olunmuş karaciğer MRG'de arteriyel kontrast tutulumu gösteren sağ lob lezyonu (beyaz ok). Resim 3 b superselektif hepatik anjiyografi görüntüsünde lezyonun besleyici damarı ve lezyon boyanması izlenmekte (siyah ok). Resim 3 c işlem sonrası 1. ayda elde olunmuş kontrol karaciğer MRG görüntüsünde lezyonun arteriyel fazda boyanmadığı nekrotik hale geçtiği izlenmekte.



Resim 4. Kubbe yerleşimli HSK lezyonunun debTAKE işlemi sırası anjiyografik görüntüleri. Resim 4 a selektif hepatik anjiyografi görüntüsünde lezyon besleyicisi izlenmekte ve resim 4 b'de daha geç faz görüntüde kubbe yerleşimli lezyon anjiyografik olarak seçilebilmekte. Resim 4 c debTAKE işleminin sonlandırılma noktası lezyon boyanmasının kaybolması ve arteriyel staz izlenmekte.

### İşlem Sonrası Takip

İşleme bağlı komplikasyonlar yaklaşık %10 oranında izlenmekte olup tablo 2'de olası istenmeyen etkiler ve oranları gösterilmiştir. İşlem sonrası en sık post embolizasyon sendromu izlenmekle birlikte bu klinik durum komplikasyondan çok kemoembolizasyondan sonra beklenen bir sonuç olarak kabul edilmektedir. Post embolizasyon sendromunda ağrı, ateş, lökositoz, bulantı, kusma ve karaciğer enzimlerinde yükselme beklenir. Bu bulgular kendi kendini sınırlamakta olup genellikle 1 hafta içinde geçmektedir. İşlem sonrası 1 haftaya kadar 38.5° C ateş görülebilir ve bu değeri aşmayan ateş için enfeksiyon odağı araştırılması gerekmez. Ağrı palyasyonu, anti emetikler ve intravenöz hidrasyon post embolizasyon sendromu için destek tedaviyi oluşturmaktadır. İşlem sonrası kimi merkezler profilaktik Gr (-) bakterilere karşı antibiyotik kullanımını önerse de literatürdeki çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuş olup ek yararını dair kesin kanıt yoktur. Ancak önceden biliyer cerrahi ya da girişim varlığında 2 haftaya kadar antibiyotik kullanımı önerilmektedir<sup>(27)</sup>. İşlem sonrası oluşabilecek olası istenmeyen etkiler ve görülme sıklıkları Tablo 2'de belirtilmiş olup bu oranların üstüne çıkılmamalıdır.

Tablo 2: İşlem sonrası görülebilecek komplikasyonlar.

PES: post embolizasyon sendromu	
İstenmeyen Etkiler	Görülme Sıklıkları (%)
Tedaviyi etkileyen damar diseksiyonu	<1
Karaciğer Yetmezliği	3-5
Karaciğer enfarktı	<1
Apse; Oddi sfinkteri intakt hastada	1-2
Apse; bilioenterik anastomoz, biliyer setnt ya da sfinkterotomi varlığında	0-15
Drenaj gerektiren bilioma	<1
Cerrahi gerektiren kolesistit	<1
Kemik iliği baskılanması	7-23
Pulmoner artere yağ embolisi	<1
Gastrointestinal ülserasyon	<1
Kontrast nefropati/akut böbrek yetmezliği	3-10
1 ay içinde ölüm	0-4
Hastanede yatışı uzatan PES sendromu	6-31
Hepatik arter oklüzyonu	1-33
Radyasyona bağlı deri hasarı	<1

İşlem sonrası görüntüleme 1. Ayda yapılmalı ve buna göre ilk işlemten 4-6 hafta sonra ek seanslar belirlenmelidir.

### Kolanjiyoselüler Karsinom

Kolanjiyoselüler karsinom anatomik lokalizasyonuna göre intra ve ekstra hepatic olarak ikiye ayrılmaktadır. İntrahepatik kolanjiyokarsinom tüm vakaların yaklaşık %5-15'ini oluşturmaktadır. Tek küratif tedavi seçeneği olan cerrahi rezeksiyon sessiz seyrederek ileri evre yalanan bu hasta grubunun ancak %30'unda mümkün olmaktadır<sup>(5)</sup>. Sistemik kemoterapinin de sağkalıma yararı 1 yıldan az olup rezeksiyona uygun olmayan KSK hastalarında lokorejyonel tedaviler palyatif tedavi olarak seçilmektedir. Ancak HSK'nın aksine intrahepatik KSK hipovasküler bir tümör olup fibrotik komponenti fazladır. Bu özellikler intraarteriyel ilaç penetrasyon oranını azaltmakta ve bu yüzden kemoembolizasyondan daha az fayda görmektedir. Bu hasta grubunda daha çok tercih edilen yöntem Y-90 ile radyoembolizasyon olsa da sınırlı durumda kTAKE ya da debTAKE yapılabilir. Semptomatik tedavi ile kıyaslandığında TAKE ile sağ kalım yaklaşık 12 ay uzatılabilmektedir. Scheurmann ve ark tarafından yapılan bir çalışmada rezeksiyona uygun olmayan ve TAKE yapılan hastalar ile cerrahi sınırı pozitif ya da lenf nodu tutulumu olan hastalar karşılaştırılmış ve sağkalımda iki grup arasında fark bulunmamıştır<sup>(31,32)</sup>. Literatürde intrahepatik KSK hastalarında TAKE'nin etkinliğini gösteren az sayıda hasta içeren retrospektif çalışmalar bulunmaktadır. Bunların arasında rölatif olarak çok merkezli yapılan Amerika kökenli bir çalışmada mitomisin C, doksorubisin ve sisplatin ile TAKE sonrası medyan sağkalım 20 ay bulunmuş, buna sistemik kemoterapi eklendiğinde 28 aya çıkmıştır. Kuhlman ise tek ilaçlı konvansiyonel TAKE sonrası medyan sağ kalımı 5.7 ay olarak bildirmiştir. Bu çalışma da ayrıca debTAKE ile sağkalım 11.7 ay olarak raporlanmıştır<sup>(30)</sup>.

Endikasyon olarak cerrahi rezeksiyona uygun olmayan olgular kemoembolizasyon için adaydır. Ancak bu hastalardaki biliyer obstrüksiyon varlığı enfeksiyon ve

apse oluşumuna yatkınlığı artıracığı için dikkat edilmesi gereken bir durumdur. Riski azaltmak amacıyla işlem sırası geniş spektrumlu antibiyotiklerle profilaksi yapılmalıdır.

Kolanjiyoselüler karsinomlu hastalarda bizim ünitemizde TAKE yerine Y-90 ile radyoembolizasyon tedavisi tercih edilmektedir. Radyoembolizasyon için de literatürde sınırlı sayıda çalışma olup yapılan en geniş sistemik derlemede ortalama sağkalım 15.5 ay olarak raporlanmıştır. TAKE ile radyoembolizasyonu karşılaştıran retrospektif çalışmalarda sağkalım oranları benzer çıkmaktadır. Anca bu çalışmalar da retrospektif natürlerinden ve küçük ve heterojen gruplu hastalardan dolayı net kaniya varmamaktadır<sup>(30,32)</sup>. Almanya da deb TAKE ile radyoembolizasyonu karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma halen devam etmekte olup halen hasta kabul etmektedir. Çok merkezli randomize çalışmalar sonuçlanmadıkça tedavi seçiminde hasta bazlı faktörler göz önüne alınmalıdır. Biliyer cerrahi ya da girişim yükü TAKE için rölatif kontraendikasyon olup radyoembolizasyon sonrası enfeksiyon riski daha az olabileceğinden tercih sebebi olabilir.

### Sonuç

Sonuç olarak TAKE HSK'ya karşı olan savaşta etkinliği ve güvenilirliği gösterilmiş girişimsel bir tedavi yöntemidir. TAKE en sık BCLC orta evre HSK hastalarında önerilen tedavi yöntemi olarak kılavuzlarda yer alsa da pratikte kullanımı BCLC önerilerinin dışında çıkmakta erken evre ve ileri evre hastalıkta da sağkalıma fayda sağlamaktadır. HSK'nın kompleks yapısı ve tedavi yöntemleri ile organ fonksiyonu korunması arasındaki dengenin sağlanması gerekliliğinden dolayı karaciğer tümörlerinde halen optimal tedavi yöntemi en çok araştırılan konulardan biri olup rezeksiyona uygun olmayan hastalarda daha etkin tedavi yapılabilmesi için kombine tedavi yaklaşımları ile ileri çalışmalar gerekmektedir.

### KAYNAKLAR

1. Gomez AS, Monteleone PA, Sayre JE et al. Comparison of Triple-Drug Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) With Single-Drug TACE Using Doxorubicin-Eluting Beads: Long-Term Survival in 313 Patients. *AJR* 2017; 209:1-11
2. International Agency for Research on Cancer (IARC); World Health Organization International Agency for Research on Cancer. IARC website globocan. [iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx). Accessed May 26, 2017
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69-90
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359-E386.
5. Sommer CM, Kauczor HU, Pereira PL. Locoregional Therapies of Cholangiocarcinoma.. *Visc Med* 2016; 32: 414-420.
6. Song JE, Kim DY. Conventional vs drug-eluting beads transarterial chemoembolization for hepatocel-

- lular carcinoma. *World J Hepatol* 2017; 9 (18): 808-814.
7. Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging System. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (36): 10327-10335.
  8. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007; 17: 684-692.
  9. Chan AC, Poon RT, Ng KK, et al. Changing paradigm in the management of hepatocellular carcinoma improves the survival benefit of early detection by screening. *Ann Surg* 2008; 247: 666-673.
  10. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47: 82-89.
  11. Titano J, Noor A, Kim E. Transarterial Chemoembolization and Radioembolization across Barcelona Clinic Liver Cancer Stages. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34: 109-115.
  12. Kim PN. Medium-sized (3.1-5.0 cm) hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization plus radiofrequency ablation versus radiofrequency ablation alone. *Ann Surg Oncol* 2011; 18: 1624-1629.
  13. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-442.
  14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-390.
  15. Jang JH, Lee JW, Hong JT, Jin YJ. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy. *Journal of Hepatocellular Carcinoma* 2015; 2: 123-129.
  16. Yang JD, Larson JJ, Watt KD, et al. Hepatocellular carcinoma is the most common indication for liver transplantation and placement on the waitlist in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 15 (5): 767-775.
  17. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant* 6 (6): 1416-1421.
  18. Shah SA, Cleary SP, Tan JC, et al. An analysis of resection vs transplantation for early hepatocellular carcinoma: defining the optimal therapy at a single institution. *Ann Surg Oncol* 14 (9): 2608-2614.
  19. Baccarani U, Isola M, Adani GL, et al. Superiority of transplantation versus resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 21 (3): 247-254.
  20. Mehta N, Dodge JL, Goel A, et al. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: implications for the current organ allocation policy. *Liver Transpl* 19 (12): 1343-1353.
  21. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of liver D. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 53 (3): 1020-1022.
  22. Millonig G, Graziadei IW, Freund MC, et al. Response to preoperative chemoembolization correlates with outcome after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 13 (2): 272-279.
  23. Pesapane F, Nezami N, Patella F, Geschwind JF. New concepts in embolotherapy of HCC. *Med Oncol* 2017; 34: 58.
  24. Lewandowski J, Geschwind JF, Liapi E, Salem R. Transcatheter Intraarterial Therapies: Rationale and Overview. *Radiology: Volume 259: Number 3*.
  25. Lewis AL, Gonzales MV, Lloyd AW, et al. DC Bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 335-342.
  26. Lewis AL, Taylor RR, Hall B, et al. Pharmacokinetic and safety study of doxorubicin-eluting beads in a porcine model of hepatic arterial embolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17: 1335-1343.
  27. Gaba RC, Lokken RP, Hickey RM, et al. Quality Improvement Guidelines for Transarterial Chemoembolization and Embolization of Hepatic Malignancy. *J Vasc Interv Radiol* 2017; 1-14.
  28. Nishikawa H, Kita R, Kimura T, Osaki Y. Transcatheter Arterial Embolic Therapies for Hepatocellular Carcinoma: A Literature Review. *Anticancer Res* 2014; 34: 6877-6886.
  29. Lencioni R, Petruzzi P, Crocetti L. Chemoembolization of Hepatocellular Carcinoma. *Semin Intervent Radiol* 2013; 30: 3-11.
  30. Savic LJ, Chapiro J, Geschwind JF. Intra-arterial embolotherapy for intrahepatic cholangiocarcino-

- ma: update and future prospects. HepatoBiliary Surg Nutr* 2017; 6 (1): 7-21.
31. Pichlmayr R, Lamesch P, Weimann A, et al. Surgical treatment of cholangiocellular carcinoma.. *World J Surg* 1995; 19 (01): 83–88.
32. Currie BM, Soulen MC. Decision Making: Intra-arterial Therapies for Cholangiocarcinoma TACE and TARE. *Semin Intervent Radiol* 2017; 34: 92–100.
33. Kloeckner R, Ruckes C, Kronfeld K, et. Al. Selective internal radiotherapy (SIRT) versus transarterial chemoembolization (TACE) for the treatment of intrahepatic cholangiocellular carcinoma (CCC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2014; 15: 311.



