

HEPATOSELÜLER KARSİNOM

Şencan ACAR¹

Murat AKYILDIZ²

GİRİŞ

Hepatoselüler kanser (HCC), hepatositlerden kaynaklanmakta ve primer karaciğer kanserlerinin %90'ından fazlasını oluşturmaktadır (1). Etiyolojide en sık neden viral hepatitlerdir. Vakaların %80'i Hepatit B Virüsü (HBV) ve/veya Hepatit C Virüsü (HCV) nedeniyle oluşan siroz zemininde gelişmektedir. Bununla birlikte son yıllarda giderek artan alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD-NASH) zemininde gelişen sirotik veya non-sirotik vakalarda azımsanmayacak derecede artmakta ve ileriki yıllarda görülecek HCC'lerin büyük kısmını oluşturacağı tahmin edilmektedir. Erkek/kadın oranı: 2-4/1 olup, viral hepatitin sık görüldüğü bölgelerde bu fark daha da belirginleşmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatoselüler kanser, dünya çapında en sık 6. kanser (erkeklerde 5., kadınlarda 9.) olup her yıl yaklaşık 78.200 vaka teşhis edilmektedir (2). Sirozlu vakalar arasında HCC insidans oranları %1-8 arasında değişir. Kronik HBV enfeksiyonlu bireylerde HCC insidansı; siroz olmayanlarda %0,2 iken, siroz olanlarda %0,2-1,5'tir (3).

İnsidans yaş ilerledikçe artmaktadır. Yaş göre belirlenmiş en yüksek insidans oranları

20/100.000 olup Doğu Asya ve Sahraaltı Afrika'da kaydedilmiştir (4). Hepatoselüler kanserin ortaya çıkış yaşı cinsiyete, coğrafi bölgeye ve kanser gelişimi ile ilişkili risk faktörüne göre değişir. Yüksek HBV prevalansı olan yüksek riskli ülkelerde, tanıdaki ortalama yaş genellikle 60'ın altındadır. Orta veya düşük insidanslı bölgelerde ise çoğu vaka 60 yaşın üzerinde görülmektedir. Afrika ve Asya ülkelerinde, daha erken yaşlardaki HCC tanısı, HB53 ile TP53 genindeki mutasyonları indüklediği düşünülen diyet aflatoksinleri ile ilişkilendirilmiştir. İnsersiyonel mutagenез ve aile öyküsü gibi diğer faktörler de erken yaşlarda HCC gelişiminde rol oynayabilir.

Hepatoselüler kanser insidansında son yirmi yıldır giderek artan bir yoğunluk olmakla birlikte vakaların büyük çoğunluğu Asya-Pasifik bölgesinde izlenmektedir. Coğrafi heterojenliğin öncelikle genetik yatkınlıktan ziyade risk faktörlerine ve hastalık süresindeki farklılıklarla ilişkili olduğunu göstermektedir. Göçmen popülasyonlardaki çalışmalar, birinci kuşak göçmenlerin yanlarında kendi ülkelerinde bulunan yüksek HCC insidansını beraberinde getirdiğini ancak sonraki kuşaklarda insidansın azaldığını göstermiştir.

Tüm bölgelerde, erkeklerin kadınlara göre prevalansı daha yüksek olup, tanı anındaki yaş çoğu bölgelerde kadınlarda erkeklerden daha yüksek-

¹ Uzm. Dr. Şencan ACAR, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji AD. sencanacar@yahoo.com

² Prof. Dr. Murat AKYILDIZ, Koç Üniversitesi Hastanesi, Gastroenteroloji AD. akyildizmr@yahoo.com

tutulmuş pozitifliği, safra yolu invazyonu ise kötü prognoz göstergeleridir (46).

Tedavi sonrası HCC rekürrensi gelişebilmektedir. En belirgin risk faktörü vasküler invazyon varlığı olmakla birlikte tümör diferansiyasyonu (histolojik grade), tümör sayısı, AFP düzeyi (AFP>400 veya AFP>1000) ve moleküler belirteçler de diğer risk faktörleri arasındadır.

Rekürrens sonrası tedavi seçenekleri ise; re-hepatektomi (karaciğer rezervine bağlıdır, RFA ile de 1-3-5 yıllık sağkalımın aynı olduğu ve daha az morbidite olduğu belirtilmektedir), KN (çelişen sonuçlar bulunmakta ve merkezler arası farklılıklar bulunmaktadır), TAKE (anrezektabl veya multinodüler, karaciğer rezervinin yeterli olduğu hastalarda düşünülmelidir), TAKE+RFA (Milan dışı olan hastalarda bile prognozu iyileştirdiği belirtilmektedir), TARE (henüz önemi tam bilinmemektedir) veya sorafenib uygulanabilmektedir.

