



BÖLÜM 16

Hepatosellüler Karsinomda Histopatolojik Değişimler

Leyla BAHAR¹

1. Giriş

Hepatosellüler karsinom (HSK), dünya çapında önde gelen kanserlerden biridir ve Batı ülkelerinde en sık görülen primer karaciğer malignitesidir. Ayrıca kansere bağlı ölümlerin üçüncü nedenidir. HSK, 2025 yılına kadar 1 milyondan fazla vaka tahmini insidansı ile küresel bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Ayrıca HSK, karaciğer kanserinin en yaygın şeklidir ve vakaların ~%90'ını oluşturur. Siroz, bu malignite için en büyük risk faktörünü, ayrıca tarama ve sürveyansın ana endikasyonunu temsil eder. Tüm HSK'lerin yaklaşık %25'i, henüz klinik uygulamada olmayan, potansiyel olarak eyleme geçirilebilir mutasyonlara sahiptir. İnvaziv olmayan kriterlere dayalı tanı, şu anda sıvı veya doku biyopsileri gerektiren moleküler bilgi ihtiyacı nedeniyle zordur (1, 2). HSK'nin iyi bilinen diğer nedenleri, hepatit B virüsü veya kronik hepatit C virüsü, alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı, aflatoksin tüketimi ve tütün kullanımı

gibi kronik karaciğer enfeksiyonlarıdır. Klinik prezentasyon çok değişkendir; hastalar asemptomatik olabilirken, semptomatoloji sağ üst abdominal kadranda patolojisi ve kilo kaybından tıkanma sarılığı ve letarjiye kadar uzanır (3). HSK'nin belirgin özelliklerinden biri, kronik karaciğer hastalığına bağlı gelişen risk faktörlerinin coğrafi dağılımı ile bağlantılı olan sıklığında, dikkat çekici bir coğrafi varyasyon göstermesidir. HSK, genel olarak dünyada eşit sıklıkta görülmez. İnsidansının belirgin coğrafi farklılıklar gösterdiği bilinmektedir (4). Gelişmekte olan ülkelerde viral hepatit ana risk faktörünü temsil ederken, gelişmiş ülkelerde obezite, diyabet ve alkolsüz steatohepatit salgını HSK insidansında gözlenen artışa katkıda bulunmaktadır (5). Kanser gelişiminde, artmış hücre proliferasyonunun yanı sıra, azalmış apoptozis hızının katkısı olduğu da bilinmekte ve apoptozisi uyarıcı yonde yeni tedavi edici stratejiler geliştirilmektedir. Kanser tedavisinde kullanılmak amacıyla üzerinde çalışılan heterosiklik bileşiklerden

¹ Dr. Öğr. Üyesi, Mersin Üniversitesi Kök Hücre ve Rejeneratif Tıp Anabilim Dalı, leylabahar@mersin.edu.tr

Ayrıca, HSK'nin erkeklerde görülme sıklığının, kadınlara göre daha çok olduğu ve bunun nedeni olarak erkeklerde androjenik hormonlar ve genetik yatkınlığın HSK gelişme riskini arttırdığı bildirilmektedir (76). Günümüzde artan risk faktörleriyle paralel olarak HSK'nin insidansının artmasına rağmen, hepatit B aşısının gelişimi ve kullanımı, ayrıca hepatit C virüs tedavisi için yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmiş olması ile gelecekte beklenen HSK insidansının aşamalı olarak düşmesi ön görülmektedir (77).

HSK ile ilişkili risk faktörlerinin azaltılması sonucunda, HSK'nin önlenebilir bir kanser tipi olmasına rağmen, karaciğer fonksiyon bozukluklarının eşlik ettiği hastalığın ileri evresinde tanı konduktan sonra, uygulanan tüm HSK tedavileri başarısızlıkla sonuçlanmaktadır. Bu nedenle, günümüzde yapılan araştırmalarda HSK gelişimi ile ilgili genetik ve epigenetik değişimlerin rol oynadığı tüm moleküler mekanizmaların aydınlatılmasına odaklanılmıştır (78).