# PRİMER KARACİĞER KANSERLERİNE MEDİKAL ONKOLOJİ YAKLAŞIMI

Dr. Şahin Laçın, Dr. Şuayip Yalçın

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

## Özet:

İleri evre, cerrahiye uygun olmayan karaciğer kanserinde günümüzde standart tedavi sistemik tedavidir. Ancak karaciğer kanserinin çoğunlukla sirotik zeminde gelişmesi ve kronik karaciğer hastalığı nedeniyle ilaçların farmakokinetik, farmakodinamik özellikleri üzerine etkileri nedeniyle tedavi başarısı oldukça etkilenmektedir. Karaciğer kanseri oldukça karmaşık bir yapıya sahip olduğu için için bir çok kez multimodalite yaklaşımı gerekli olmaktadır. Günümüzde ileri evre karaciğer kanserinde uygun hastalarda ilk tedavi seçeneği sorafenibtir, ancak elde edilen çok iyi tedavi sonuçları nedeniyle immünoterapodik ajanlar ve hedefe yönelik diğer ajanlarla yapılan çalışmalar günümüzde bu ilaçların yeni tedavi seçenekleri olarak klinikte uygulamalarının yolunu açması beklenmektedir.

## Abstract:

Treatment options for hepatocellular cancer (HCC) are divided into surgical and non-surgical therapies. Systemic treatment is a standart approach for the patient who is not suitable to surgical or local treatment modalities. However, HCC is most commonly arising in chronic liver disease, and cirrhotic condition has effects on the pharmacodynamic and pharmacokinetic feature of drugs which may change the success of the treatment. Therefore, treatment modality should be decided by a multidisciplinary tumor board because of complexity of the disease. Today, Sorafenib is the first line treatment option for advanced stage hepatocellular cancer, however immuncheckpoint inhibitors (Nivolumab etc.) and other targeted agents (Regorafenib, Lenvatinib etc.) have demonstrated very promising results, therefore they might be new therapeutic option in near future.

## Karaciğer Kanseri ve Medikal Onkolojinin Yeri

Karaciğer kanseri dünyada en sık görülen beşinci kanser çeşidi olmasına rağmen kansere bağlı ölümlerde ikinci sırayı teşkil etmektedir<sup>(1)</sup>. Bu derecede ölümcül seyretmesinin nedeni hastalığın genellikle kronik karaciğer hasarı zemininde oluşması ve her iki hastalığın birlikte olması beklenen yaşam süresini çok kısaltmasıdır<sup>(2)</sup>.

Dünyada karaciğer kanserinin görülme sıklığı bölgesel farklılıklar göstermekte, bu sıklık en fazla uzak doğu ülkelerinde görülmekte ve bunda bölgedeki hepatit B enfeksiyonunun görülme sıklığının yüksek olması ana neden olarak görülmektedir. Karaciğer kanseri ile iliş-

kileri kanıtlanan viral hepatitlerden hepatit B enfeksiyonu az gelişmiş ülkelerde ana sebep iken, gelişmiş toplumlarda hepatit C ön plana çıkmaktadır<sup>(3)</sup>. Karaciğer kanseri riskini artıran diğer nedenler arasında, alkolik ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, obezite, aflatoksin, hemakromatozis, alfa-1 antitripsin eksikliği, akut intermitant porfirri, epidermal büyüme faktörü polimorfizmi gibi bir çok başka etkenler de vardır<sup>(4)</sup>.

Karaciğer kanseri tedavisi multidisipliner yaklaşım gerektiren farklı tıbbi bölümlerin (medikal onkoloji, cerrahi, girişimsel radyoloji, gastroenteroloji, radyasyon

onkolojisi, patoloji ve nükleer tıp) beraber çalışmasını gerektiren bir hastalıktır. Çünkü tedavi seçenekleri arasında karaciğer nakli, radyofrekans ve mikrodalga ablasyon, perkütan etanol ve asetik asit ablasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon, radyoembolizasyon, kriyoablasyon, radyoterapi, radyocerrahi ve sistemik tedavi (kemoterapi ve moleküler hedefe yönelik tedaviler) vardır.

Dünyada karaciğer kanserinde tedaviye bağlı gelişebilecek problemleri en aza indirmek ve beklenen yaşam süresini en iyi tahmin etmek için çeşitli evreleme ve bununla ilişkili tedavi rehberleri sistemleri geliştirilmiştir. Bunların başlıcaları TNM, Okuda, CLIP (the Cancer of the Liver Italian Program) ve BCLC (the Barcelona-Clinic Liver Cancer) dir. Bu evreleme ve prognostik sistemler hastaları cerrahi, ve cerrahi olmayan tedavi yöntemlerinin uygunluğuna göre erken, orta ve ileri evre hastalık şeklinde sınıflandırır.

Tedavi etkinliğini değerlendirmek için çeşitli kriterler geliştirilmiş olup en sık kullanılanı solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriteri (RECIST) dir<sup>(5)</sup>. Günümüzde karaciğer kanserinde bu yanıt değerlendirme kriterlerinde en sık karşılaşılan problem artık sitotoksik tedavilere az kullanılması yerine sitostatik özellikte olan hedefe yönelik ilaçların kullanılmasına bağlı olarak tümör tedavi cevabının belirlenmesinin zorlaşmasıdır. Çünkü bu ilaçlara bağlı gelişen tümör cevabında nekroza giden hastalıklı alan önce belli bir süre büyür ve daha sonra küçülmeye başlar. Radyolojik olarak tümör cevabının değerlendirilmesi durumunda bu özelliklerin göz önünde bulundurulması çok önemlidir bundan dolayı nekrozu iyi ayırt edebilen görüntüleme modalitelerinin kullanılmasında fayda vardır (dinamik kontrastlı manyetik rezonans vb.). Klasik olarak tümörün tam yanıtı görüntülemelerde kontrast tutan hastalıklı alanın olmaması (nekroz), parsiyel yanıt daha önce kontrast tutan lezyonda %50 küçülme görülmesi, progresif hastalık var olan lezyon/lezyonların hacim olarak %25 artması veya yeni lezyonların oluşması, stabil hastalık ise var olan hastalıklı alanın boyutlarında herhangi bir anlamlı değişikliğin olmamasıdır.

Maalesef karaciğer kanser vakalarının yaklaşık %40'ı ileri evrede tanı almaktadır ve bu evrelerde başvuran hastalara sistemik ve palyatif destek tedavileri dışında başka bir seçenek bulunmamaktadır. Ayrıca daha önceden belirtildiği gibi hastaların büyük çoğunluğunda karaciğer kanseri siroz zemininde geliştiğinden tedavinin etkinliği, tolerasyonu, ilaçların farmakokinetiği ve dinamiği ciddi manada etkilenmektedir. Ayrıca karaciğer kanserinde çoklu ilaç direnç gen oranının yüksek ol-

ması, medikal onkologlar için tedavi başarısını etkileyen aşılması zor başka bir sorunu teşkil etmektedir<sup>(6)</sup>.

Karaciğer kanserinde bugüne kadar sistemik sitotoksik tedavi olarak birçok kemoterapötik kullanılmış olmasına rağmen randomize kontrollü faz üç çalışmada plaseboya karşı sağkalım avantajı sağlayan bir ilaç veya tekli ajana üstün bir kombinasyon bulunamadı. Aksine seçilmemiş hasta gruplarında kullanılması durumunda çoklu ilaç kombinasyonlarının en çok korkulan etkisi olan toksisiteyi ön planı çıkarmakta ve bu klinisyenler için baş edilmesi güç problemlere neden olabilmektedir.

Sistemik tedavide monoterapi yani tekli ajan olarak en sık kullanılan kemoterapötik ajanlar doksorubisin, fluoropirimidinler (5-FU, kapesitabin gibi) ve gemsitabindir. Bu ajanların etkinliği ve hastalık cevabı sınırlı olmakla beraber hasta seçimine bağlı olarak sonuçlar değişkenlik gösterebilmektedir.

Kombine yani çoklu ajanların birlikte kullanımı halinde en sık platinlerin gemsitabin ile olan kombinasyonu tercih edilmekte ancak fluoropirimidinli kombinasyonlarda belli bir sıklıkta kullanılmaktadır. Kombinasyon tedavilerinin başlıcaları; GEMOX (gemsitabin, okzaliplatin), CAPOX (kapesitabin, Oxaliplatin), FOLFOX (5-FU, folinik asit, okzaliplatin) kombinasyonlardır.

Doksorubisinin karaciğer kanserinde kullanılan en eski ve en sık kullanılan ilaç olma özelliğini taşıyor, ilaca yanıt oranı ortalama %10-20 civarında olup buna dair düzenli verilerin elde ettiği tarihler 1975 lerden başlar<sup>(7)</sup>.

Fluoropirimidin grubu üyeleri olarak karaciğer kanserinde kullanılan kemoterapi ajanları 5-FU ve bu ilacın oral formu olan kapesitabindir. Tüm kanser hastalarında en sık kullanılan ilaçlardan biri olan 5-FU ve Kapesitabinin karaciğer kanserinde kullanımı oldukça yaygındır. Bu ilaçlara cevap oranları %10-28 arasında değişmekle beraber beklenen sağkalım katkısı oldukça kısıtlıdır<sup>(8)</sup>. Fluoropirimidin grubunun oral alınabilen üyesi kapesitabin ise kullanım kolaylığı ve ilaç tolerasyonu açısından sık tercih edilebilmektedir. Ancak kapesitabinin günümüzün etkin tedavi seçeneği olan Sorafenib ile karşılaştırıldığı küçük bir çalışmada etkinliği sınırlı kalmıştır<sup>(9)</sup>.

Gemsitabinin tekli kemoterapötik olarak kullandığı çalışmalar olmakla beraber sonuçlar bu ilacın tek ajan olarak karaciğer kanserinde kullanımını teşvik edecek etkinlikte bulunamadı<sup>(10)</sup>.

Bir çok kanser türünde yaygın olarak kullanılan ajanlardan olan sisplatinin de karaciğer kanserinde sınırlı etkinliğe sahip olduğu gösterilmiş ve daha çok hastalığın

lokal kontrolü için uygulanan intraarteryal tedavide etkin olduğu için bu yönde kullanım sıklığı artmıştır<sup>(11)</sup>.

İnterferon özgül olmayan bir immunmodülatör sitokin olarak karaciğer kanseri dahil bir çok tümör türünde etkin olduğu gösterilmiştir. Karaciğer kanserinde hem tek başına hemde diğer kemoteröptiklerle kombinasyon şeklinde kullanıldığında oldukça etkin olup, küçük çalışmalarda sınırdaki rezektabil olan hastalarda kemoterapi ile combine şeklinde kullanılmış ve rezektabilite elde etmek için uygun bir seçenek olduğu gösterildi (PIAF)<sup>(12, 13)</sup>.

Gemsitabin ve Oksaliplatin kombinasyonu en sık kullanılan kombinasyondur, küçük hasta gruplarında yapılan çalışmalar ve geniş retrospektif vaka analizlerinde tümör cevap oranları %18-20 civarında saptanmıştır. Ancak standart ilk sıra tedavi seçeneği olan ajana üstün olduğunu gösterir herhangi bir çalışması olmadığı gibi, geniş hasta gruplarında plaseboya karşı anlamlı sağkalım farkına ulaşılmış randomize kontrollü çalışmasında bulunmamaktadır. Herşeye rağmen renal ve karaciğer toksisite açısından güvenilir bir kombinasyon olduğundan sık kullanılabilir, bu kombinasyonla beraber trombositopeni diğer tedavi seçeneklerine göre oldukça sık görülebilmektedir<sup>(14, 15)</sup>.

Platin grubu ilaçların yeni üyelerinden olan Oksaliplatinin 5-FU veya Kapesitabin ile kombinasyonu karaciğer kanserinde kullanılan seçeneklerinden biridir. Bu kombinasyonlardan biri olan FOLFOX un tek ajan Doksorubisin ile karşılaştırmasında kollar arası anlamlı fark saptanmadı ancak sayısal olarak kombinasyon kolu daha iyi sonuç verdi. Aynı şekilde CAPOX ile yapılan küçük çalışmalarda umut vadeden sonuçlar elde edilmesine rağmen ilk seçenekler arasında girebilmesi için daha geniş hasta gruplarında yapılmış lehine sonuçlanan çalışmalara ihtiyaç vardır<sup>(16, 17)</sup>.

Karaciğer kanserinde küratif şans ancak cerrahi ile sağlanabilmektedir, bu amaç doğrultusunda kanserli dokuda daha yüksek yanıt oranı elde edip rezeksiyon şansını artırmak için kombinasyon tedavileri kullanımı son derece yaygın bir yaklaşımdır. PIAF(Sisplatin/interferon  $\square$ -2b/Doksorubisin/Fluorourasil) tedavi kombinasyonu rezektabilite sağlamak amacıyla geliştirilen ve yaygın kullanılan bir kombinasyondur. Daha sonar kombinasyonda kullanılan ajanların modifiye edilmiş dozları ile yapılan bir çalışmada tümör cevap oranı %36'a yükselmiş olup bu hastaların %33 ü rezektabil duruma gelmiştir<sup>(18)</sup>.