FİBROLAMELLER HCC

Nadir görülen bu tip daha çok genç erişkinlerde ve kadın/erkek:1/1 oranında görülmektedir. Nöroendokrin kökenli olabileceği varsayılmaktadır. Hepatoselüler kanser vakalarının yaklaşık %1'ini oluşturmaktadır. Klasik siroz veya viral parametrelerle ilişkilendirilememiştir. Tanı konulduğunda genellikle tümörün boyutu 5 cm'in üzerindedir. İleri düzeylerde intrahepatik ve intraperitoneal kalsifikasyona neden olabilmektedir. Serum AFP düzeyleri normaldir. Ancak DCP düzeyleri yüksektir. Bu nedenle tümörün fonksiyonel takibi, nüks ve prognozun belirlenmesinde kullanılır. Histopatolojik olarak dens fibröz bir stroma içinde büyük poligonal malign hepatositler görülür. Klasik HCC'nin aksine tümör içerisine kanama veya nekroz olması beklenmez. Merkezde yıldızvari fibröz skar yaygındır. Bu skar alanında kalsifikasyon da bulunabilir. Fokal nodüler hiperplazi ile ayırıcı tanıya girer. Histopatolojide dens fibröz stroma içinde büyük poligonal hepatositler görülür. Tümörün karaciğer dışına yayılma olasılığının düşük olması sebebiyle vakaların 2/3'ü rezeksiyon veya karaciğer nakline uygundur.

Sonuç

Hepatoselüler kanser (HCC) primer olarak hepatositlerden kaynaklanan ve karaciğerin primer kanserlerinin %90'ını oluşturan heterojenitesi yüksek inflamatuvar temelli bir tümördür. Etiyolojide batı ülkelerinde kronik C hepatiti, alkol ve alkol dışı yağlı karaciğer hastalığı ön sıralarda yer alırken uzak doğu ülkeleri, orta-doğu ve ülkemizde kronik B hepatiti neredeyse hastaların yarısından çoğunu oluşturmaktadır. Tüm dünyada son yıllarda NAFLD zemininde gelişen olgular giderek artmakta ve sıralamayı değiştirmektedir.

Hastaların büyük kısmı kronik karaciğer hastalığı zemininde asemptomatik olup tarama sırasında ya da karaciğer hastalığının ilk bulgusu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bir kısmı ise siroza bağlı bulgular ve/veya tümörün kendisine bağlı olarak kilo kaybı, erken doyma, sağ üst kadranda ağrısı, kitle üzerinde üfürüm, ele gelen kitle, kemik ağrısı ya da paraneoplastik bulgular (hipoglisemi, hiperkalsemi, diyare, cilt bulguları vb...) ile kendini gösterebilmektedir. Erken tanı kür şansını etkilediğinden HCC gelişme riski olan bireylerin 6 ayda bir AFP ve USG ile taranması tüm kılavuzlarda yerini alan bir önermedir. Tanıda görüntüleme (USG/BT/MR) erken arteriyel fazda kontrastlanma ve portal venöz fazda wash out olması tipik olup son yıllarda bunu standardize etmek için LIRADs sistemi geliştirilmiştir.

Cerrahi rezeksiyon, lokal ablatif tedaviler ve karaciğer nakli tedavinin temelini oluşturmakla birlikte ileri evre olgularda şimdilik sonuçları çok da yüz güldürücü olmayan sistemik kemoterapi uygulanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. 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;56(4):908-943.
2. International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx/>. 2017.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by American Association for the Study of Liver Disease. Hepatology 2018;68(2):723-750.
4. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: a global