Mevcut büyük gelişmeler, ilerlemiş HSK'li hastaların yönetimini etkilemiştir. Faz III denemelerine dayalı olarak altı sistemik tedavi (atezolizumab + bevacizumab, sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib ve ramucirumab) onaylanmıştır ve üç ek tedavi, etkinlik kanıtı sayesinde hızlandırılmış FDA onayı almıştır. Yeni denemeler, kontrol noktası inhibitörleri ve tirozin dahil olmak üzere kombinasyon tedavilerini araştırmakta, kinaz inhibitörleri ve anti-VEGF tedavileri veya iki immünoterapi rejiminin kombinasyonları üzerinde durulmaktadır. Son zamanlarda, bu denemelerin sonuçlarının, HSK yönetiminin tüm evrimsel aşamalarda manzarasını değiştirmesi bekleniyor (2). Genel olarak, önümüzdeki 5 yıl içinde mevcut araştırmalara dayanarak hastalığın tüm evrelerinin yönetiminde büyük ilerlemeler kaydedileceği öngörülmektedir.

Kaynaklar

1. Hartke J, Johnson M, Ghabril M. The diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Semin Diagn Pathol.* 2017;34(2):153-159.
2. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):6.
3. Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S, et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol.* 2017;23(29):5282-5294.
4. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* 2015;19(2):223-238.
5. Bellissimo F, Pinzone MR, Cacopardo B, Nunnarri G. Diagnostic and therapeutic management of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2015;21(42):12003-12021.
6. Görür, A. (2010). Hepatosellüler karsinomda apoptozis mekanizması ve bazı benzimidazol türevlerinin hepatosellüler karsinom üzerine etkisi. *YL. Tez. Mersin Üniversitesi, Mersin.*
7. Chen F, Fang Y, Chen X, et al. Recent advances of sorafenib nanoformulations for cancer therapy: Smart nanosystem and combination therapy. *Asian J Pharm Sci.* 2021;16(3):318-336.
8. Chen Z, Xie H, Hu M, et al. Recent progress in treatment of hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2020;10(9): 2993-3036.
9. Kong FH, Ye QF, Miao XY, et al. Current status of sorafenib nanoparticle delivery systems in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Theranostics.* 2021;11(11):5464-5490.
10. Onan HB, Pehlivan, UA. (2020). Metastatik hepatosellüler karsinom tedavisinde transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE). Sedef, A.M., Yıldırım, B. A., Sedef, A. K (eds.). in: *Onkolojide Görüntüleme ve Nükleer Tıp Temelli Tedaviler.* (s. 103-112). Ankara: Akademisyen Kitabevi.
11. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005;25(2):181-200.
12. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol.* 2012;57:69-76.
13. Trevisani F, Cantarini MC, Wands JR, Bernardi M. Recent advances in the natural history of hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis.* 2008;29:1299-1305.
14. Okuda K, Peters RL, Simson IW. Gross anatomic features of hepatocellular carcinoma from three disparate geographic areas. Proposal of new classification. *Cancer.* 1984;54(10):2165-2173.
15. Kitao A, Zen Y, Matsui O, et al. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. *Radiology.* 2009;252:605-614.