Günümüz kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavi ajanları bir çok kanser türünde kullanıldığı gibi karaciğer kanserinde yaygın şekilde kullanılarak yerini al-

mıştır. Kanserli dokuya özgüllüğü sitotoksik tedaviden çok daha fazla olan bu tedavide kullanılan ajanlar arasında Sorafenib, Regorafenib, Lenvatinib, Bevacizumab, Sunitinib, Axitinib, Ramucirumab, Erlotinib ve Cetuximab gibi ilaçlar bulunmaktadır. Belirtilen ajanların karaciğer kanserinde farklı büyüklük ve basamaklarda yapılmış ve yapılmaya devam eden çalışmaları var, bu şekilde etkinlikleri karşılaştırılıp değerlendirilmekte. Günümüze kadar hedefe yönelik ajanlarla yapılan araştırmalarda karaciğer kanserinde standart ilk basamak tedavisi olmayı başaran tek ilaç Sorafenibdir.

Sorafenib yakın zamanda geliştirilmiş olup birçok kinaz aktivitesini inhibe etme özelliği nedeniyle farklı kanser türlerinde yaygın olarak kullanılan bir moleküldür. Aktivitesini azalttığı kinazlar serin/treonin Raf kinaz, vasküler endotelial büyüme faktör reseptörleri (VEGFR-1, 2, ve 3), trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptör (PDGFR) ve tümörojenik reseptör tirozin kinazlardır (RET, Fms-like tyrosine kinase-3 (FLT3), ve c-Kit)<sup>(19)</sup>. Sorafenib belirtildiği gibi karaciğer kanserinde ilk basamak tedavide randomize kontrollü faz üç çalışma ile plaseboya karşı anlamlı sağkalım farkı elde ettiği gösterildi. Batı toplumunda yapılan bu randomize kontrollü faz 3 SHARP çalışmasında Sorafenib kolunda sağkalım 10.7 ay iken placebo kolunda 7.9 ay olarak saptandı (HR 0.69; 95% güven aralığı [0.55-0.87]; P<0.001). Bu çalışmada radyolojik progresyon ortalama süresi Sorafenib kolunda 5.5 ay, placebo kolunda 2.8 ay şeklinde istatistiksel anlamlı saptandı (P<0.001)<sup>(20)</sup>. Sorafenib SHARP çalışması sonuçları ve bu çalışmanın benzer Asya ülkelerinde yapılan faz 3 çalışması sonuçları sonrası karaciğer kanserinde ilk basamak standart tedavi olarak yerini aldı.

Regorafenib geniş spektrumlu bir kinaz inhibitörü olup farklı etkileme düzeyi ile bir çok kinaz aktivitesini azaltmaktadır. Bunların başlıcaları VEGFR1-3, KIT, PDGFR-alfa ve beta, RET, FGF receptors 1-2, TIE2, DDR2, TrkA, Eph2A, RAF-1, BRAF, SAPK2 ve PTK5 dir<sup>(21)</sup>. Karaciğer kanserinde tedavi seçeneklerini artırmak amacıyla hedefe yönelik moleküllerle çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen etkin molekül sayısı çok sınırlı kalmıştır. Bunda karaciğer kanserinin bir çok moleküle hızlıca direnç geliştirmesi ve moleküllerin bu kanser türünde etkinliğinin yeterli düzeyde olmamasının büyük payı vardır. Regorafenib Sorafenib sonrası yapılan çalışmalarda etkinliği gösterilmiş olup ikinci basamakta kullanımı randomize kontrollü faz 3 çalışmada plaseboya anlamlı sağkalım farkı oluşturmuştur. Bu çalışmada ortalama sağkalım Regorafenib kolunda 10.6 ay, placebo kolunda 7.8 ay olarak saptandı (HR 0.63 (95% güven aralığı [0.50-0.79]; p<0.0001)<sup>(22)</sup>.

Lenvatinib bir diğer umut vadeci tirozin kinaz inhibitörü olup VEGFR-1, 2, 3, FGFR-1-4, PDGFR-alfa, RET ve KIT aktivitelerini inhibe eder. Lenvatinib ile tiroid differansiye ve böbrek kanserinin bazı alt tiplerinde yapılmış çalışmalarda çok iyi sonuçları edilmiş ve karaciğer kanserli hastalarla da oldukça yararlı olduğu saptanmıştır. Karaciğer kanserinde ilk basamak tedavisinde Sorafenib ile karşılaştırıldığı REFLECT çalışmasında Lenvatinib grubundaki hastalar ortalama 13.6 ay yaşarken Sorafenib grubunda 12.3 ay yaşamışlar. Sonuç olarak uzun zamanda sonra karaciğer kanserinde ilk defa birinci basamakta Sorafenibe noninferior olan ajan bulunmuş oldu<sup>(23)</sup>. Ancak bu sonuçlara rağmen dünyada Kabul edilmiş standart ilk basamak hedefe yönelik tedavi ajanının hemen değişmesini beklemek yanlış olur.

Bevacizumab VEGF-A ya karşı geliştirilmiş rekombinant monoklonal antikor olup kanserli dokuda anjiogenez önlemek amacıyla farklı kanser türlerinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Kullanım kolaylığı, hastalar tarafından rahat tolere ediliyor olması ve etkin bir tedavi seçeneğini oluşturduğundan karaciğer kanserinde yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bevacizumabın tek başına veya FOLFOX, GEMOX, Erlotinib ve Kapesitabin ile combine şekilde kullanıldığı bir çok küçük çalışmaları vardır. Belirtilen kombinasyonlar ile karaciğer kanserli hastalarda tümör yanıt oranları %10-25 civarında olup tedavinin etkin ve güvenli olduğu gösterilmiştir<sup>(14, 24-27)</sup>.

Bahsedilen ilaçların yanı sıra hedefe yönelik başka ilaçlarda karaciğerin kanserinin tedavi sürecinde hastalıklı dokunun belirli özelliklerine yönelik kullanılmış olup etkinlik ve güvenilirlik açısından değerlendirilmiştir. Bu önemli ilaçlar arasında Sunitinib, Axitinib, Brivanib, Cabozantinib, Crizotinib, Onartuzumab, Tivantinib, Rilotumumab, Refametinib ve Selumetinib bulunmaktadır. Malesef bu ajanlar ile karaciğer kanserinde standart tedaviyi değiştirebilecek etkinlikte sonuç veya sonuçlar elde edilememiş ancak devam eden çalışmaları halen bulunmaktadır<sup>(28-32)</sup>.

Kanser tedavisinde özellik bulunduğumuz dekatta inanılmaz hızda ve farklılıkta yeni yaklaşımlar gelişti, bunlar arasında en büyük ve umut vadedeni immün sistem hücre işlevlerinin düzenlenmesi üzerinden etkiye dayanan immünoterapilerdir. Hemen hemen her kanser tipinde etkinlik ve güvenilirlik araştırmaları yapılan immünoterapiler karaciğer kanserinde de kullanılmış olup devam eden çalışmalar vardır.

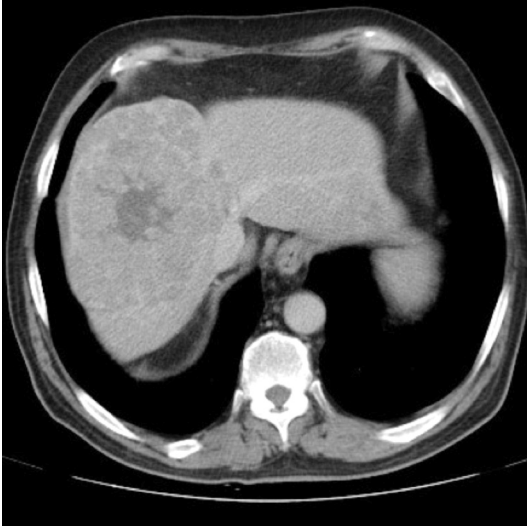
Bu alanda herşey kanser alanında çalışan araştırmacıların insan kanser hücrelerinin kanser ilişkili antijen ekspres ettiğini anlaması ile başladı. Kanser hücresinin immün sistemden kurtulmak için geliştirdiği yol ve yollar kansere yönelik immünoterapinin ana teması ve

gelişim noktası olmuştur. Bu çok değerli bilgi sonrası kanserin tedavisi bu hücelere yönelik immünitinin nasıl artırılması gerektiği üzerine odaklandı. Yoğun araştırmalar sonucunda immün sistemde immün kontrol noktaları keşfedildi ve antitümör immünotedavisi için çok önemli adım atılmış oldu. Savunma sisteminde kanserli hücrelerle mücadele konusunda şüphe en önemli ve etkili hücreler T lenfositlerdir. T lenfositlerin aktivasyon ve savaşma kabiliyetlerine etki etmek için hedeflenen yapılar CTLA-4(Cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4), programlı hücre ölüm protein (PD-1), ve PD-1 in bağlandığı ligand olan (PD-L)dir. Bu yapılar içerisinde CTLA-4 melekülü CD4+ ve CD8+ T hücrelerin yüzeyinde ekspres olup bu tür T hücrelerinin fonksiyonel olarak düzenlenmesini sağlarlar<sup>(33,34)</sup>.

CTLA-4 immün sistemde lider kontrol noktası olarak tanımlanmaktadır. CTLA-4 ile etkileşimin sonuçları aktive olmuş T hücrelerinin çoğalmasını durması, yavaşlaması ve yeni genç T hücrelerinin immünite kazanmasını engellemek şeklinde tanımlanmıştır<sup>(35)</sup>. PD-1 yolağı ise çevre dokularda daha önceden aktive olmuş T hücrelerinin işlevlerinin düzenlenmesi şeklindedir yani yeni hücrelerin çoğalması ve farklılaşması üzerine etkisi yoktur<sup>(36)</sup>. Aslında tümör hücresinin PD-L1 ekspresyonu yapması immün saldırıdan korunmak için bir refleks ve kullanıldığı bir yolaktır. PD-L1 ve PD-L2 aktive olmuş T hücresinin üzerindeki PD-1'e bağlanarak T hücresinin aktivasyonunu inhibe eder ve tümöral dokuya olabilecek saldırıları durdurur. Yakın zamanda bu alanda yapılan bilimsel araştırmalar PD-L1 ekspresyonu yüksek olan tümöral dokunun inhibisyon gücü yüksek olmasından dolayı daha kötü seyrettiği gösterilmiştir<sup>(37)</sup>.

İmmünoterapinin karaciğer kanserinde kullanımı ile ilgili en umut vadeden sonuçlarına Nivolumab ile ulaşıldı. CheckMate 040 adlı çalışmada 214 hasta da objektif tümör yanıt oranı %16 saptandı, yanıtı hastalardan ikisinde tam yanıt 33 hastada ise parsiyel yanıt elde edildi. Ek olarak 111 hastada stabil hastalık elde edildi böylelikle kümülatif yanıt oranı %69 a ulaşmış oldu. Daha sonra yapılan subgrup analizlerinde elde edilen yanıtın HBV ve HCV enfeksiyonuna maruz kalan hastalar dahil bütün hasta gruplarında görüldüğü saptandı, Bu veriler immünoterapinin karaciğer kanserindeki etkin olabileceğini göstermiş olup ve elde edilen çarpıcı sonuçlar daha fazla çalışma yapılmasını teşvik etmektedir.

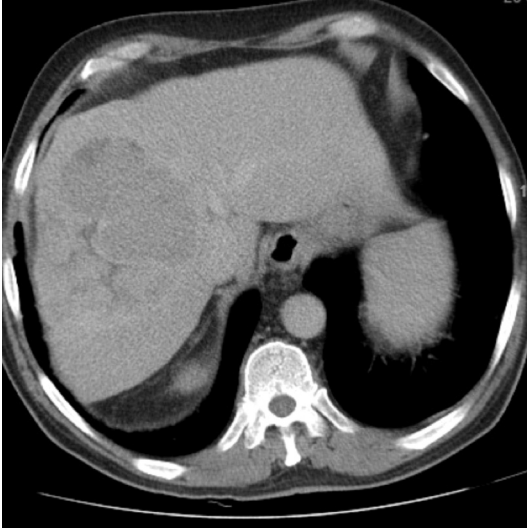




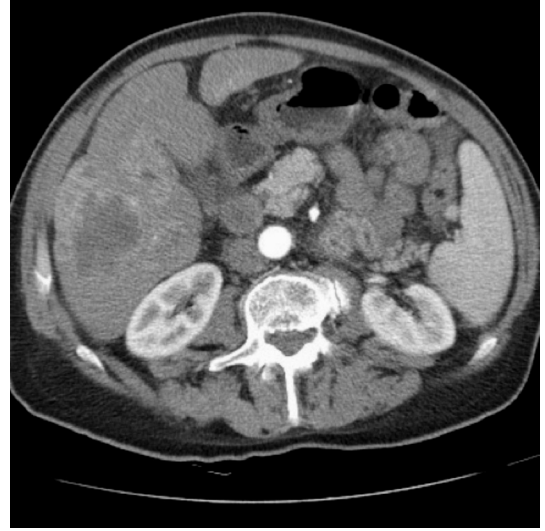
Resim 1 : Karaciğer sağ lobta dev hepatosellüler kanser kitlesi sitotoksik tedavi öncesi



Resim 3: Karaciğer kanseri buna bağlı portal ven trombozu



Resim 2: Karaciğer sağ lobta hepatosellüler kanser kitlesinde sitotoksik tedaviye sonrası



Resim 4: Karaciğerde sirotik zeminde gelişen hepatosellüler kanser

## KAYNAKLAR

1. Jemal, A., et al., Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 2011. 61 (2): p. 69-90.
2. Bosch, F.X., et al., Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology*, 2004. 127 (5 Suppl 1): p. S5-S16.
3. Venook, A.P., et al., The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective. *Oncologist*, 2010. 15 Suppl 4: p. 5-13.
4. Bosch, F.X., et al., Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis*, 2005. 9 (2): p. 191-211, v.
5. Edeline, J., et al., Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2012. 118 (1): p. 147-56.
6. Llovet, J.M., et al., Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008. 100 (10): p. 698-711.
7. Olweny, C.L., et al., Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer*, 1975. 36 (4): p. 1250-7.

