

Bölüm 12

HEPATOSELÜLER KARSİNOMDA LOKALİZE HASTALIK YÖNETİMİNDE SBRT'NİN YERİ

Eda ERDİŞ¹

GİRİŞ

Hepatoselüler karsinom (HSK) dünyada beşinci en sık görülen solid tümördür. Yılda yaklaşık 600.000 ölüme neden olmaktadır ve kansere bağlı ölümlerin üçüncü en sık nedenidir (1). HSK'lu, iyi karaciğer fonksiyonuna sahip hastalar için ilk basamak tedavi cerrahidir. Karaciğer transplantasyonu, rezeksiyon için uygun olmayan, daha büyük tümörü olan hastalar için tedavi seçeneği olarak kabul edilir. Özellikle küratif tedaviler için uygun olmayan küçük HSK için tedavi yöntemleri tartışmalı olmaya devam etmektedir.

Tarihsel olarak, radyoterapinin karaciğer tümörleri için rolü radyasyona bağlı karaciğer hastalığı (RILD) riski nedeniyle sınırlı olmuştur. Bununla birlikte, teknolojik ilerlemeler RILD riskini azaltırken radyasyonun küçük karaciğer tümörlerine verilmesini mümkün kılmıştır. Yüksek teknoloji RT teknikleri ile tümörü kontrol edebilecek etkin doz sağlanabilirken, karaciğer toksisitesinden de kaçınmak mümkündür. Özellikle stereotaktik RT ile daha efektif ve daha güvenli tedaviler yapılabilen, daha iyi lokal kontrol elde edilebilmektedir.

STEREOTAKTİK VÜCUT RADYOTERAPİSİ

Stereotaktik olarak belirlenmiş hedefe, yüksek doz radyasyonun sınırlı sayıda fraksiyonda verilmesi işlemine stereotaktik vücut radyoterapisi (SBRT)

adı verilmektedir. Bu tedavide, multiple alandan radyasyonun kümülatif dozu hedef üzerine yoğunlaştırıldığı için, hedef dışında radyasyon dozunda hızlı bir düşüş olur ve sağlıklı dokular daha iyi korunabilmektedir.

Primer karaciğer tümörleri için SBRT deneyimleri gün geçtikçe artmaktadır. Lokal tedavi veya cerrahi için uygun olmayan primer küçük HSK'lu vakalar için SBRT'nin uzun vadeli etkisinin değerlendirildiği çalışmada, lokal tedaviler için uygun olmayan küçük (<100 cc) tümörlerde umut verici non-invaziv bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (2). Toplam 24-60 Gy arasında değişen doz aralığı ve farklı fraksiyon şemaları ile tedavi planlanmaktadır. Genel olarak, SBRT'yi takip eden 2-3 yıllık lokal kontrol oranları yüksektir (2-13). Ancak, iki ve üç yıllık progresyonsuz sağkalım (PFS) oranları %21-%48 arasında değişmektedir. Genel sağkalım oranları ise %21-%69 arasında değişmektedir. Bu durum, radyoterapi alanı dışında gelişen progresyon ile ilişkilendirilmiştir (2, 4-9, 11-16). Yapılan en geniş serili çalışmada, çapı 1-6 cm olan HSK tanısı alan 93 hasta (69'u Child-Pugh A, diğerleri Child-Pugh B) cerrahi rezeksiyona uygun olmadığından SBRT ile tedavi edilmiştir (17). Radyoterapi alanı içinde tam yanıt oranı %16 iken, üç yıllık alan içi PFS oranı %92 bulunmuştur. Üç yıllık lokal kontrol oranı %76 olarak saptanmıştır. Tümör büyüklüğü > 3 cm olan hastalarda 3 yıllık PFS %76 iken, tümör boyutu 2,1 ila 3 cm olanlarda %93 ve ≤2 cm olan hastalar için ise %100 olarak

¹ Dr. Öğretim Üyesi, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı, dr.erdiseda@gmail.com

Tablo 1. Hepatoselüler karsinom için modifiye RECIST

Yanıt değerlendirilmesi	
Hedef lezyonlar	
Tam yanıt (TY)	Tüm hedef lezyonların kaybolması veya tüm hedef lezyonlarda kontrastlanmanın kaybolması.
Kısmi yanıt (KY)	Kontrastlanmada % 30 azalma, referans olarak hedef lezyonların çaplarının taban toplamı alınmıştır.
Progresif hastalık (PH)	En küçük kontrastlanma çapında en az %20 ve daha fazla artış
Stabil hastalık (SH)	KY veya PH için uygun olmayan durumlar.
Hedef dışı lezyonlar	
Tam yanıt (TY)	kontrast yok
Kısmi yanıt (KY)	1-2 lezyon (kontrastlanan)
Progresif hastalık (PH)	Yeni lezyon/kontrast artışı
Malign portal ven trombozu	ölçülemez kabul edilir / non-target lezyon olarak kabul edilir
Lenf düğümleri	kısa çapı ≥ 2 cm malign olarak kabul edilir.
Plevral efüzyonlar ve asit	sito-patolojik inceleme şart, (+) ise PH
Yeni lezyonlar	uzun çapı ≥ 2 cm ve tipik kontrast paterni HSK ise HSK olarak kabul edilir Kontroller arası ≥ 1 cm artış varsa HSK olarak kabul edilir