16. Park YN. Update on precursor and early lesions of hepatocellular carcinomas. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135:704-715.
17. Akkız H. Hepatoselüler Karsinomunun Moleküler Patogenezi. *Türkiye Klinikleri. J Gastroenterohepatol-Special Topics.* 2014;7(2):7-13.
18. Ozen C, Yildiz G, Dağcan AT, et al. Genetics and epigenetics of liver cancer. *New Biotechnology.* 2013;30(4)25:381-384.
19. Chen J, Siddiqui A. Hepatitis B virus X protein stimulates the mitochondrial translocation of Raf-1 via oxidative stress. *J Virol.* 2007;81(12):6757-6760.
20. Herceg Z, Paliwala A. Epigenetic mechanisms in hepatocellular carcinoma: How environmental factors influence the epigenome. *Mutat Res.* 2011;727(3):55-61.
21. Pogribny IP, Rusyn I. Role of epigenetic aberrations in the development and progression of human hepatocellular carcinoma. *Cancer Letters.* 2014;342(2):223-230.
22. Ghanaati H, Alavian SM, Jafarian A, et al. Imaging and Imaging- Guided Interventions in the Diagnosis and Management of Hepatocellular Carcinoma (HSK)-Review of Evidence. *Iran J Radiol.* 2012;9:167-177.
23. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol.* 2001;34: 570-575.
24. ChapterC: CurrentLiver Allocation Policies. Available at: <https://www.nap.edu/read/9628/chapter/14#187>. Accessed December 11, 2021.
25. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, et al. Assessment of the benefits and risks of percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2001;35:254-258.
26. Bialecki ES, Ezenekwe AM, Brunt EM, et al. Comparison of liver biopsy and noninvasive methods for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(3):361-368.
27. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011;53:1020-1022.
28. 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.
29. Akyıldız Ü, Yalçın KS, Türkay FC. Hepatoselüler Karsinom Tedavisi. *Güncel gastroenteroloji.* 2011;15(3):184-189.
30. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc.* 2009;41:1260-1263.
31. Vitale A, Morales RR, Zanus G, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer staging and transplant survival benefit for patients with hepatocellular carcinoma: a multicentre, cohort study. *Lancet Oncol.* 2011;12:654-662.
32. Vauthey JN, Ribero D, Abdalla EK, et al. Outcomes of liver transplantation in 490 patients with hepatocellular carcinoma: validation of a uniform staging after surgical treatment. *J Am Coll Surg.* 2007;204:1016-1027.
33. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. EASL Panel of Experts on HSK. 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.
34. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *J Hepatol.* 2012;56 Suppl 1:75-87.
35. Subramaniam S, Kelley RK, Venook AP. A review of hepatocellular carcinoma (HSK) staging systems. *Chin Clin Oncol.* 2013;2:33.
36. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut.* 2003;52:134-139.
37. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006;130:1652-1660.
38. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:1471-1474.
39. Obuz F. Hepatoselüler Karsinomda Radyolojik Tanı ve Evreleme. *Trd Sem.* 2015;3:437-460.
40. Lencioni, R., Cioni, D., Bartolozzi, C. (2002). Hepatocellular carcinoma. In: Terrier F, Grossholz M, Becker CD, ed. *Spiral CT of the abdomen.* (2nd ed., pp. 111-132). Berlin: Springer.
41. Chuong JJ, Livstone EM, Barwick KW. The histopathologic and clinical indicators of prognosis in hepatoma. *J Clin Gastroenterol.* 1982;4:547-552.
42. Paradis V. Histopathology of hepatocellular carcinoma. *Recent Results Cancer Res.* 2013;190:21-32.
43. Rew DA, Wilson GD. Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: clinical data *Eur J Surg Oncol.* 2000;26(4):405-417.
44. Seshacharyulu P, Ponnusamy MP, Haridas D, et al. Targeting the EGFR signaling pathway in cancer therapy. *Expert Opin Ther Targets.* 2012;16(1):15-31.
45. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, et al. Identification of an immune- specific class of hepatocellular carcinoma, based on molecular features. *Gastroenterology.* 2017;153:812-826.
46. Ruiz de Galarreta M, Bresnahan E, Molina-Sánchez P, et al. β -Catenin Activation Promotes Immune Escape and Resistance to Anti-PD-1 Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer Discov.* 2019;9(8):1124-1141.
47. International Working Party. Terminology of nodular hepatocellular lesions. *Hepatology.* 1995;22:983-993.
48. Park YN, Kim MJ. Hepatocarcinogenesis: imaging-pathologic correlation. *Abdom Imaging.* 2011;36:232-243.
49. Choi JY, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Part I: development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology.* 2014;272:635-654.
50. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consen-