8. Tetef, M., et al., 5-Fluorouracil and high-dose calcium leucovorin for hepatocellular carcinoma: a phase II trial. *Cancer Invest*, 1995. 13 (5): p. 460-3.
9. Abdel-Rahman, O., et al., Sorafenib versus capecitabine in the management of advanced hepatocellular carcinoma. *Med Oncol*, 2013. 30 (3): p. 655.
10. Fuchs, C.S., et al., A phase II trial of gemcitabine in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2002. 94 (12): p. 3186-91.
11. Okada, S., et al., A phase 2 study of cisplatin in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology*, 1993. 50 (1): p. 22-6.
12. Lai, C.L., et al., Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Hepatology*, 1993. 17 (3): p. 389-94.
13. Llovet, J.M., et al., Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2000. 31 (1): p. 54-8.
14. Louafi, S., et al., Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. *Cancer*, 2007. 109 (7): p. 1384-90.
15. Zaanani, A., et al., Gemcitabine plus oxaliplatin in advanced hepatocellular carcinoma: a large multicenter AGEOS study. *J Hepatol*, 2013. 58 (1): p. 81-8.
16. Qin, S., et al., Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*, 2013. 31 (28): p. 3501-8.
17. Boige, V., et al., Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer*, 2007. 97 (7): p. 862-7.
18. Kaseb, A.O., et al., Modified cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/5-fluorouracil (PIAF) chemotherapy in patients with no hepatitis or cirrhosis is associated with improved response rate, resectability, and survival of initially unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2013. 119 (18): p. 3334-42.
19. Liu, L., et al., Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res*, 2006. 66 (24): p. 11851-8.
20. Llovet, J.M., et al., Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2008. 359(4): p. 378-90.
21. Wilhelm, S.M., et al., Regorafenib (BAY 73-4506): a new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. *Int J Cancer*, 2011. 129 (1): p. 245-55.
22. Bruix, J., et al., Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2017. 389 (10064): p. 56-66.
23. Cheng, A.-L., Phase III trial of lenvatinib (LEN) vs sorafenib (SOR) in first-line treatment of patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *ASCO Abstract*, 2017.
24. Sun, W., et al., Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer*, 2011. 117 (14): p. 3187-92.
25. Zhu, A.X., et al., Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006. 24 (12): p. 1898-903.
26. Siegel, A.B., et al., Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2008. 26 (18): p. 2992-8.
27. Kaseb, A.O., et al., Efficacy of bevacizumab plus erlotinib for advanced hepatocellular carcinoma and predictors of outcome: final results of a phase II trial. *Oncology*, 2012. 82 (2): p. 67-74.
28. Santoro, A., et al., Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*, 2013. 14 (1): p. 55-63.
29. Scagliotti, G.V., S. Novello, and J. von Pawel, The emerging role of MET/HGF inhibitors in oncology. *Cancer Treat Rev*, 2013. 39 (7): p. 793-801.
30. Xiang, Q.F., et al., Cabozantinib reverses multidrug resistance of human hepatoma HepG2/adr cells by modulating the function of P-glycoprotein. *Liver Int*, 2015. 35 (3): p. 1010-23.
31. Prior, I.A., P.D. Lewis, and C. Mattos, A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res*, 2012. 72 (10): p. 2457-67.
32. Schmidt, C.M., et al., Increased MAPK expression and activity in primary human hepatocellular carcinoma.

- cinoma. *Biochem Biophys Res Commun*, 1997. 236 (1): p. 54-8.
33. Chambers, C.A., T.J. Sullivan, and J.P. Allison, *Lymphoproliferation in CTLA-4-deficient mice is mediated by costimulation-dependent activation of CD4+ T cells. Immunity*, 1997. 7 (6): p. 885-95.
34. Brown, J.A., et al., *Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. J Immunol*, 2003. 170 (3): p. 1257-66.
35. Dunn, G.P., L.J. Old, and R.D. Schreiber, *The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. Immunity*, 2004. 21 (2): p. 137-48.
36. Poschke, I., D. Mougiakakos, and R. Kiessling, *Camouflage and sabotage: tumor escape from the immune system. Cancer Immunol Immunother*, 2011. 60 (8): p. 1161-71.
37. Gao, Q., et al., *Overexpression of PD-L1 significantly associates with tumor aggressiveness and postoperative recurrence in human hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res*, 2009. 15 (3): p. 971-9.



**AJCC**  
**KANSER EVRELEME ATLASI**

**2013**

**ÇEVİRİ EDİTÖRÜ**

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

Türkiye Kansерle Savaş Vakfı'nın hekimlere armağanıdır.



## DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

İntrahepatik safra kanalları artık bu evreleme konusunda incelenmemektedir. Karaciğer evreleme artık sadece hepatosellüler karsinomu içermektedir.

### T Kategorisindeki Değişiklikler

- T3 kategorisinde ana damar invazyonu olan hastalar, ana damar invazyonu olmayan ancak herhangi biri >5 cm birden fazla tümürlü hastalardan, bu iki grubun belirgin bir şekilde farklı prognozlarından dolayı ayrılmışlardır.
  - T3a herhangi biri >5 cm olan birden fazla tümörü içermektedir.
  - T3b ana portal ven ya da hepatik ven tutulumu olan herhangi bir büyüklükteki tümörü içermektedir.
- T4 kategorisi değişmemiştir.

### N Kategorisindeki Değişiklikler

- İnférieur frenik lenf nodları uzak metastaz yerine bölgesel lenf nodu olarak yeniden sınıflanmıştır.

### Evre Gruplarındaki Değişiklikler

- T3 kategorisindeki değişiklikler evre III grubunda değişmelere neden olmuştur:
  - Evre IIIA artık sadece T3a'yı içermektedir ve Major damar invazyonu olanlar evre III A grubundan çıkarılmışlardır.
  - Evre IIIB artık sadece T3b'yi (Major damar invazyonu) içermektedir.
  - T4 Evre IIIC'ye kaymıştır.
- Evre IV, nodal ya da uzak tüm metastazlı hastaları içermekte ve alt grup tayini için IVA ve B olarak iki gruba ayrılmıştır.
  - Evre IVA artık nod pozitif (N1) hastaları içermektedir.
  - Evre IVB artık uzak metastazlı (M1) hastaları içermektedir.

## ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

C.22.0 Karaciğer

## ICD-0-3 HİSTOLOJİ KOD SINIRLARI

8170-8175

## ANATOMİ

**Primer Bölge.** Karaciğer çift kan desteğine sahiptir: çölyak arterin dallarından olan hepatik arter ve bağırsakları drene eden portal ven. Karaciğerden gelen kan, hepatik venden geçerek inferior vena kavaya dökülür. Karaciğer, safra kesesi boşluğu, vena kava ve orta hepatik ven ile belirlenmiş bir düzlemde (Cantlie Hattı) sağ ve sol olmak üzere ikiye ayrılır (Şekil 18.1). Couinaud karaciğerin fonksiyonel anatomisi hakkındaki bilgileri gözden geçirerek karaciğer dört bölüm (önceden segment olarak bilinirdi) ve sekiz segmente ayırmıştır. Bu terminolojide karaciğer, vertikal ve oblik düzlemlere ya da sağ ve sol portal ven dallarını takip eden bir çizgi üzerinde kesitlere bölünür. Böylece, dört geleneksel segment (sağ ön, sağ arka, sol iç ve sol dış) bölümlerle (sağ ön, sağ arka, sol ön ve sol arka) yer değiştirmiştir ve bölümler de transvers bir kesile segmentelere bölünmüştür (Şekil 18.2). Sekiz segment frontal bir planda saat yönünde numaralandırılır. Hepatik cerrahideki gelişmeler bu düzlemler boyunca anatomik (ya da tipik) rezeksiyona imkan sağlamıştır.

Karaciğer histolojik olarak her biri santral venlerle drene olan lobüllerden oluşmaktadır. Lobüller arasındaki portal triad intrahepatik safra kanalları, kan gereksinimini sağlayan hepatik arterin, portal venin küçük dalları ve intrahepatik lenf kanallarını içermektedir.

**Bölgesel Lenf Nodları.** Bölgesel lenf nodları, hiler, hepatoduodenal ligaman lenf nodları, inferior frenik, kaval lenf nodları ve de en önemlisi hepatik arter ve portal ven lenf nodlarıdır (Şekil 18.3). Nodal tutulum N1 olarak değerlendirilmelidir ve nodal tutulum şu anda Evre IV olarak kabul edilmektedir.

**Uzak Metastaz.** Karaciğer karsinomlarının ana yayılım yolu, portal ven (intrahepatik) ve hepatik ven üzerinden olmaktadır. İntrahepatik venöz yayılım satellitoz veya multifokal tümörlerden ayırt edilemez ve çoklu tümör olarak sınıflandırılır. Ekstrahepatik yayılımın en yaygın bölgeleri akciğer ve kemiklerdir. Tümör, karaciğer kapsülünü geçerek komşu organlara yayılabilir (adrenal, diyafram ve kolon) ya da rüptüre olarak akut hemoraji ve peritoneal metastazlara neden olabilir.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Sağkalım sürelerinin azaldığını öngören klinik faktörler, yüksek alfa-fetoprotein seviyeleri ve Child-Pugh B/C karaciğer hastalığını içermektedir. Tümör rezeksiyonu yapılan hastalarda en önemli kötü sonuç göstergesi pozitif cerrahi sınırdır (gros veya mikroskobik olarak gösterilen tümör varlığı yetersiz rezeksiyonun göstergesidir). En yakın sınırdaki cerrahi temizliğin boyutu (<10 cm veya >10 cm) tartışmalıdır. Sağkalımı azaltan diğer prognostik faktörler multipl tümörlü bir hastada ana damar invazyonu ve >5 cm'lik tümör boyutudur.

## FİBROZ SKORU (F)

Ishak tarafından tanımlanan fibroz skoru genel sağkalım açısından prognostik olduğundan önerilmektedir. Bu skorlama sistemi 0-6 ölçütünü kullanmaktadır.