KAYNAKÇA

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
- Kwon JH, Bae SH, Kim JY, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer 2010; 10:475.
- Bujold A, Massey CA, Kim JJ, et al. Sequential phase I and II trials of stereotactic body radiotherapy for locally advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2013; 31:1631.
- Wahl DR, Stenmark MH, Tao Y, et al. Outcomes After Stereotactic Body Radiotherapy or Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2016; 34:452.
- Kang JK, Kim MS, Cho CK, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012; 118:5424.
- Andolino DL, Johnson CS, Maluccio M, et al. Stereotactic body radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81:447.
- Huang WY, Jen YM, Lee MS, et al. Stereotactic body radiation therapy in recurrent hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84:355.
- Dewas S, Bibault JE, Mirabel X, et al. Prognostic factors affecting local control of hepatic tumors treated by Stereotactic Body Radiation Therapy. Radiat Oncol 2012; 7:166.
- Honda Y, Kimura T, Aikata H, et al. Pilot study of stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. Hepatogastroenterology 2014; 61:31.
- Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Stereotactic body radiotherapy for small hepatocellular carcinoma: a retrospective outcome analysis in 185 patients. Acta Oncol 2014; 53:399.
- Jang WI, Kim MS, Bae SH, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2013; 8:250.
- Ohri N, Jackson A, Mendez Romero A, et al. Local control following stereotactic body radiotherapy for liver tumors: a preliminary report of the AAPM Working Group for SBRT (abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014; 90 (1):52.
- Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Radiother Oncol 2019; 131:135.
- Tse RV, Hawkins M, Lockwood G, et al. Phase I study of individualized stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma and intrahepatic cholangiocarcinoma. J Clin Oncol 2008; 26:657.
- Choi BO, Jang HS, Kang KM, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy in patients with primary hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 2006; 36:154.
- Price TR, Perkins SM, Sandrasegaran K, et al. Evaluation of response after stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Cancer 2012; 118:3191.
- Yoon SM, Lim YS, Park MJ, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. PLoS One 2013; 8:79854.

18. 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* 243:321-328, 2006
19. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 11:1117-1126, 2005
20. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg* 240: 900-909, 2004
21. Rajyaguru DJ, Borgert AJ, Smith AL, 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* 2018; 36:600.
22. Dawson LA, Normolle D, Balter JM, et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:810.
23. Cheng JC, Liu HS, Wu JK, et al. Inclusion of biological factors in parallel-architecture normal-tissue complication probability model for radiation-induced liver disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1150.
24. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
25. Schwarz RE, Abou-Alfa GK, Geschwind JF, et al. Nonoperative therapies for combined modality treatment of hepatocellular cancer: expert consensus statement. *HPB* 2010; 12:313.
26. Culleton S, Jiang H, Haddad CR, et al. Outcomes following definitive stereotactic body radiotherapy for patients with Child-Pugh B or C hepatocellular carcinoma. *Radiother Oncol* 2014; 111:412.
27. Lanciano R, Lamond J, Yang J, et al. Stereotactic body radiation therapy for patients with heavily pretreated liver metastases and liver tumors. *Front Oncol* 2012; 2:23.
28. Seol SW, Yu JI, Park HC, et al. Treatment outcome of hepatic re-irradiation in patients with hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol J* 2015; 33:276.
29. Deshpande S. To study tumor motion and planning target volume margins using four dimensional computed tomography for cancer of the thorax and abdomen regions. *J Med Phys* 2011;36:35-39.
30. Son SH, Choi BO, Ryu MR, et al. Stereotactic body radiotherapy for patients with unresectable primary hepatocellular carcinoma: dose-volume parameters predicting the hepatic complication. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:1073-1080.
31. Mahadevan A, Jain S, Goldstein M, et al. Stereotactic body radiotherapy and gemcitabine for locally advanced pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:735-742.
32. Park W, Lim DH, Paik SW, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61:1143.
33. Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966; 48:597.
34. Sanuki N, Takeda A, Oku Y, et al. Influence of liver toxicities on prognosis after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2015; 45:540.
35. Park HC, Seong J, Han KH, et al. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:150.
36. Hawkins MA, Dawson LA. Radiation therapy for hepatocellular carcinoma: from palliation to cure. *Cancer* 2006; 106:1653.
37. Osmundson EC, Wu Y, Luxton G, et al. Predictors of toxicity associated with stereotactic body radiation therapy to the central hepatobiliary tract. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015; 91:986.
38. Takahashi S, Kimura T, Kenjo M, et al. Case reports of portal vein thrombosis and bile duct stenosis after stereotactic body radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatol Res* 2014; 44:273.
39. Facciuto ME, Singh MK, Rochon C, et al. Stereotactic body radiation therapy in hepatocellular carcinoma and cirrhosis: evaluation of radiological and pathological response. *J Surg Oncol* 2012; 105:692.
40. Eisenhauer E, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228.
41. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2010; 30:52.