- susgroup for hepatocellular neoplasia. *Hepatology*. 2009;49:658-664.
51. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010;30:17-25.
 52. Park YN. Update on Precursor and Early Lesions of Hepatocellular Carcinomas. *Arch Pathol Lab Med*. 2011;135(6):704-715.
 53. Nordenstedt H, White DL, El-Serag HB. The changing pattern of epidemiology in hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2010;42:206-214.
 54. Tomas, K. (2019). Hepatosellüler Karsinom Tanısı ile Takip Edilen Hastaların BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) Sınıflamasına Göre Tedavilerinin Düzenlenmesi. *Uzmanlık Tezi, Karadeniz Teknik Üniversitesi, Trabzon*.
 55. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed. Lyon: IARC Press, 2010.
 56. Goodman ZD, Terraciano LM, Wee A. Tumors and tumorlike lesions of the liver. In: Hubscher SG, Burt AD, Portmann BC, Ferrell LD. *MacSween's Pathology of the Liver*. 6th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2012: 761-851.
 57. Kılınc, N., Yalçın, K., Değertekin, H., et al. (2003). Karaciğerin Berrak Hücreli Karsinomu: Olgu Sunumu, *Turkish Journal of Gastroenterology*.
 58. Liu QY, Li HG, Gao M, et al. Primary clear cell carcinoma in the liver: CT and MRI findings. *World J Gastroenterol*. 2011;17(7): 946-952.
 59. Yalçın K, Beştaş R, Uçmak F, et al. Fibrolameller hepatosellüler kanser ve gebelik ilişkisi: Olgu sunumu. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi*. 2010;9(2):73-77.
 60. Kanai T, Takabayashi T, Kawano Y, et al. A case of postoperative recurrence of fibrolamellar hepatocellular carcinoma with increased vitamin B12 binding capacity in a young Japanese female. *Jpn J Clin Oncol*. 2004;34:346-351.
 61. Salomao M, Remotti H, Vaughan R, et al. The steatohepatic variant of hepatocellular carcinoma and its association with underlying steatohepatitis. *Hum Pathol*. 2012;43(5):737-746.
 62. Torbenson MS, Yeh MM. Steatohepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatoma Res*. 2021;7:38.
 63. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005;42:1208-1236.
 64. Kuo KL, Stenehjem D, Albright F, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Hepatocellular Carcinoma Stratified by Stage-Guided Treatment Categories. *J Natl Compr Canc Netw*. 2015;13:987-994.
 65. Yurdacan, B. (2017). Hepatosellüler Karsinomada Üs-nik Asit Ve Sorafenib'in Kombin Tedavi Olarak Anti-Tümöral Etkilerinin Araştırılması. *YL. Tez*. Bursa.
 66. Brown KS. Chemotherapy and Other Systemic Therapies for Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. *Semin Intervent Radiol*. 2006;23(1):99-108.
 67. Avila MA, Berasain C, Sangro B, et al. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene*. 2006;25:3866-3884.
 68. Kim DW, Talati C, Kim R. Hepatocellular carcinoma (HSK): beyond sorafenib-chemotherapy. *J Gastrointest Oncol*. 2017;8:256-265.
 69. Chen KF, Tai WT, Liu TH, et al. Sorafenib, STAT3 inhibisyonu yoluyla hepatosellüler karsinom hücrelerinin TRAIL direncini yener. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5189-5199.
 70. Fernando J, Sancho P, Fernández-Rodríguez CM, et al. Sorafenib sensitizes hepatocellular carcinoma cells to physiological apoptotic stimuli. *J Cell Physiol*. 2012;227(4):1319-1325.
 71. Zhang Y, Zhang B, Zhang A, et al. Synergistic growth inhibition by sorafenib and vitamin K2 in human hepatocellular carcinoma cells. *Clinics*. 2012;67(9):1093-1099.
 72. Wilhelm SM, Adnane L, Newell P, et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. *Mol Cancer Ther*. 2008;7(10):3129-3140.
 73. Shimizu S, Takehara T, Hikita H, et al. Inhibition of autophagy potentiates the antitumor effect of the multikinase inhibitor sorafenib in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer*. 2012;131(3):548-557.
 74. Gong WF, Zhong JH, Lu SD, et al. Effects of antiviral therapy on post-hepatectomy HBV reactivation and liver function in HBV DNA-negative patients with HBV-related hepatocellular carcinoma. *Oncotarget*. 2017;8(9):15047-15056.
 75. Ezzoukhry Z, Louandre C, Trécherel E, et al. EGFR activation is a potential determinant of primary resistance of hepatocellular carcinoma cells to sorafenib. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2961-2969.
 76. McGlynn KA, London WT. The Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma, Present and Future. *Clin Liver Dis*. 2011;15(2):223-243.
 77. Pascual S, Herrera I, Irurzun J. New advances in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016;8(9):421-438.
 78. Balogh J, Victor D, Asham EH, et al. Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma*. 2016;3:41-53.