- F0 Fibroz skoru 0-4 (Fibroz yok- orta düzeyde fibroz)
- F1 Fibroz skoru 5-6 (Ağır fibroz/siroz)



## TNM TANIMLARI

### Primer Tümör (T)

Tx	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
T1	Vasküler invazyonu olmayan soliter tümör (Şekil 18.4)
T2	Vasküler invazyonu olan tek ya da birden fazla tümör veya hiçbiri 5 cm üzerinde olmayan tümör birden fazla tümör (Şekil 18.5A, B)
T3a	5 cm'den büyük birden fazla tümör (Şekil 18.6A)
T3b	portal ya da hepatik venin dallarını tutmuş herhangi boyuttaki tek ya da birden fazla tümör (Şekil 18.6B)
T4	Safra kesesi dışında komşu organlara direk uzanımı olan veya periton perforasyonu yapmış tümör (Şekil 18.7)

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

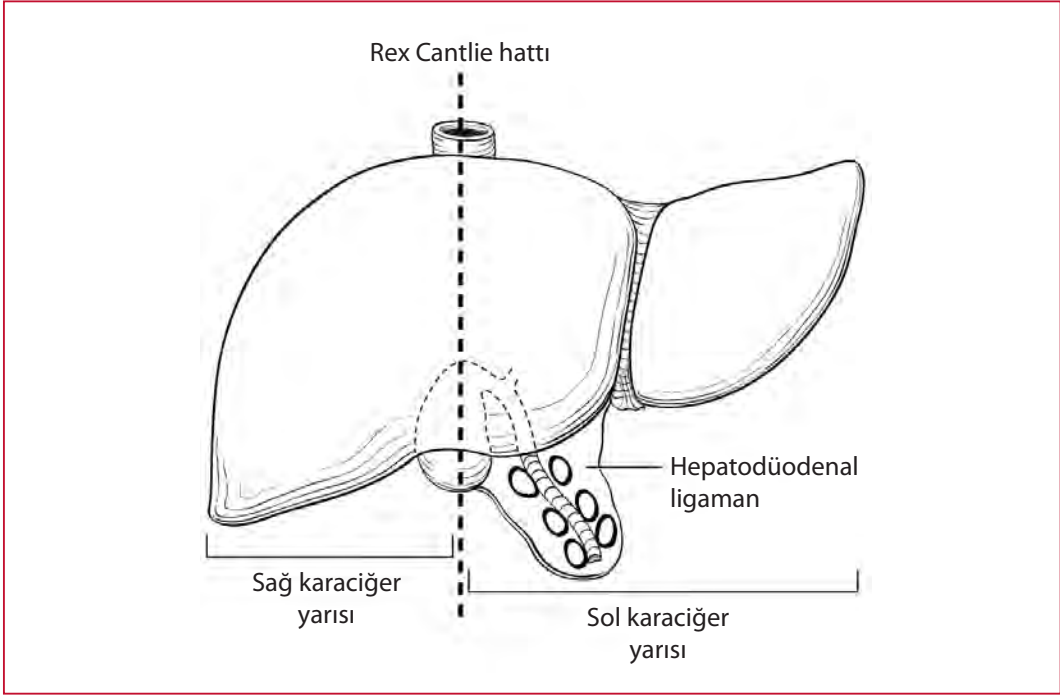
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var (Şekil 18.8)

### Uzak Metastaz (M)

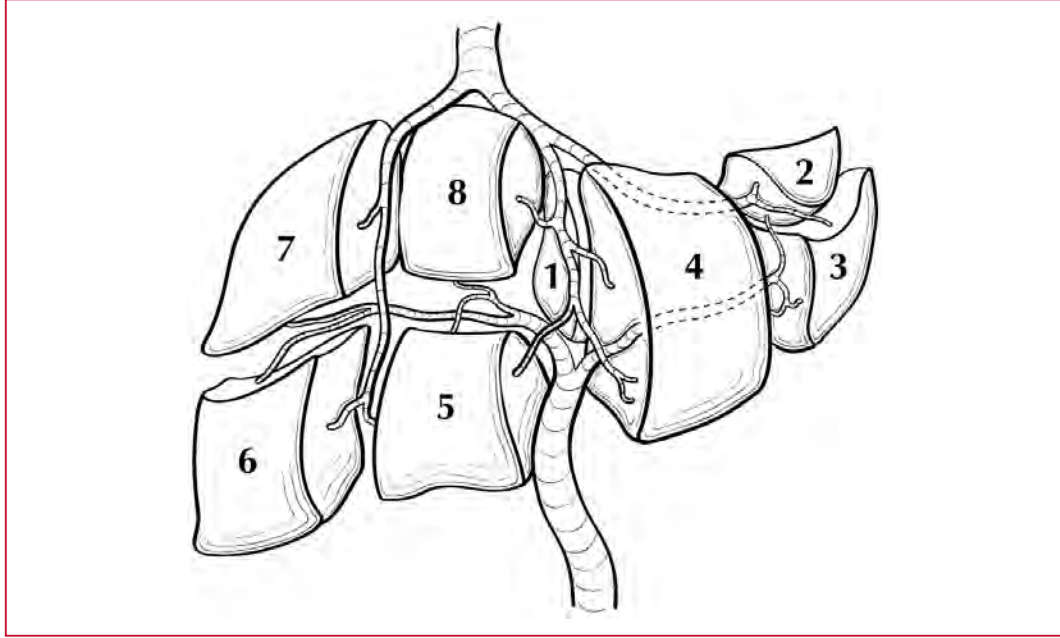
M0	Uzak metastazı yok
M1	Uzak metastazı var

### ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR

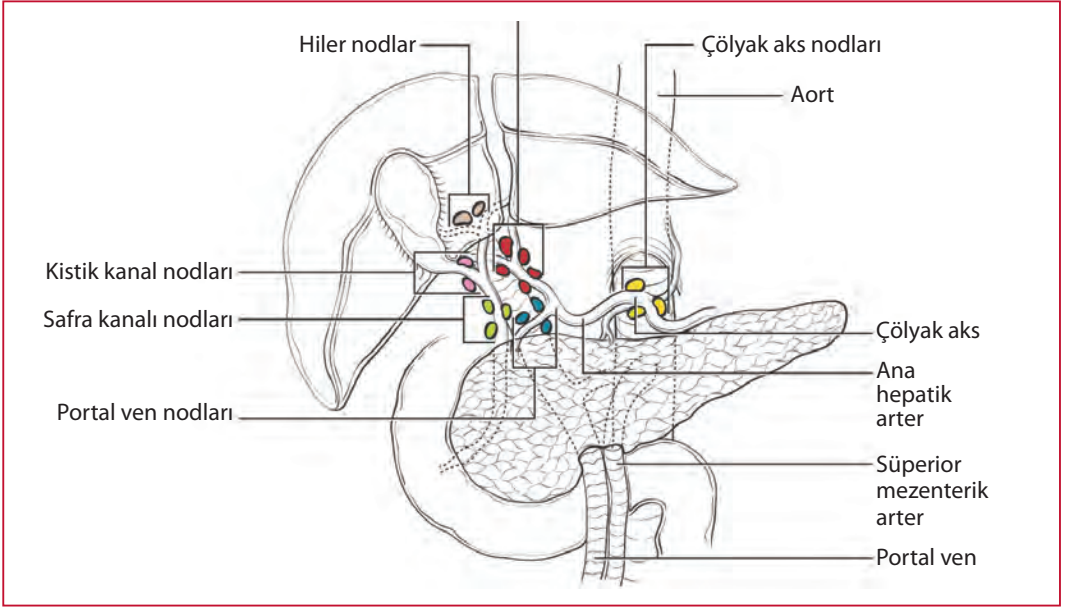
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre IIIA	T3a	N0	M0
Evre IIIB	T3b	N0	M0
Evre IIIC	T4	N0	M0
Evre IVA	Herhangi T	N1	M0
Evre IVB	Herhangi T	Herhangi N	M1



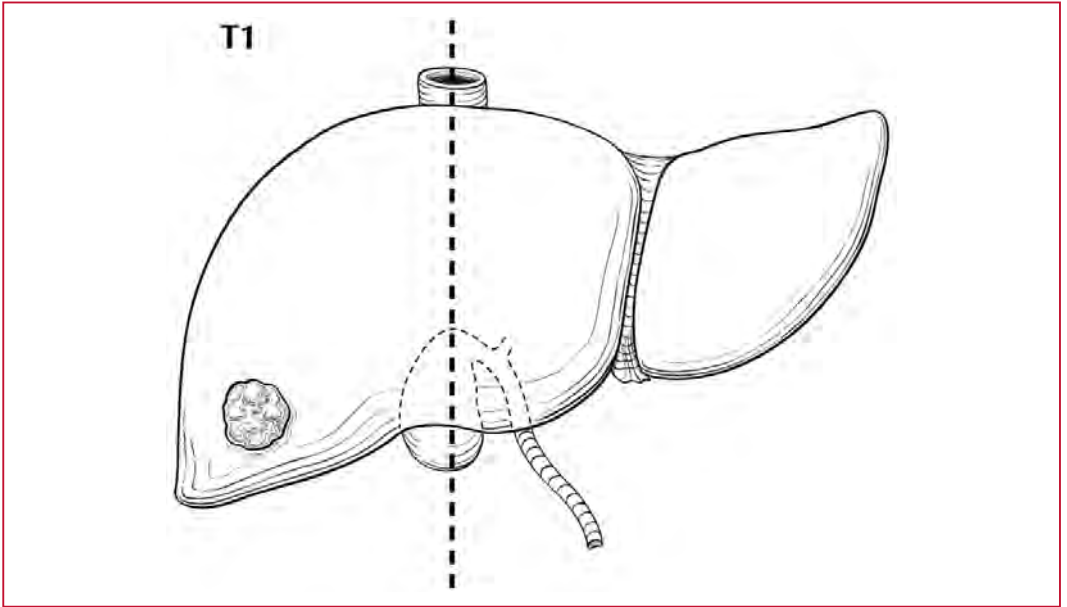
**ŞEKİL 18.1.** Rex Cantlie hattı ile sağ ve sol loblara ayrılmış karaciğerin anatomisi.



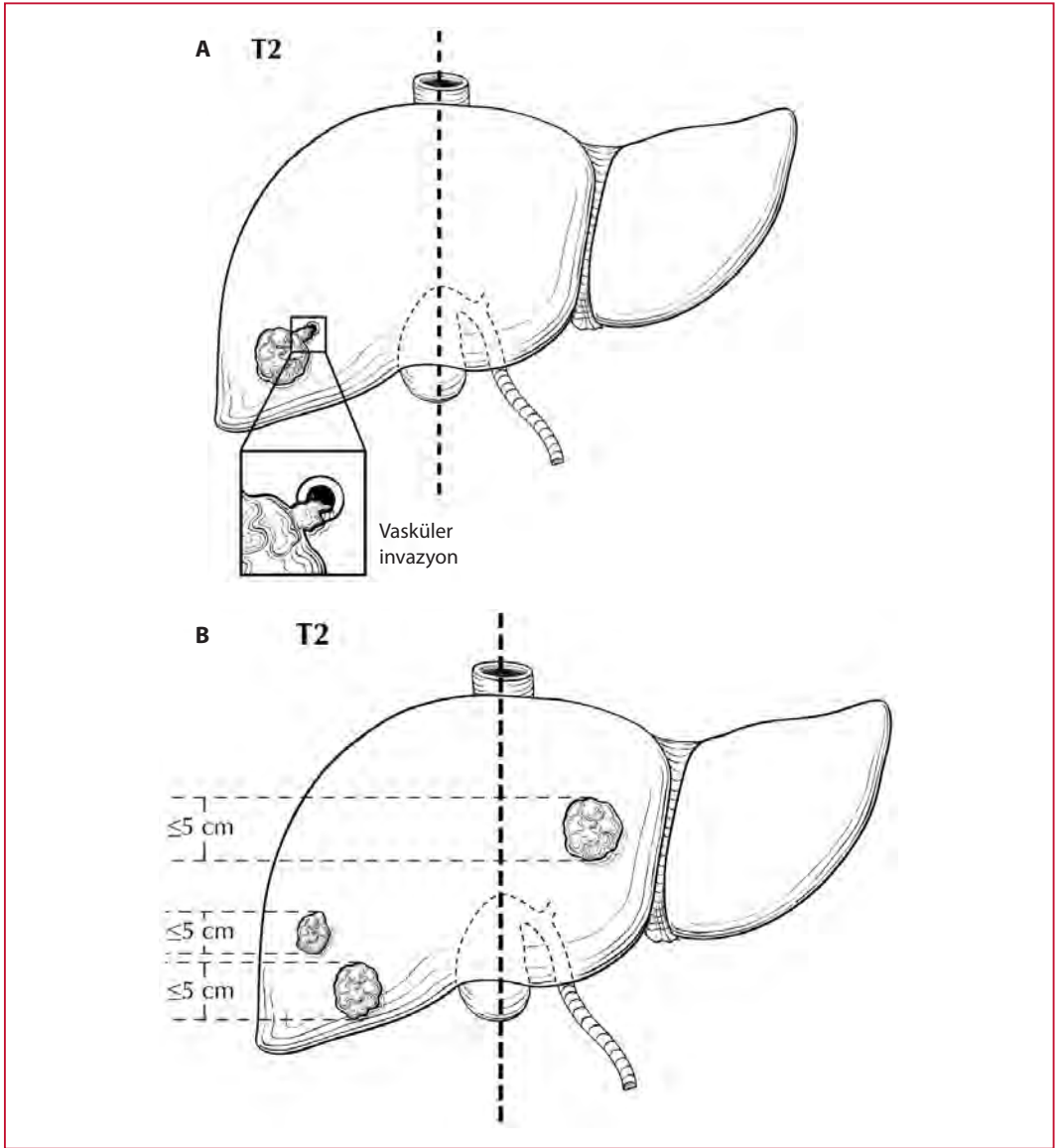
**ŞEKİL 18.2.** Karaciğerin 8 segmenti frontal planda saat yönünde sıralanmaktadır.



