

## BÖLÜM 23

# Malın Karaciğer Lezyonlarına Yaklaşımında Sistemik Onkolojik Tedavinin Önemi

Eda EYLEMER MOCAN <sup>1</sup>

### ÖZET

Hepatobiliyer kanserler sıklıkla hepatosellüler karsinom (HCC) ve biliyer kanserlerden (intra ve ekstrahepatik kolanjokarsinom ve safra kesesi kanseri) oluşur. HCC, primer karaciğer maligniteleri arasında en sık görülen gruptur. Genellikle kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir. Erken evrede tanı alırsa cerrahi ile kür şansı yüksektir. Cerrahi tedavi uygulanamayacak ya da transplant için bekleyen Child-Pugh skoru A-B olan hastalarda TAKE, TARE, RF gibi lokal tedaviler uygulanır. Cerrahi ve transplant şansı olmayan Child-Pugh A-B olan hastalara güncel yaklaşımda hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi tedavileri önerilir. Biliyer kanserler daha nadiren görülür. Genellikle ileri evrede ya da metastatik halde tanı alırlar. Erken evrede tanı alması halinde cerrahi uygulanabilir. Lokal ileri hastalıkta kemoradyoterapi önerilirken, metastatik hastalıkta palyatif kemoterapi tercih edilir.

### 1. Hepatik Kanserler

#### Hepatosellüler Kanser (HCC)

##### Epidemiyoloji ve Etyoloji

HCC, primer karaciğer maligniteleri arasında en sık görülen gruptur. Dünya sağlık örgütünün (WHO) verilerine göre 2020 yılında 905.677 yeni vaka ve 830.188 ölüm bildirildi. 2020 yılında akciğer ve kolondan sonra en mortal seyreden malignite oldu. (1) (Şekil-1)

#### Risk Faktörleri

HCC çoğunlukla kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişir ve erkeklerde kadınlardan iki kat daha fazla görülür (2). Risk faktörlerinde liste başında hepatit B ve C virüsleri (HBV ve HCV) yer almaktadır. HBV aynı zamanda bir onkojenik virüs olması nedeniyle normal karaciğer dokusunda da HCC ye neden olabilir. Normal karaciğer dokusundan gelişen HCC'nin prognozu daha iyidir ve her zaman etyoloji saptanamayabilir.

<sup>1</sup> Uzm. Dr. Eda EYLEMER MOCAN, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji BD. edaeylemer@gmail.com

### 3. Lokal İleri, Unrezektabl, Nonmetastatik Hasta

Yapılan birkaç çalışma ön planda kemoradyoterapiyi önermektedir. Özellikle kolanjiokarsinomda infüzyonel 5-FU ve eksternal beam RT (EBRT) önerilen tedavidir. Bazı vakaların tedavi sonrasında operabl olduğu görülse de neoadjuvan tedavinin netleşmesi için daha detaylı ve uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (36).

### 4. Palyatif Kemoterapi

#### Birinci Basamak Tedaviler

Kitlenin bulunduğu anatomik lokalizasyon tedaviye verilen cevabı etkiler. ECOG:0-1, minimal hiperbilirübinemisi olan hastalarda ön planda gemsitabin bazlı tedaviler tercih edilir:

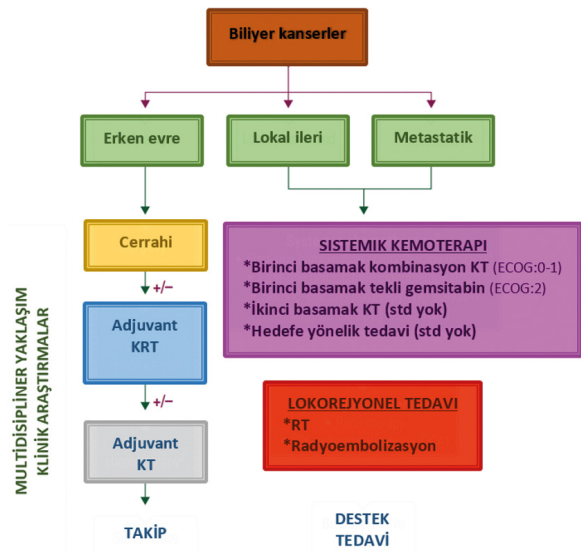
- **Gemsitabin + sisplatin** standart tedavidir.
- **Gemsitabin + kapesitabin/5-FU**,
- **Gemsitabin + oksaliplatin/karboplatin**
- Non-gemsitabin bazlı tedavilere bakılacak olursa:
- FOLFIRINOX (5-FU, lökovorin, irinotekan, oksaliplatin)

Persistan hiperbilirübinemisi olan hastalarda non-gemsitabin bazlı tedaviler tercih edilir.

