



## BÖLÜM 30

### Primer Karaciğer Tümörlerinde Radyoterapinin Yeri

Melisa BAĞCI KILIÇ<sup>1</sup>  
Metin FİGEN<sup>2</sup>

#### ÖZET

En sık görülen primer karaciğer kanseri HCC'dir. Küratif tedavisi cerrahi olsa da hastaların tanı anında cerrahiye uygunluğu %20 den azdır. Benzer şekilde tümör boyutu, yerleşimi veya mevcut tümörlerin net bir şekilde vizüalize edilemeyişi sebebiyle cerrahiye alternatif olan diğer lokal ablatif tedaviler de uygulanamayabilir. Foton ve proton bazlı SBRT, primer karaciğer malignitelerinde yüksek lokal kontrol ve sağkalım oranları ile giderek önemi artan bir tedavi seçeneğidir. Gelecekte, cerrahiye alternatif olabileceği düşünülmektedir. Ancak, hasta bazında mümkün olan en uygun tedaviyi koordine edebilmek için multidisipliner bir değerlendirme kritik öneme sahiptir.

#### Giriş

Karaciğer kanserleri, dünya çapında görülen en sık 6. kanser ve kanser ilişkili ölümlerin en sık 3. sebebidir (1). Primer ve sekonder (metastatik) karaciğer tümörleri olarak iki gruba ayrılmakta, primer tümörler metastatlara kıyasla çok daha az oranda görülmektedir. Primer karaciğer tümörleri farklı histolojik özelliklere sahip olup hepatoselüler karsinom (HCC), intrahepatik kolanjiokarsinom (IHKK), mikst hepatoselüler kolanjiokarsinom, fibrolameller HCC ve hepatoblastomadan oluşmaktadır (2,3). Bu heterojen grupta, ~ %90 oranıyla

ilk sıklıkta HCC, ikinci sıklıkta IHKK ve %1 den az diğer primer maligniteler görülmektedir (4).

HCC, genellikle siroz, hepatit B (HBV) ve hepatit C (HCV) viral enfeksiyonları, kronik alkol tüketimi, aflatoksin B1 ve non-alkolik steatohepatit zemininden gelişir. HCC yüksek mortalite oranına sahip bir tümördür ve bu yüksek mortalite oranının da temel sebeplerinden biri siroz zemininde gelişen ileri evre HCC hasta sayısının (%70) yüksek oluşudur. Bununla birlikte altta yatan sirozun tedavi risklerini arttırdığı ve morbiditeyle de ilişkisi olduğu bilinmektedir.

<sup>1</sup> Asis. Dr. Melisa BAĞCI KILIÇ, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü melisa.bagci@hotmail.com

<sup>2</sup> Uzm. Dr. Metin FİGEN, SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Radyasyon Onkolojisi Bölümü metinfigen@hotmail.com

miştir. 3 hastada geç dönem kosta kırığı gelişmesi dışında başka hiçbir geç toksisite saptanmamıştır (33). Bush ve ark. tarafından yürütülen faz 2 prospektif çalışmada 76 orta ve ileri evre HCC tanılı hastaya 15 fraksiyonda 63 CGE proton tedavisi uygulanmış, tüm CP sınıflarının dahil edildiği bu çalışmada beş yıllık lokal kontrol oranı %80 olarak bulunmuştur (34). Hong ve ark. tarafından yürütülen çok merkezli faz 2 çalışmada, ekstrahepatik hastalığı olmayan anrezektabl HCC ve IHKK tanılı hastaya (CP-A/B ve ECOG performans skoru 0-2) medyan doz 15 fraksiyonda 58 CGE proton tedavisi uygulanmıştır. HCC için 2 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %95 ve %63; IHKK için 2 yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranları sırasıyla %94 ve %46 bulunmuştur (35). Proton tedavisinin uygulandığı diğer prospektif çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir.

Karbon iyonları ile tedavi edilen erken ve orta evre HCC tanılı 124 hastadan oluşan 2 prospektif çalışmanın kombine analizi literatürde yer almaktadır. Medyan doz 4 fraksiyonda 52.8 CGE olup beş yıllık lokal kontrol ve genel sağkalım oranlarının %90 ve %25 olduğu görülmüştür (36).

IHKK tedavisinde RT, Safra Kesesi ve Safra Yolu Kanseri bölümünde detaylıca anlatılmaktadır.