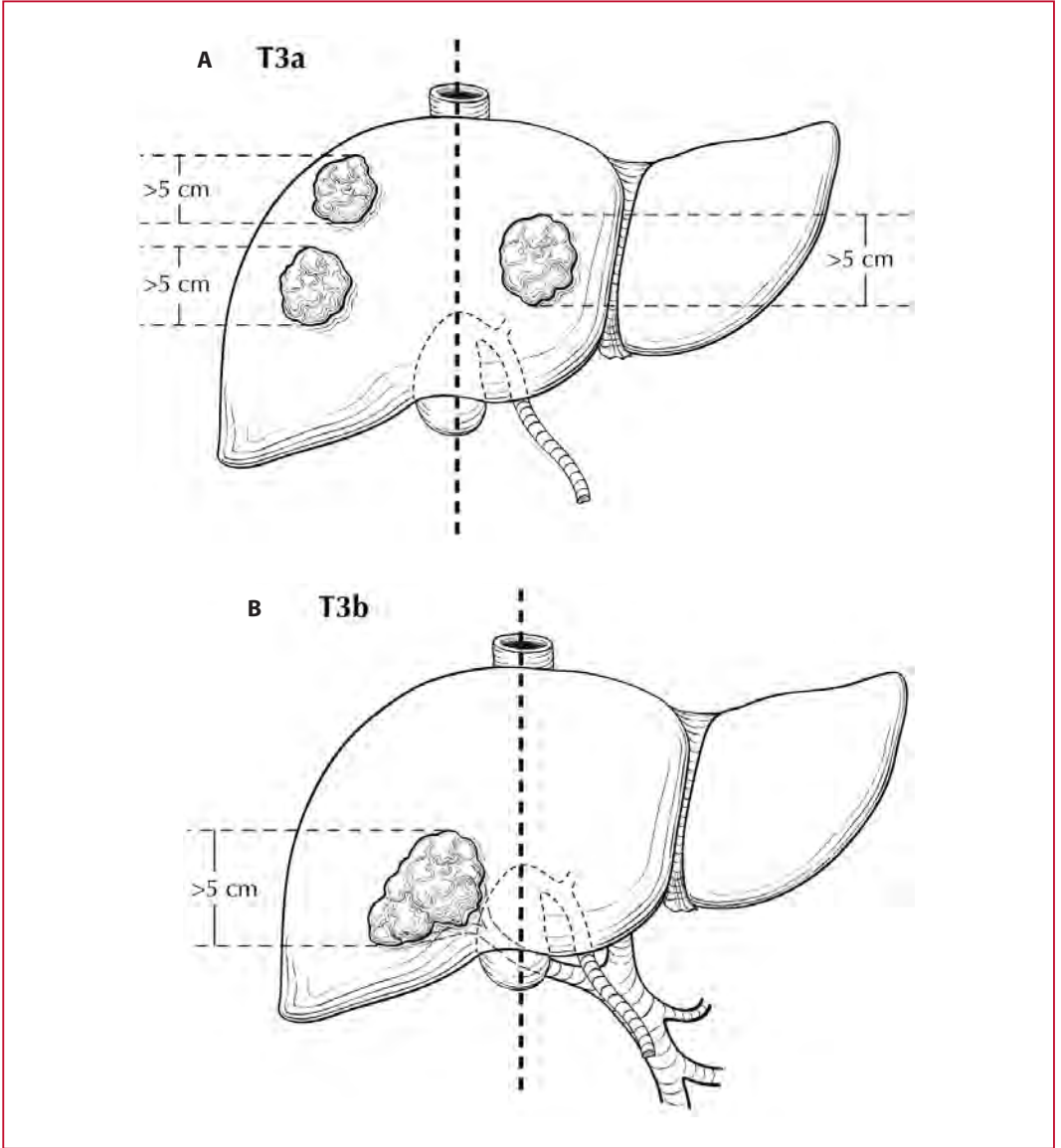
**ŞEKİL 18.3.** Karaciğerin bölgesel lenf nodları.



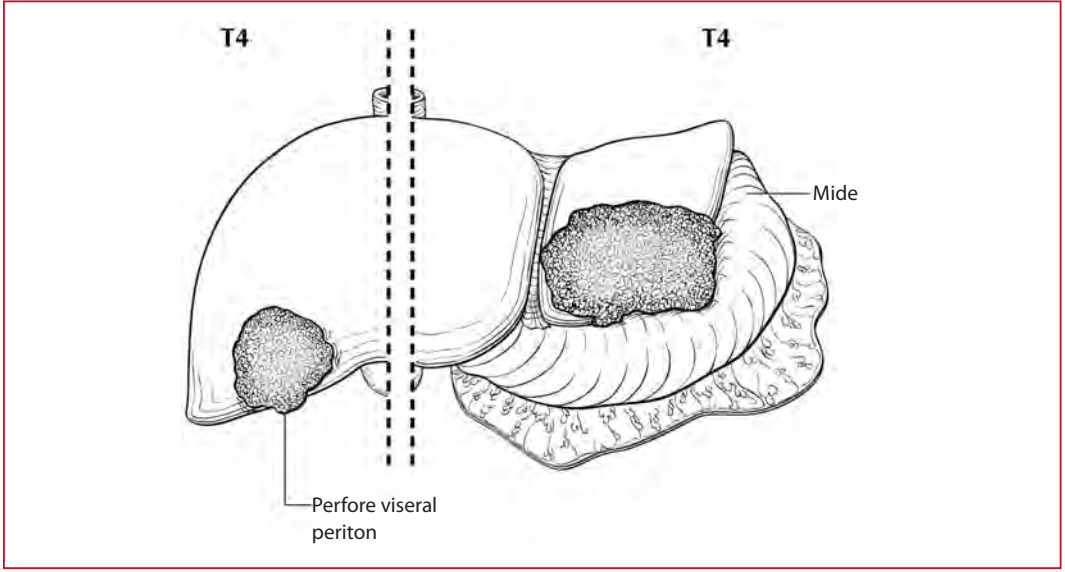
**ŞEKİL 18.4.** T1 Vasküler invazyonu olmayan soliter tümör olarak tanımlanmaktadır.



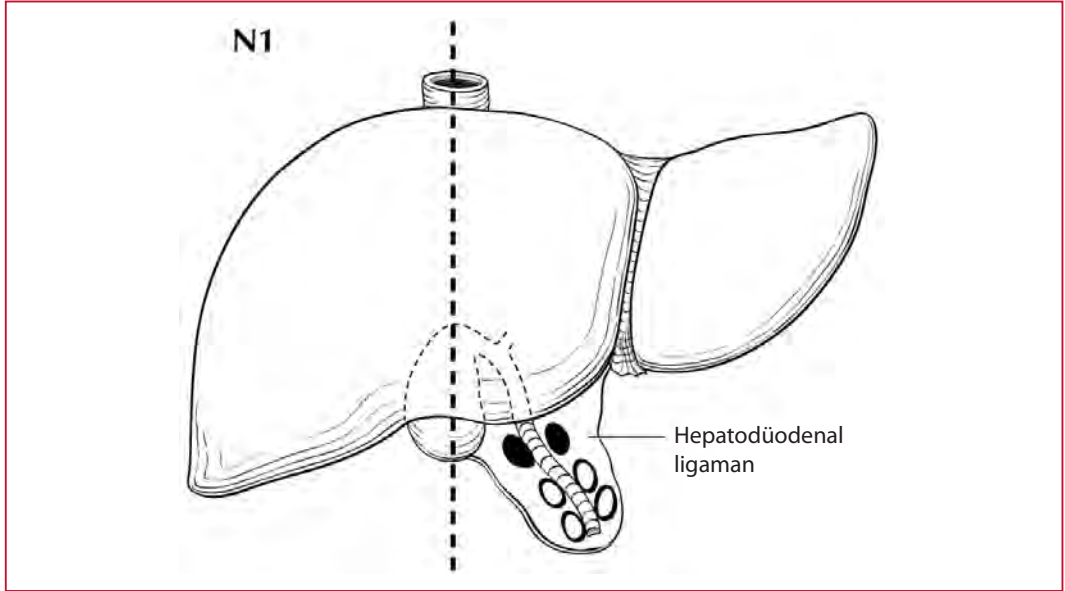
**ŞEKİL 18.5.** (A) Boyutun abakılmaksızın vasküler invazyonu olan tüm soliter lezyonlar T2 olarak sınıflandırılır. (B) Hiçbiri 5 cm üzerinde olmayan tümör birden fazla tümör T2 olarak sınıflandırılır.



**ŞEKİL 18.6.** (A) 5 cm'den büyük birden fazla tümör T3a olarak sınıflandırılır. (B) Portal ya da hepatik venin dallarını tutmuş tümör T3b olarak sınıflandırılır .



**ŞEKİL 18.7.** T4 tümörün iki görünümü. Viseral periton perforasyonu yapmış tümör (kesikli çizginin solundaki) ve safra kesesi dışında komşu organlara direkt uzanımı olan tümör (kesikli çizginin sağındaki, tümör mideye invaze).



**ŞEKİL 18.8.** N1 Bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)**

*(Toplanması önerilen)*

Evreleme için gerekli	Yok
Klinik olarak önemli	Alfa fetoprotein (AFP) Fibroz skoru Hepatit serolojisi Kreatinin (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Skoring Modelinin parçası) Bilirubin (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Skoring Modelinin parçası) Protrombin zamanı (INR) (Son Dönem Karaciğer Hastalığı Skoring Modelinin parçası)





## DEĞİŞİKLİKLERİN ÖZETİ

- Bu yeni evreleme sistemi, hepatosellüler karsinom evrelendirmesi ve ekstrahepatik safra kanalı malignite evrelendirmesinden bağımsızdır ve hiler safra kanalı kanserlerini içermektedir. Nadiren bir arada bulunan hepatosellüler ve kolanjiyokarsinom (miks tip hepatokolanjiyokarsinom) intrahepatik safra kanalı kanser evrelendirmesinde değerlendirilebilir.
- Tumor evrelemesi (T) üç prognostik faktöre dayanmaktadır: Tümör büyüklüğü, damar invazyonu ve direkt ekstrahepatik tümöral yayılım
- Nodal evreleme (N), bölgesel lenf nodu metastazının varlığı ya da yokluğuna göre ikili bir sınıflamadır.
- Metastaz evrelemesi (M), uzak metastazın olup olmamasına bağlı olarak iki evredir.
- Cerrahi ve tedavi öncesi CA 19.9 değerlerinin toplanması önerilmektedir.

## ICD-0-3 TOPOGRAFI KODLARI

C22.0 Karaciğer

C.22.1 İntrahepatik safra kanalı

## ICD-0-3 HİSTOLOJİ KOD ARALIKLARI

8160, 8161, 8180

## ANATOMİ

**Primer Bölge.** Hiler planda, sağ ve sol hepatik safra kanalları karaciğer parankimine girer (Şekil 19.1). Histolojik olarak bu safra kanalları tek tabaka uzun kolumnar hücrelerle örtülüdür. Mukoza çoğunlukla düzensiz pliler ve küçük uzunlamasına kıvrımlar oluşturur. Safra kanalı duvarı subepitelial bağ doku ve kas lifleri içermetedir. Öte yandan, bu kas lifleri karaciğer parenkiminde tipik olarak seyrek veya yoktur. Sıklıkla, kolanjiyokarsinom tarafından tutulan bir periduktal nöral bileşen vardır.

İntrahepatik kolanjiyokarsinomun tümör büyüme paternleri, kitle oluşturan tip, periduktal infiltran tip ve miks tipten oluşmaktadır. Kitlesel formdaki intrahepatik kolanjiyosarkom, sınırları iyi belirlenmiş bir şekilde komşu karaciğer parankimine doğru radial bir büyüme paterni sergiler. Histopatolojik incelemede bunlar belirgin sınırlı nodüler sklerotik kitledirler. Tam tersine, periduktal infiltran tip, safra kanalı boyunca diffüz longitudinal bir büyüme paterni gösterir.

Tüm intrahepatik kolanjiyokarsinomlu hastaların %60'ı saf kitle oluşturan form iken, izole periduktal infiltran form %20 ve miks tipi %20'sinde görülmektedir. Sınırlı sayıdaki analizler, diffüz periduktal infiltran tipin, kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermektedir. Öte yandan, bu değişkenlerin

prognostik önemini diğer prognostik faktörlerle karşılaştırması yoktu. Her bir histolojik tip vasküler yapılara invazyon yapabilse de bu durum kitlesel formda daha az gözlenmektedir. Anatomik olarak, intrahepatik safra kanalları karaciğerin periferinden ikinci sıradaki safra kanallarına doğru uzanım gösterir (perihiler safra kanalı tanımlamasına bakınız, Bölüm 21).

**Bölgesel Lenf Nodları.** Primer hepatosellüler karsinomla karşılaştırıldığında, intrahepatik kolanjiyokarsinom bölgesel lenf nodu metastazlarıyla daha çok ilişkilidir. İntrahepatik safra kanalındaki lenf nodu drenajı lateralite göstermektedir. Karaciğerin sol lateralindeki iki segmentteki (segment 2-3) tümörler, midenin küçük kurvaturundaki lenf nodlarına ve oradan da çölyak nod havuzuna drene olmayı tercih etmektedirler. Bun tersine, sağ karaciğerin (segment 5-8) intrahepatik kolanjiyokarsinomları primer olarak hiler lenf nodları ve sonrasında kaval ve periaortik lenf nodlarına drene olur (Şekil 19.2 ve 19.3).

