

Hepatosellüler kanserde güncel tedavi yaklaşımları.

CURRENT MANAGEMENT OF HEPATOCELLULER CARCINOMA.

Ali Uzunköy

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı, Şanlıurfa

J Surg Arts, 2009;2(2):7-11

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumors of the liver. Early diagnosis is one of the most important factors for the prognosis of HCC. The curative treatment of HCC can be reached with hepatic resection and liver transplantation. Five year survival following hepatic resection for HCC has been reached to 60% and operative mortality decreased to lower than 3%. Successful results of locally ablative therapies are reported for unsuitable cases for resection and transplantation. Cytoreductive surgery can be performed in the patients with unresectable cancers. Successful laparoscopic liver resections for HCC have been reported with lower morbidity and mortality in the last years.

Key words: Hepatocellular carcinoma, liver tumor, hepatectomy, cytoreductive surgery, transplantation.

ÖZET

Hepatosellüler kanser (HCC), karaciğerin en sık rastlanan primer tümörüdür. Erken tanı prognozun iyileşmesine katkı sağlayan önemli faktörlerden birisidir. HCC'in küratif tedavisi karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu ile sağlanabilir. Günümüzde karaciğerin cerrahi rezeksiyonundan sonra 5 yıllık sağkalım %60'lara kadar ulaşmış ve operatif mortalite oranları da %3'ün altına kadar düşmüştür. Rezeksiyon ve transplantasyon için uygun olmayan olgularda lokal ablatif tedavi yöntemleri ile başarılı sonuçlar bildirilmektedir. Bunun yanında rezekte edilemeyen veya ileri HCC'de sitoredüktif cerrahi kullanılır. Son yıllarda HCC tedavisinde düşük morbidite ve mortalite ile gerçekleştirilen laparoskopik karaciğer rezeksiyonları bildirilmektedir.

Anahtar kelimeler: Hepatosellüler kanser, karaciğer tümörü, rezeksiyon, sitoredüktif cerrahi, transplantasyon.

GİRİŞ

Hepatosellüler kanser (HCC), karaciğerin en sık rastlanan primer tümörüdür ve primer karaciğer kanserlerinin %80-90'ını oluşturur. Dünyadaki kanserden ölümlerde üçüncü sırada yer almaktadır. ABD'de son yirmi yılda insidansı ikiye katlanmıştır. Toplumda 100.000 kişide 2.6 olan insidansı 5.2'ye çıkmıştır. HCC %90 oranında siroz zemininde gelişir. Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerdeki insidansı gelişmiş ülkelerin iki katından daha yüksektir. HCC insidansı Hepatit B ve C'nin yüksek prevalansı nede-

niyle Asya ve Afrika'da daha yüksektir (1, 2).

TEDAVİ

HCC erken tanısı, prognozu iyileştirmede hala en önemli yoldur. HCC tedavi modalitesinin amaçları; kısaca kür sağlamak, transplantasyona kadar lokal kontrol ve palyasyasyon olarak özetlenebilir.

En iyi küratif tedavi şansı ancak, karaciğer rezeksiyonu ve karaciğer transplantasyonu ile sağlanabilmektedir. Ancak, tanı konulduğunda hastaların ancak %10-

30 kadarı küratif rezeksiyon için uygundur. Çoğu hasta transplantasyon için uygun değildir ve transplantasyon için ise, yeterli donör bulunamaması bu tedavi seçeneğini kısıtlamaktadır. Rezeksiyon yapılamayan olgularda etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyonu, transarteriyel embolizasyon, transarteriyel kemoterapi, transarteriyel kemoembolizasyon, mikrodalga koagülasyon tedavisi, transarteriyel radyoembolizasyon brakiyoterapi gibi lokal ablatif tedaviler ile palyasyon ve yaşam sürelerinde uzama sağlanabilir (3-10)

Son zamanlarda karaciğer fonksiyonlarının iyi bir şekilde korunmasını sağlayan lokal ablatif tedavi yöntemleri ile tedavi edilen küçük HCC'lerde cerrahi rezeksiyon ile karşılaştırılabilir sonuçlar bildirilmektedir (11). Özellikle karaciğer segmental anatomisinin daha iyi anlaşılması, cerrahi tekniklerdeki ve perioperatif bakım olanaklarındaki gelişmeler operatif mortalitenin oldukça azalmasına ve cerrahi sonuçların iyileşmesine olanak sağladı. Günümüzde cerrahi rezeksiyondan sonra 5 yıllık sağkalım %60'lara çıktı ve operatif mortalite oranları da %3'ün altına kadar düştü.