- view. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(8):448-458.
5. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int* 2017;11(4):317-370.
 6. De Martel C, Maucort-Boulch D, Plummer M, et al. World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2015;62(4):1190-1200.
 7. McGlynn KA, London WT. The global epidemiology of hepatocellular carcinoma: present and future. *Clin Liver Dis* 2011;15(2):223-243.
 8. Chen CJ, Iloeje UH, Yang HI. Long-term outcome in hepatitis B: the REVEAL-HBV study. *Clin Liver Dis* 2007;11(4):797-816.
 9. Tseng TC, Liu CJ, Chen CL, et al. Serum hepatitis B virus-DNA levels correlate with long-term adverse outcomes in spontaneous hepatitis B e antigen seroconverters. *J Infect Dis* 2012;205(1):54-63.
 10. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127(5/1):87-96.
 11. Bellentani S. The epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease. 2017;37(1):81-84.
 12. McPherson S, Hardy T, Henderson E, et al. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol* 2015;62(5):1148-1155.
 13. Ren W, Qi X, Yang Z, Han G, et al. Prevalence and risk factors of hepatocellular carcinoma in Budd-Chiari syndrome: a systematic review. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;25(7):830-841.
 14. Tansel A, Katz LH, El-Serag HB, et al. Incidence and determinants of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15(8):1207-1217.
 15. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer* 2001;91:561-569.
 16. Taketa K, Endo Y, Sekiya C, et al. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha-fetoproteins in early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:5419-5423.
 17. Kagebayashi C, Yamaguchi I, Akinaga A, et al. Automated immunoassay system for AFP-L3% using on-chip electrokinetic reaction and separation by affinity electrophoresis. *Anal Biochem* 2009;388:306-311.
 18. Abd Alkhalik Basha M, Abd El Aziz El Sammak D, El Sammak AA. Diagnostic efficacy of the Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS) with CT imaging in categorising small nodules (10-20 mm) detected in the cirrhotic liver at screening ultrasound. *Clin Radiol* 2017;72:901.e1-901.e11.
 19. Minamoto N, Oki K, Tomita M, et al. Isolation and characterization of rotavirus from feral pigeon in mammalian cell cultures. *Epidemiol Infect* 1988;100:481-492.
 20. Choi SH, Byun JH, Kim SY, et al. Liver Imaging Reporting and Data System v2014 with gadoxetate disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2016;51:483-490.
 21. Lee SE, An C, Hwang SH, et al. Extracellular contrast agent-enhanced MRI: 15-min delayed phase may improve the diagnostic performance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Eur Radiol* 2018;28:1551-1559.
 22. Liu W, Qin J, Guo R, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. *Acta Radiol* 2017;59:140-146.
 23. Kim Y-Y, An C, Kim S, et al. Diagnostic accuracy of prospective application of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) in gadoxetate-enhanced MRI. *Eur Radiol* 2018;28:2038-2046.
 24. Roberts LR, Sirlin CB, Zaiem F, et al. Imaging for diagnosis of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2018;67(1):401-421.
 25. Di Tommaso L, Franchi G, Park YN, et al. Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007;45:725-734.
 26. 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):693-9.
 27. World Health Organization classification of tumours by international agency for research on cancer. WHO classification of tumours of the digestive system: volume 3. 4th revised ed. Lyon: International agency for research on cancer, 2010.
 28. Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of liver: a study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954;7(3):462-503.
 29. Bruix J, Sherman M, AASLD. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011;53(3):1020-1022.
 30. EASL. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2012;56(4):908-943.
 31. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314.
 32. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005;5:307-313.
 33. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001;33:1394-1403.
 34. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009;10(1):35-43.
 35. Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the scientific registry of transplant recipients database. *Hepatology*, 2009;49(3):832-838.
 36. Ito T, Takada Y, Ueda M, et al. Expansion of selection criteria for patients with hepatocellular carcinoma in living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1637-1644.
 37. Lee SG, Hwang S, Moon DB, et al. Expanded indication

- criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center. *Liver Transpl* 2008;14:935-945.
38. Zheng SS, Xu X, Wu J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. *Transplantation* 2008;85:1726-1732.
 39. Sapisochin G, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective validation study. *Hepatology* 2016;64(6):2077-2088.
 40. Shiina S, Tateishi R, Imamura M, et al. Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: 20-year outcome and prognostic factors. *Liver Int* 2012;32:1434-1442.
 41. Kim YS, Lim HK, Rhim H, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. *J Hepatol* 2013;58:89-97.
 42. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radiofrequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology* 2002;223:331-337.
 43. Kang WH, Hwang S, Song GW, et al. Prognostic effect of transarterial chemoembolization-induced complete pathological response in patients undergoing liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant* 2017;23:781-790.
 44. Kudo M, Matsui O, Izumi N, et al. JSH consensus-based clinical practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma: 2014 update by the Liver Cancer Study Group of Japan. *Liver Cancer* 2014;3:458-468.
 45. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2018;67(1):358-380.
 46. Yoneda N, Matsui O, Kobayashi S, et al. Current status of imaging biomarkers predicting the biological nature of hepatocellular carcinoma. *Jpn J of Radiol* 2019;37(3):191-208.