## Kaynaklar

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2021 Oct 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095–128.
3. Bosman: Sindirim sistemi tümörlerinin WHO sınıflandırması... - Google Akademik [Internet]. [cited 2021 Oct 16]. Available from: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=WHO%20classification%20of%20tumours%20of%20the%20digestive%20system&author=World%20Health%20Organization&publication\\_year=2010](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=WHO%20classification%20of%20tumours%20of%20the%20digestive%20system&author=World%20Health%20Organization&publication_year=2010)
4. Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, Sangro B, Schwartz M, Sherman M, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primer*. 2016 Apr 14;2:16018.
5. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strate-

- gy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):61–74.
6. 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.
7. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatol Baltim Md*. 2000 Dec;32(6):1224–9.
8. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. 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.
9. Schwarz RE, Smith DD. Trends in local therapy for hepatocellular carcinoma and survival outcomes in the US population. *Am J Surg*. 2008 Jun;195(6):829–36.
10. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, Vallisa D, Quaretti P, Rocca A. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long-term results. *Eur Radiol*. 2001;11(6):914–21.
11. Waki K, Aikata H, Katamura Y, Kawaoka T, Takaki S, Hiramatsu A, et al. Percutaneous radiofrequency ablation as first-line treatment for small hepatocellular carcinoma: results and prognostic factors on long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010 Mar;25(3):597–604.
12. Chinnaratha MA, Chuang MA, Fraser RJL, Woodman RJ, Wigg AJ. Percutaneous thermal ablation for primary hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Feb;31(2):294–301.
13. Huertas A, Baumann A-S, Saunier-Kubs F, Salleron J, Oldrini G, Croisé-Laurent V, et al. Stereotactic body radiation therapy as an ablative treatment for inoperable hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2015 May;115(2):211–6.
14. Kimura T, Aikata H, Takahashi S, Takahashi I, Nishibuchi I, Doi Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with small hepatocellular carcinoma ineligible for resection or ablation therapies. *Hepatol Res Off J Jpn Soc Hepatol*. 2015 Apr;45(4):378–86.
15. Lo C-M, Ngan H, Tso W-K, Liu C-L, Lam C-M, Poon RT-P, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatol Baltim Md*. 2002 May;35(5):1164–71.
16. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 May 18;359(9319):1734–9.
17. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009 Jun;9(6):739–45.
18. Yoon SM, Ryoo B-Y, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in

- Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018 May 1;4(5):661–9.
19. Bujold A, Massey CA, Kim JJ, Brierley J, Cho C, Wong RKS, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 May 1;31(13):1631–9.
  20. Soliman H, Ringash J, Jiang H, Singh K, Kim J, Dinniwell R, et al. Phase II trial of palliative radiotherapy for hepatocellular carcinoma and liver metastases. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3980–6.
  21. Canadian Cancer Trials Group. Phase III Study of Palliative Radiotherapy for Symptomatic Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 Oct [cited 2021 Oct 14]. Report No.: NCT02511522. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02511522>
  22. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, Mizuno T, Aoki Y, Eriguchi T, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2014 Mar;53(3):399–404.
  23. Blomgren H, Lax I, Näslund I, Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty-one patients. *Acta Oncol Stockh Swed*. 1995;34(6):861–70.
  24. Méndez Romero A, Wunderink W, Hussain SM, De Potter JA, Heijmen BJM, Nowak PCJM, et al. Stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors: A single institution phase i-ii study. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006;45(7):831–7.
  25. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, Iwabuchi S, Matsunaga K, Ebinuma H, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. *Cancer*. 2016 Jul 1;122(13):2041–9.
  26. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, Kim J, Brierley J, Brade A, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2014 Jun;111(3):412–7.
  27. Hollebecque A, Cattani S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Nov;34(10):1193–201.
  28. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2015 Sep;1(6):756–65.
  29. Brade AM, Ng S, Brierley J, Kim J, Dinniwell R, Ringash J, et al. Phase I Trial of Sorafenib and Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016 Mar 1;94(3):580–7.
  30. Radiation Therapy Oncology Group. Randomized Phase III Study of Sorafenib Versus Stereotactic Body Radiation Therapy Followed by Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov); 2021 Mar [cited 2021 Oct 17]. Report No.: NCT01730937. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730937>
  31. Samuel M, Chow PK-H, Chan Shih-Yen E, Machin D, Soo K-C. Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD001199.
  32. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, Thomes RM, Conway PD, Halfdanarson TR, et al. Radiofrequency Ablation Versus Stereotactic Body Radiotherapy for Localized Hepatocellular Carcinoma in Nonsurgically Managed Patients: Analysis of the National Cancer Database. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018 Feb 20;36(6):600–8.
  33. Fukumitsu N, Sugahara S, Nakayama H, Fukuda K, Mizumoto M, Abei M, et al. A prospective study of hypofractionated proton beam therapy for patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Jul 1;74(3):831–6.
  34. Bush DA, Kayali Z, Grove R, Slater JD. The safety and efficacy of high-dose proton beam radiotherapy for hepatocellular carcinoma: a phase 2 prospective trial. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):3053–9.
  35. Hong TS, Wo JY, Yeap BY, Ben-Josef E, McDonnell EI, Blaszkowsky LS, et al. Multi-Institutional Phase II Study of High-Dose Hypofractionated Proton Beam Therapy in Patients With Localized, Unresectable Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016 Feb 10;34(5):460–8.
  36. Kasuya G, Kato H, Yasuda S, Tsuji H, Yamada S, Haruyama Y, et al. Progressive hypofractionated carbon-ion radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Combined analyses of 2 prospective trials. *Cancer*. 2017 Oct 15;123(20):3955–65.