HCC cerrahi tedavisi için hasta seçimi çok önemlidir. Uygun hastaların seçilmesi için, preoperatif olarak karaciğer fonksiyonlarının değerlendirilmesi şarttır. Rezeksiyonlardan sonra karaciğer yetmezliği meydana getirecek kadar büyük tümörlerin varlığı, her iki karaciğer lobunu tutmuş yaygın ve mutlifokal tümör odakları, karaciğer dışı metastaz, tümörün ana portal ven, hepatic ven ve vena kava inferior'u tutması anrezektabilite kriterlerini oluşturmaktadır.

Rezeksiyon sonrası 5 yıl içinde gözlenen rekürrens oranı %50-80 olarak bildirilmektedir (11, 12). Rekürrenslere önlemek için neoadjuvan ve adjuvant tedavi araştırmaları devam etmektedir. Sınırlı hepatic rezervi olan hastalarda preoperatif portal ven embolizasyonunun rezektabiliteyi artırdığı gösterilmiştir (13,14). Rezeksiyon sonrası A ve K vitamini analogları ile kemoprevensiyonun faydalı etkileri hakkında yayınlar bulunmakla birlikte (15), bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (11).

Rezeke edilemeyen HCC'lerde tümör küçültücü tedaviden sonra cerrahi "Salvage surgery after tumor downstaging" yeni bir yaklaşımdır. Tümörü küçültmek amacıyla TACE, TAC, TARE ve sistemik kemoimmünoterapi gibi birçok palyatif tedavi rejimleri kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda 5 yıllık sağkalım süresi %25-57 olarak bildirilmiştir. Bu sonuçlar rezeke edilebilen HCC sonuçlarına yakındır (11)

Sitoredüktif cerrahi, genellikle rezeke edilemeyen veya ileri evre HCC'lerde kullanılır. Yapılan çalışmalarda yaşam süresi üzerine olumlu katkıları gösterilmiştir (16,17). Sitoredüktif tedavinin esasını; ana tümör için parsiyel hepatektomiye takiben, kalan karaciğer dokusu içindeki küçük tümörlere intraoperatif lokal ablatif tedavi veya postoperative adjuvant bölgesel kemoterapiyi veya bunların birlikte uygulanmasını içerir (11).

Karaciğer transplantasyonu

Yaklaşık son 20 yılda HCC'nin tedavisinde karaciğer transplantasyonu önemli bir seçenek olarak kullanılmaktadır. Ancak, tüm HCC olgularında kullanılabilen bir tedavi metodu değildir. Milan kriterleri (soliter HCC'nin çapı 5 cm'yi geçmemesi, üçten fazla olmamak kaydıyla birden fazla tümör nodülü bulunanlarda her bir nodül çapının 3 cm'den fazla olmaması) HCC olgular için yapılacak transplantasyonda en çok kabul edilen ve kullanılan kriterlerdir. Bu kriterlere göre seçilen olgularda 5 yıllık yaşam süresi %58-74 arasında bildirilmiştir (11,18). Yao ve ark. bu kriterleri daha da genişletmişler, büyük vasküler invazyon olmayan olgularda soliter tümör çapını 6.5 cm'ye, üçe kadar nodüllerde en büyük nodül çapı 4.5 cm'yi geçmemek üzere toplam tümör çapını 8 cm'ye çıkarmışlardır (19). Yapılan çalışmalarda bu kriterlere göre ameliyat edilen olgularda, sonuçların Milan kriterlerine göre seçilenlerle aynı olduğu bildirilmiştir (11,20).

Laparoskopik karaciğer rezeksiyonu

Laparoskopik cerrahide elde edilen deneyimler ve başarılı sonuçlar yanında, teknolojik ilerlemeler, bu yaklaşımın cerrahinin diğer alanları yanında, son yıllarda giderek artan sayılarda karaciğer tümör-

lerinde de kullanılmaya başlanmasına yol açmıştır.

Laparoskopik cerrahinin bilinen birçok avantajı vardır (21). Bunlara ilaveten laparoskopik karaciğer rezeksiyonlarının özellikle sirotik hastalarda karın duvarı bütünlüğünün ve dolayısı ile karın duvarındaki büyük kollateral venlerin korunması gibi çok önemli bir avantajı da bulunmaktadır. Bu nedenle postoperatif karaciğer yetmezliğinden kaçınmak amacıyla laparoskopik karaciğer rezeksiyonu tercih edilmektedir (2).

