

HEPATOSELÜLER KARSİNOM : ERCİYES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ SONUÇLARI

Hepatocellular carcinoma: Results of Erciyes University Medical School

Mustafa ALTINBAŞ¹, Mustafa ÇETİN², M Atakan CANBULAT³, Bülent ESER⁴,
Hakan KOMİTOĞLU², Muhammet GÜVEN², Ali ÜNAL¹

Özet

Amaç: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları ABD Onkoloji Ünitesinde 1986 yılından 1997 yılı ortalarına kadar hepatoselüler karsinom (HSK) tanısı alan 36 hastayı değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve yöntem: Hastaların yaş, cins, karaciğerdeki lezyon sayısı, altta yatan karaciğer sirozunun varlığı, hepatit serolojisi, alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi, uzak metastaz durumu, uygulanan tedavi sonuçları, sağkalım süresi ve hastaların son durumları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Hastalarımızın 25'i erkek ve 11'i kadındı. Yaşları 17-74 yıl (56.8 ± 14.1) arasında değişmekteydi. Yirmi altı vakada (%72) hepatit virüsleri ile temas saptandı. AFP düzeyine vakaların 25'inde bakıldı. Dokuz hastada (%36) AFP normal veya normale yakın düzeyde, 14'ünde (%56) yüksek, iki vakada (%8) ise 1000 IU/ml'nin üzerindeydi. Performans durumu, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) kriterlerine göre 3 olan 18 vakaya destek tedavisi, ECOG<3 olan 18 hastanın 15'ine sadece kemoterapi, üç hastaya ise cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi uygulandı. Tam cevap sadece cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi birlikte uygulanan iki hastada elde edildi. Kemoterapi verilenlerde sağkalım, verilmeyen hastalara göre anlamlı olarak uzun bulundu. Epirubisin içeren ve içermeyen kemoterapi rejimi alan hastalar arasında sağ kalım açısından anlamlı fark yoktu. Vakalarımızın toplam yaşam süreleri literatüre göre kısa olarak saptandı.

Sonuç: Hastalarımızda yaşam süresi literatür bilgilerine göre daha kısa bulundu. Biz bu durumun toplumumuzdaki hepatoselüler karsinom vakalarının Hepatit B virusu ile birlikte sık görülmesine ve hastaların onkoloji merkezlerine geç başvurmalarına bağlı olduğunu düşünüyoruz.

Anahtar Kelimeler: Hepatoselüler karsinom, rezeksiyon, kemoterapi

Abstract

Purpose: We aimed to evaluate thirty six patients who were diagnosed as having hepatocellular carcinoma (HCC) in Erciyes University Medical Faculty Department of Oncology between 1986 and 1997.

Material and methods: Age, sex, number of hepatic masses, existence of underlying hepatic cirrhosis, serological test of hepatitis, alfa-fetoprotein levels, existence of metastases, therapeutic outcome, survival time, and last condition of the patients were evaluated, retrospectively.

Results: Of our patients, 25 were male and 11 were female. Age distribution was between 17 and 74 years (56.8 ± 14.1). In twenty-six patients (%72), contact with hepatitis viruses was observed. In 25 of the patients AFP levels were determined. AFP levels were normal and near to normal in nine (36%), elevated in 14 (%56), and higher than 1000 IU/ml in two (%8) patients. Supportive therapy was given to 18 patients whose performance status according to ECOG was ≥ 3 ; 15 out of 18 patients, whose performance status according to ECOG was < 3 , received chemotherapy only; surgical resection and chemotherapy were given to the other 3 patients. Complete response was obtained in two patients who had surgical resection plus chemotherapy. Survival was observed longer in patients given chemotherapy than patients not given chemotherapy. There was no significant difference in survival between patients given epirubicin containing regimens and those not given epirubicin.