#### İkinci Basamak Tedaviler

İkinci seçim tedavilerde optimum bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır. Yapılan birkaç birkaç prospektif çalışmaya göre ilk seçimde gemsitabin + sisplatin tedavisi almış hastalara ikinci seçimde FOLFOX tedavisi önerilir (37). Diğer tedavi seçenekleri de immünoterapiler, tekli fluoropirimidin, tekli irinotekan ya da kapesitabin + oksaliplatin dir. Eğer ilk seçimde non-gemsitabin bazlı KT seçeneklerinden biri verildiyse ikinci seçimde gemsitabin + kapesitabin tercih edilir. NGS (Next-generation DNA sequencing) ile hedefe yönelik tedavi seçeneği bulunabilir. Tablo-6'da biliyer kanserlere yaklaşım özetlenmiştir.

**Tablo 6:**



### Kaynaklar

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Cancer today (<https://gco.iarc.fr/today/home>)
2. Augusto V., M.D., Ph.D.Hepatocellular Carcinoma N Engl J Med 2019;380:1450-62
3. Chang M-H, You S-L, Chen C-J, et al Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. J Natl Cancer Inst 2009;101: 1348-55
4. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is the fastest growing cause of hepatocellular carcinoma in liver transplant candidates. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17(4):748-755.e3
5. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. Gastroenterology 2019; 157:54.
6. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for the diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Hepatology 2018; 67: 401-21.
7. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53: 1020-2.
8. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19: 329-38.
9. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach — the ALBI grade. J Clin Oncol 2015; 33: 550-8.
10. Vauthey JN, Dixon E, Abdalla EK, et al. Pretreatment assessment of hepatocellular carcinoma: expert consensus statement. HPB (Oxford) 2010; 12:289.
11. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. Hepatology 2015; 62: 440-51.
12. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma

- mas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
13. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002; 50:123-8.
  14. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
  15. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391: 1163-73.
  16. Bruix J, Qin S, Merle P, 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: 56-66.
  17. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379: 54-63.
  18. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al. REACH-2: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated baseline alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36: Suppl: 4003. abstract.
  19. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al: Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 382:1894-1905, 2020
  20. Dominik P, Nicolas N. Roser P. et al. NASH limits anti-tumour surveillance in immunotherapy-treated HCC *Nature*. 2021;592(7854):450.
  21. Allaire M, Nault JC: Cabozantinib and the moving field of systemic treatments in advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Surg Nutr* 8:53-55, 2019
  22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Hepatobiliary Cancers V.2.2021. Available at: [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/hepatobiliary.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf)
  23. <https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn-policies.pdf#nameddest=Policy09>
  24. Edmondson HA: Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *AMA J Dis Child* 91:168-186, 1956
  25. Malouf GG, Job S, Paradis V, Transcriptional profiling of pure fibrolamellar hepatocellular carcinoma reveals an endocrine signature. *Hepatology* 2014; 59:2228.
  26. Ang CS, Kelley RK, Choti MA, Clinicopathologic characteristics and survival outcomes of patients with fibrolamellar carcinoma: data from the fibrolamellar carcinoma consortium. *Gastrointest Cancer Res* 2013; 6:3.
  27. Do RK, McErlean A, Ang CS, et al. CT and MRI of primary and metastatic fibrolamellar carcinoma: a case series of 37 patients. *Br J Radiol* 2014; 87:20140024.
  28. Pinna AD, Iwatsuki S, Lee RG, et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997; 26:877.
  29. Lildballe DL, Nguyen KQ, Poulsen SS, et al. Haptocorin as marker of disease progression in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:72.
  30. Collier NA, Weinbren K, Bloom SR, et al. Neurotensin secretion by fibrolamellar carcinoma of the liver. *Lancet* 1984; 1:538.
  31. Paradinas FJ, Melia WM, Wilkinson ML, et al. High serum vitamin B12 binding capacity as a marker of the fibrolamellar variant of hepatocellular carcinoma. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285:840.
  32. Kaseb AO, Shama M, Sahin IH, et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013; 85:197.
  33. Hsing AW, Gao YT, Han TQ, et al. Gallstones and the risk of biliary tract cancer: a population-based study in China. *Br J Cancer* 2007; 97:1577.
  34. Toda K, Souda S, Yoshikawa Y, et al. Significance of laparoscopic excisional biopsy for polypoid lesions of the gallbladder. *Surg Laparosc Endosc* 1995; 5:267.
  35. Jung SE, Lee JM, Lee K, et al. Gallbladder wall thickening: MR imaging and pathologic correlation with emphasis on layered pattern. *Eur Radiol* 2005; 15:694.
  36. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27:v28.
  37. Hsing AW, Bai Y, Andreotti G, et al. Family history of gallstones and the risk of biliary tract cancer and gallstones: a population-based study in Shanghai, China. *Int J Cancer* 2007; 121:832.
  38. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2021; 22:690.