Son yıllarda HCC tedavisinde laparoskopik karaciğer rezeksiyonu ile ilgili başarılı sonuçlar bildiren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (22-39). Sarpel ve ark. 26 laparoskopik ve 56 açık yöntemle yapılan karaciğer rezeksiyonunu karşılaştırmışlar. Yaş, cins, siroz ve tümör büyüklüğü bakımından gruplar arasında fark bulunmayan olgularda, açık ve laparoskopik teknikte operasyon süreleri, sonucu kan transfüzyonu ve sınır pozitifliği açısından da fark bulunmamış. Ancak, postop hastanede kalış süresi laparoskopik grubunda anlamlı olarak az bulunmuş. Hastaların total ve hastalısız sağkalım süreleri açısından da fark bulunmamıştır. Sonuç olarak, malignite için laparoskopik cerrahinin güveli olduğu, daha kısa sürede taburcu olma ve kozmetik avantajlarının olduğu bildirilmiştir (22). Sasaki ve ark. 10 yıllık deneyimlerini içeren 37 hepatosellüler kanser, 39 karaciğer metastazı ve 6 benign karaciğer lezyonu olmak üzere 82 olgudan oluşan serilerine tamamen laparoskopik olarak karaciğer rezeksiyonu uygulamışlar ve sonuçta primer ve sekonder karaciğer tümörlerinde seçilmiş hastalarda total laparoskopik karaciğer rezeksiyonunun güvenle uygulanabileceğini bildirmişlerdir (23). Başka bir çalışmada 25 laparoskopik ve 33 açık hepatektomi karşılaştırılmış ve morbidite ve mortalite açısından aralarında fark olmadığı, ancak laparoskopik grubunda hastanede kalış süresinin daha kısa olduğunu bildirilmiş ve sonuçta HCC için yapılan laparoskopik hepatektomi ile açık hepatektominin sonuçlarının benzer olduğu bildirilmiştir (24).

Sonuç olarak, HCC hala en önemli problemlerimizden birisidir ve insidansı

hem gelişmiş, hem de gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Bu nedenle hepatit-ten korunma gibi HCC insidansını azaltmaya yönelik çabalar çok önemlidir. Erken tanı prognozunu iyileşmesine katkı sağlayan en önemli etmenlerdir. Tedavisinde rezeksiyon ve karaciğer transplantasyonu küratif yöntemler olmakla birlikte, bu tedavilerden faydalanacak hasta sayısı sınırlıdır. Bu tedavilere uygun olmayan hastalarda lokal ablative tedaviler ile yaşam süresini artırmak mümkündür. Son yıllarda karaciğer cerrahisinde bazı önemli avantajlarıyla birlikte laparoskopik hepatektomi giderek yaygınlık kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Axelrod DAA, Leeuwen D J van. Hepatocellular carcinoma. <http://www.medicine.medscape.com/article/197319> Updated: Sep 18, 2008
2. Suzuki H, Shimura T, Suehiro T, Araki K, Okada K, Kobayashi T, Asao T, Kuwano H. Laparoscopic partial liver resection for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2008;55:2228-32
3. Cormier JN, Thomas KT, Chari RS, et al. Management of hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2006;10:761-80
4. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Treatment outcomes for hepatocellular carcinoma using chemoembolization in combination with other therapies. *Cancer Treat Rev*. 2006;32:594-606
5. Lau WY, Lai EC. The current role of radiofrequency ablation in the management of hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Ann Surg*. 2009;249:20-5
6. Salem R, Hunter RD. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;66(2 Suppl):S83-88.
7. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009;49(2):453-459.
8. Sandhu DS, Tharayil VS, Lai JP, Roberts LR. Treatment options for hepatocellular carcinoma. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2008;2:81-92
9. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib

versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* 2007;25(suppl 18):LBA1.

10. Zhou WP, Lai EC, Li AJ, et al. A prospective, randomized, controlled trial of preoperative transarterial chemoembolization for resectable large hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2009;249:195-202.

11. Lau WY, Lai ECH. Hepatocellular carcinoma: current management and recent advances. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2008;7:237-257

12. Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer in Asia. *Surgeon* 2005;3:210-215

13. Aoki T, Imamura H, Hasegawa K, Matsukura A, et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg* 2004;139:766-774.

14. Ogata S, Belghiti J, Farges O, Varma D, Sibert A, Vilgrain V. Sequential arterial and portal vein embolizations before right hepatectomy in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2006;93:1091-1098.