Sağ karaciğerdeki intrahepatik kolanjiyokarsinomlar için (segment 5-8) bölgesel lenf nodları, hiler bölge (ana safra kanalı, hepatik arter, portal ven ve kistik kanal), periduodenal ve peripankreatik lenf nodlarıdır. Sol karaciğer (segment 2-4) için bölgesel lenf nodları, hiler ve gastrohepatik lenf nodlarıdır. İntrahepatik kolanjiyosarkomlar için, çölyak ve/veya periaortik ve kaval lenf nodlarına yayılım uzak metastaz kabul edilmektedir (M1). İnfierior frenik nodlar, uzak değil bölgesel nod olarak kabul edilmektedir.

**Metastatik Bölgeleri.** İntrahepatik kolanjiyokarsinomlar genellikle diğer intrahepatik bölgelere (ancak bu T kategorisi içinde çoklu tümör olarak değerlendirilir), peritona ve daha sonra akciğer ve plevraya (M kategorisinde uzak metastaz olarak sınıflandırılır) metastaz yapar.

## PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Düşük sağkalımın göstergesi olan klinik faktörler, serum CA 19-9 düzeyi, alta yatan karaciğer hastalığı varlığı ve birden fazla tümör varlığıdır. Cerrahi rezeksiyonla tedavi edilmiş hastalarda kötü prognozun ana belirleyicisi bölgesel lenf nodu tutulumu ve inkomplet rezeksiyondur. Diğer önemli prognostik faktörler, satellitöz veya multiple intrahepatik tümör, vasküler invazyon ve periduktal infiltran tümöre özgü büyüme paterni varlığıdır.

## TNM TANIMLARI

Primer Tümör (T)	
TX	Primer tümör değerlendirilemiyor
T0	Primer tümör bulgusu yok
Tis	Karsinoma in situ (intraduktal tümör)
T1	Vasküler invazyonu olmayan soliter tümör (Şekil 19.4)
T2a	Vasküler invazyonu olan soliter tümör (Şekil 19.5A)
T2b	Vasküler invazyon olsun ya da olmasın multipl tümör (Şekil 19.5B)
T3	Viseral peritonu perforan eden ya da direkt invazyonla lokal ekstrahepatik yapıları tutan tümör (Şekil 19.6)
T4	Periduktal invazyonlu tümör (Şekil 19.7)

### Bölgesel Lenf Nodları (N)

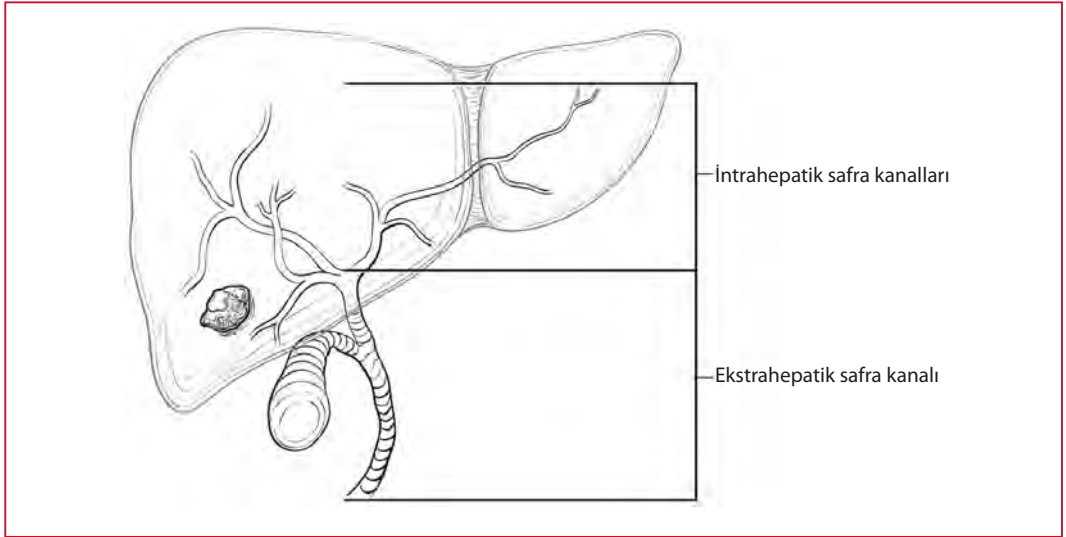
NX	Bölgesel lenf nodları değerlendirilemiyor
N0	Bölgesel lenf nodu metastazı yok
N1	Bölgesel lenf nodu metastazı var

### Uzak Metastaz (M)

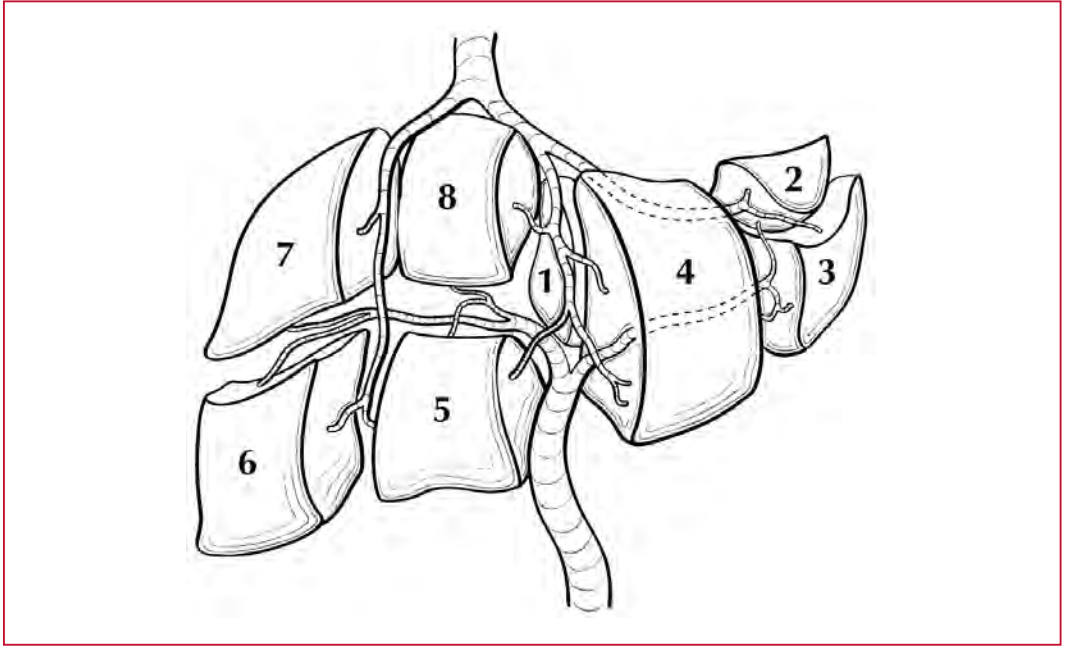
M0	Uzak metastazı yok
M1	Uzak metastazı var

### ANATOMİK EVRE/PROGNOSTİK GRUPLAR

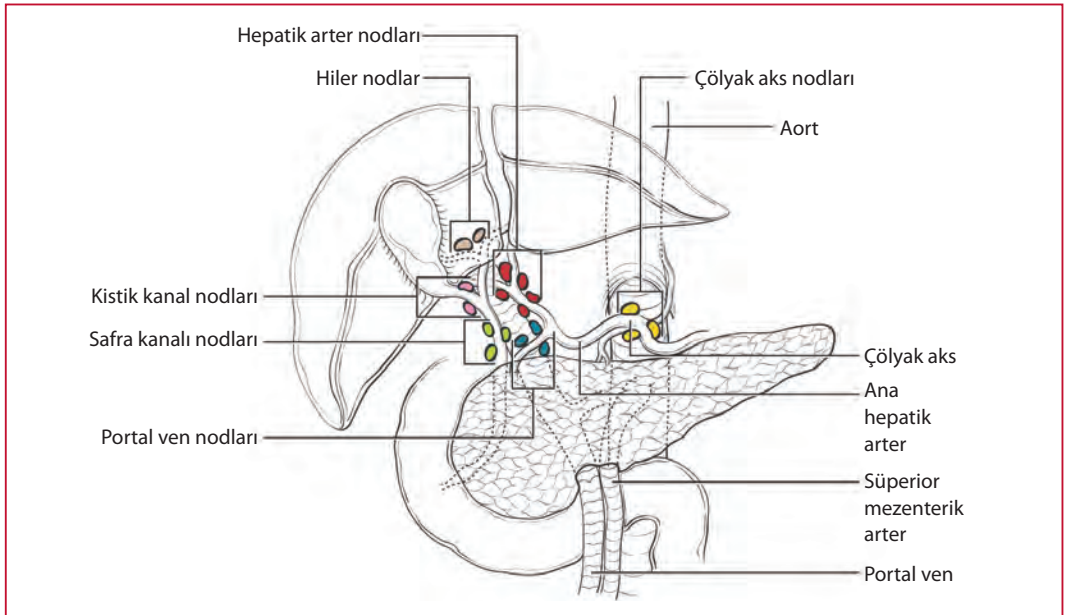
Evre 0	Tis	N0	M0
Evre I	T1	N0	M0
Evre II	T2	N0	M0
Evre III	T3	N0	M0
Evre IVA	T4	N0	M0
Evre IVB	Herhangi T	N1	M0
	Herhangi T	Herhangi N	M1



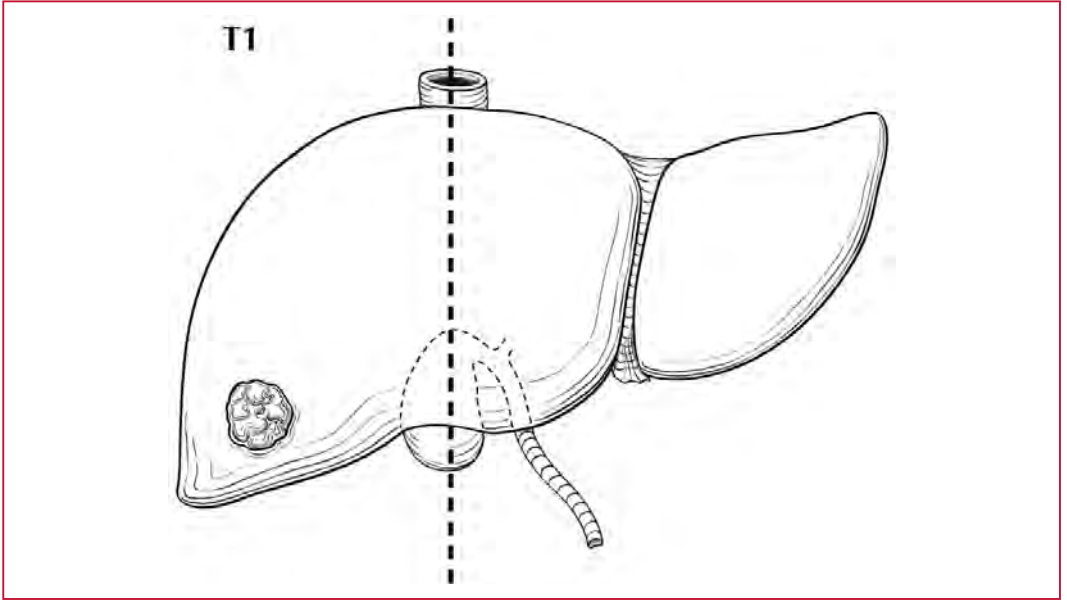
**ŞEKİL 19.1.** İntrahepatik safra kanallarını ekstrahepatik safra kanallarından ayıran karaciğer şeması. Kitle oluşturan intrahepatik kolanjiyokarsinom görülmektedir. İntrahepatik safra kanalları karaciğerin periferinden uzanıp sağ ve sol hepatic kanalları içermektedirler.



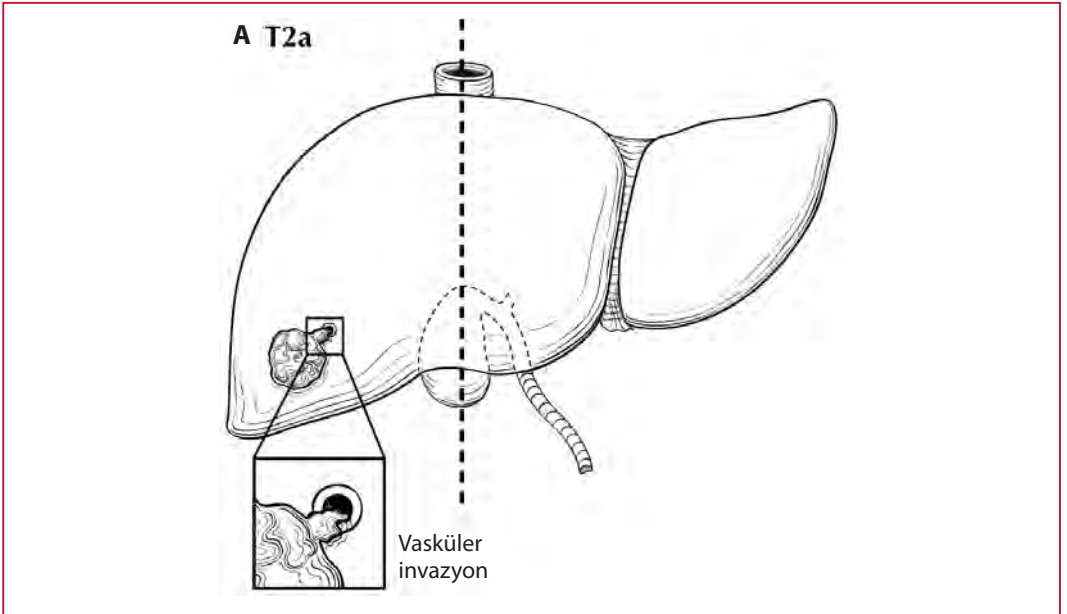
**ŞEKİL 19.2.** Karaciğerin 8 segmenti frontal planda saat yönünde sıralanmaktadır.