15. Mizuta T, Ozaki I, Eguchi Y, et al. The effect of menatetrenone, a vitamin K2 analog, on disease recurrence and survival in patients with hepatocellular carcinoma after curative treatment: a pilot study. *Cancer* 2006;106:867-872

16. Inoue K, Nakamura T, Kinoshita T, et al. Volume reduction surgery for advanced hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004;130:362-366.

17. Ku Y, Iwasaki T, Tominaga M, et al. Reductive surgery plus percutaneous isolated hepatic perfusion for multiple advanced hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004;239:53-60

18. Figueras J, Ibanez L, Ramos E, et al. Selection criteria for liver transplantation in early stage hepatocellular carcinoma with cirrhosis: results of a multicenter study. *Liver Transpl* 2001;7:877-883

19. 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

20. Duffy JP, Vardanian A, Benjamin E, et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. *Ann Surg* 2007;246:502-511.

21. Uzunköy A, Coskun A, Akinci OF, Kocyigit A. Systemic stress responses after laparoscopic or open hernia repair. *Eur J Surg.* 2000;166:467-71.

22. Sarpel U, Hefti MM, Wisniewsky JP, Roayaie S, Schwartz ME, Labow DM. Outcome for patients treated with laparoscopic versus open resection of hepatocellular carcinoma: Case-Matched analysis. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16: 1572-7.

23. Sasaki A, Nitta H, Otsuka K, Takahara T, Nishizuka S, Wakabayashi G. Ten-year experience of totally laparoscopic liver resection in a single institution. *Br J Surg.* 2009;96:274-279.

24. Inagaki H, Kurokawa T, Yokoyama T, Ito N, Yokoyama Y, Nonami T. Results of laparoscopic liver resection: retrospective study of 68 patients. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2009;16:64-68.

25. Zhang SG, Lai ZS, Chen YB. Hand-assisted laparoscopic hepatectomy for large liver cancer in 56 cases *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008;46:1777-1779.

26. Hu MG, Liu R, Luo Y. Laparoscopic hepatectomy for hepatocellular carcinoma *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2008 1;46:1774-1776.

27. Seo UH, Lee HJ, Ryu WS, et al. Laparoscopic resection of a hepatocellular carcinoma arising from an ectopic liver. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2008;18(5):508-510.

28. Nguyen KT, Gamblin TC, Geller DA. Laparoscopic liver resection for cancer. *Future Oncol.* 2008 ;4(5):661-670.

29. Chen YL, Talbot AR, Chang HC, Chen ST, Kuo SJ, Fang HY. Limited hepatic resection by laparoscopy-assisted mini-laparotomy for the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Int Surg.* 2008;93:127-132.

30. Choi SB, Park JS, Kim JK, et al. Early experiences of robotic-assisted laparoscopic liver resection. *Yonsei Med J.* 2008;49:632-638.

- 31.** Cherqui D, Laurent A, Tayar C, Karoui M. Laparoscopic hepatectomy Bull Acad Natl Med. 2007;19:1661-1682.
- 32.** Santambrogio R, Aldrighetti L, Barabino M, et al. Laparoscopic liver resections for hepatocellular carcinoma. Is it a feasible option for patients with liver cirrhosis? Langenbecks Arch Surg. 2009;394:255-264.
- 33.** Bryant R, Laurent A, Tayar C, van Nhieu JT, Luciani A, Cherqui D. Liver resection for hepatocellular carcinoma. Surg Oncol Clin N Am. 2008;17:607-633.
- 34.** Hironori K, Masaru T, Yuichiro O, et al. Laparoscopy-assisted hepatectomy for giant hepatocellular carcinoma. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2008;18:127-131.
- 35.** Chen HY, Juan CC, Ker CG. Laparoscopic liver surgery for patients with hepatocellular carcinoma. Ann Surg Oncol. 2008;15:800-8006.
- 36.** Belli G, Fantini C, D'Agostino A, et al. Laparoscopic versus open liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with histologically proven cirrhosis: short- and middle-term results. Surg Endosc. 2007;21:2004-2011.
- 37.** Dagher I, Lainas P, Carloni A, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma. Surg Endosc. 2008;22:372-378.
- 38.** Lai EC, Tang CN, Ha JP, Li MK. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma: ten-year experience in a single center. Arch Surg. 2009;144:143-148.
- 39.** Inagaki H, Kurokawa T, Yokoyama T, et al. Hand-assisted laparoscopic hepatectomy for tumors located in posterior segment. Hepatogastroenterology. 2008;55:1695-1698.

İletişim:

Prof. Dr. Ali Uzunköy
Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi ABD.
Şanlıurfa, Türkiye

E-mail: aliuzunkoy@yahoo.com