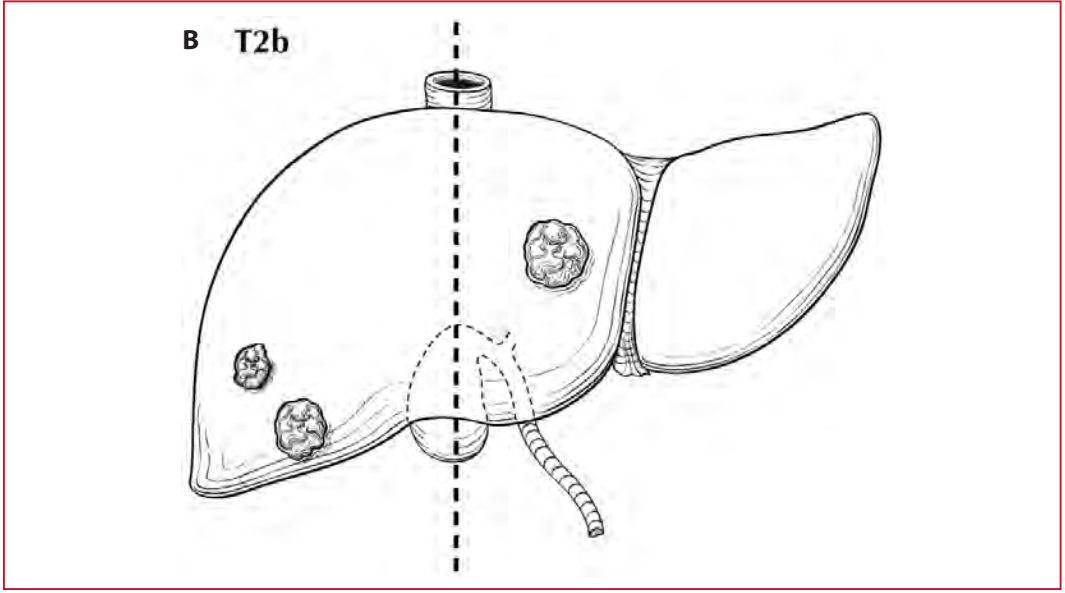
**ŞEKİL 19.3.** Intrahepatik safra kanalındaki lenf nodu drenajı karaciğerdeki tümör yerleşimine göre değişmektedir. Segment 2-3, midenin küçük kurvaturundaki lenf nodlarına ve oradan da çölyak nod havuzuna drene olmayı tercih etmektedirler. Sağ karaciğerin (segment 5-8) intrahepatik kolanjiyokarsinomları primer olarak hiler lenf nodları ve sonrasında kaval ve periaortik lenf nodlarına drene olur.



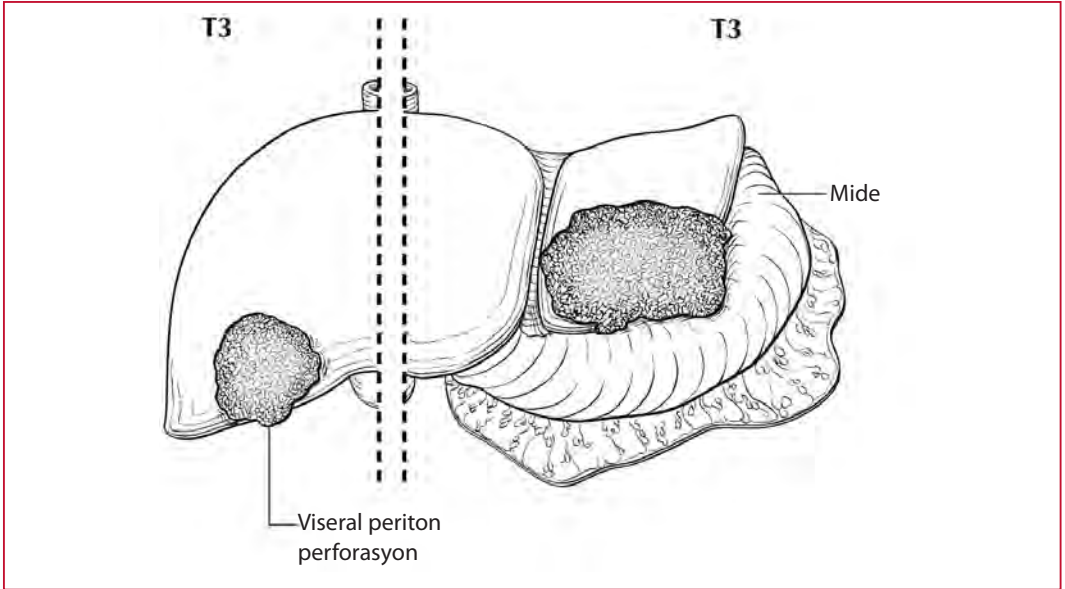
**ŞEKİL 19.4.** T1 vasküler invazyonu olmayan soliter tümör olarak tanımlanmaktadır.



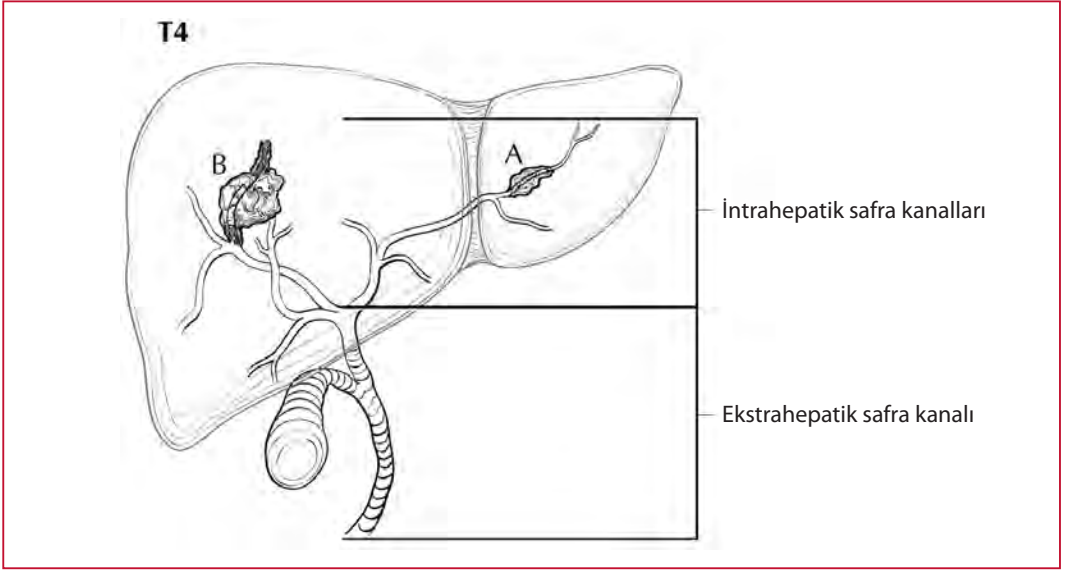
**ŞEKİL 19.5.** (A) Vasküler invazyonu olan tüm soliter tümörler T2a olarak sınıflandırılmaktadır.



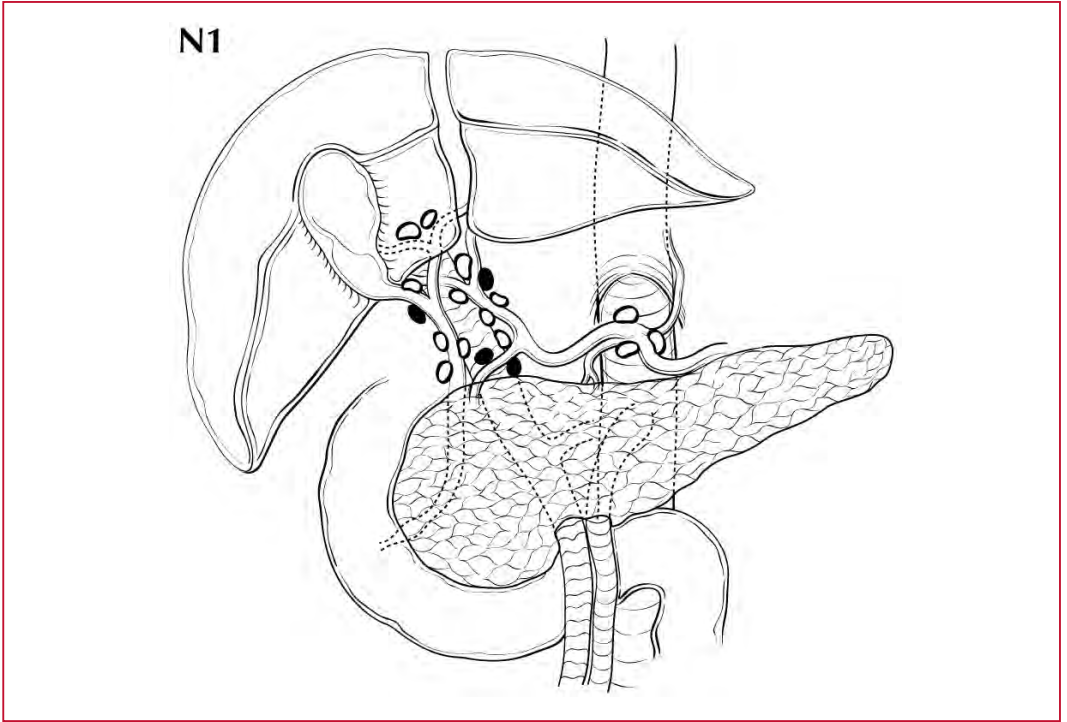
**ŞEKİL 19.5.** (Devamı) (B) vasküler invazyon olsun ya da olmasın karaciğere sınırlı birden fazla tümör T2b olarak sınıflanmaktadır.



**ŞEKİL 19.6.** T3 tümörün iki görünümü. Viseral periton perforasyonu yapmış tümör (kesikli çizginin solundaki) ve safra kesesi dışında komşu organlara direk uzanımı olan tümör (kesikli çizginin sağındaki, tümör mideye invaze).



**ŞEKİL 19.7.** Periduktal infiltran tümör gros ve mikroskopik incelemede intrahepatik safra kanalları boyunca difüz longitudinal büyüme paterni gösterir. T4 difüz periduktal infiltran tümörleri (A) ve kitle oluşturan ve periduktal infiltran tümör karışımını içermektedir (B).



**ŞEKİL 19.8.** N1 Bölgesel lenf nodu metastazı olarak tanımlanmaktadır.

## **PROGNOSTİK FAKTÖRLER (BÖLGEYE ÖZEL FAKTÖRLER)**

*(Toplanması önerilen)*

Evreleme için gerekli      Yok

Klinik olarak önemli      Tümör büyüme paterni  
Primer sklerozan kolanjit  
CA 19-9





## Yazım Kuralları

Kanser Gündemi Türkiye Kanserle Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 3 ayda bir, yılda 4 kez (Ocak, Nisan, Temmuz, Ekim) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayın dili Türkçe'dir. Yazıların Türk Dil Kurumunun Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulacak makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirilmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayımlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayımlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4.000 kelimeyi aşmamalı; sayfanın sağ ve sol yanlarından üçer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto, "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıklı, ve her bir sayfa 200 kelimeyi aşmadan yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli; metin içinde atıfları yapılmalı; ve gerekiyorsa, altyazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayın içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar) aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir:

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In .....(Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa

### ÇEVİRİ KİTAP

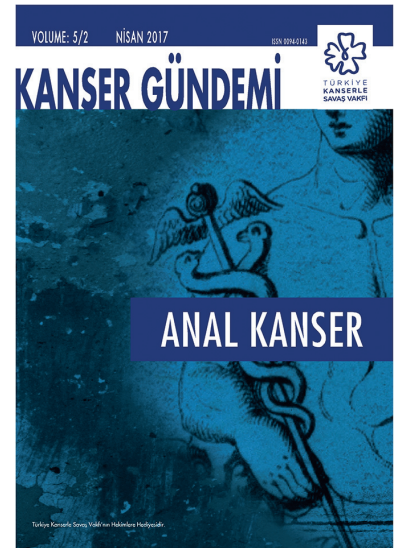
**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa

### MAKALE

**Konu yazarı:** makale başlığı, Dergi adı, yıl, volume: sayfa



[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSELERLE  
SAVAŞ VAKFI



[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)