Conclusion: Overall survival of our cases was found to be shorter when compared to the literature. We suppose that survival of our patients is short because in our country hepatocellular carcinoma cases are frequently associated with hepatitis B virus infection and they apply to the oncology centres at a late stage.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, resection, chemotherapy

Hepatoselüler karsinom (HSK) Afrika ve Güneydoğu Asya'nın en sık görülen tümörüdür.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
İç Hastalıkları. Doç.Dr.¹, Y.Doç.Dr.², Araş.Gör.Dr.³, Uzm.Dr.⁴.

Geliş tarihi: 24 Şubat 1999

Avrupa ve Amerika'da ise tüm malign tümörlerin sadece %2 sini oluşturur (1). Genelde hızlı bir seyir gösteren HSK, diffüz karaciğer tutulumu ya da uzak organ metastazı yaparak çoğunlukla karaciğer yetmezliği tablosu ile son bulur. Ayırıcı tanıda karaciğer sirozu, lobül yağlanması, karaciğerin diğer tümörleri, metastazlar, kist ve apseler dikkate

alınmalıdır. Erkeklerde kadımlara göre iki kat daha fazla görülür (2). Etiyolojide karaciğer sirozu ve buna yol açan kronik hepatit B, C ve D infeksiyonu önemli rol oynar (1-3). Karaciğerin malign tümörlerinin %90'ı HSK' dur (2,3). Endemik görüldüğü bölgelerde etyolojik ajan aflatoksindir (1,2). Klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgularla tanı desteklenir. Kesin tanı histopatolojik veriler ile konur (4-6). Tümörün erken evrede teşhisi ve viral hepatit profilaksisi korunma ve tedavide önemlidir (7,8). Tedavi edilmeyen vakalarda ortalama sağ kalım iki ile altı ay olmaktadır (9,10). Henüz standart tedavi yöntemi geliştirilememiştir. Operasyon rezektabl lezyonlarda ilk seçenektir. Yaygın lezyonlarda sistemik ve lokal kemoterapi, kemoterapiye desteklenmektedir; ancak cevap oranları çok düşüktür. Tedavi edilen vakalarda ortalama sağ kalım altı aydan uzundur. Bir yıllık sağ kalım uygun kemoterapi (KT) ile %43'e, cerrahi rezeksiyon ile %76 'ya; üç yıllık sağ kalım cerrahi rezeksiyon ile %31, erken evrede yakalanırsa %50'ye çıkmaktadır (1,11,12). Bu çalışmada 1986-1997 yılları arasında takip ettiğimiz 36 HSK vakasında yaş, cins, karaciğerdeki lezyon sayısı, altta yatan karaciğer sirozunun varlığı, hepatit serolojisi, alfa-fetoprotein düzeyi, uzak metastaz durumu, uygulanan tedaviler ve sonuçları, takip süresini retrospektif olarak değerlendirdik.

MATERYAL VE METOD

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Onkoloji Ünitesi'nde 1986-1997 yılları arasında HSK tanısı almış 36 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların yaş, cins, karaciğerdeki lezyon sayısı, altta yatan karaciğer sirozunun varlığı, hepatit serolojisi, alfa-fetoprotein (AFP) düzeyi, uzak metastaz durumu, uygulanan tedaviler ve sonuçları, takip süresi ve son durumu dosya bilgileri çerçevesinde değerlendirildi.

HSK ve karaciğer sirozu tanısı ultrasonografi eşliğinde alınan biyopsi ile histopatolojik olarak konuldu. AFP düzeyleri RIA yöntemiyle saptandı ve 5,0 IU/ml düzeyindeki sonuçlar normal olarak değerlendirildi.

Tedaviye cevap değerlendirilirken; tümör kitlesinde %100 küçülme tam cevap, %50'den fazla küçülme kısmi cevap, %50'nin altında kalan küçülme ve %25'in altında kalan büyüme sabit hastalık, %25'den fazla büyüme veya yeni metastaz ortaya çıkması ilerleyici hastalık olarak kabul edildi (13-14).

Hastaların performans statüsü (PS), ECOG performans skalasına göre 0-5 arasında değerlendirildi (14). ECOG 0: Normal aktivitesini sürdürebilen, 1: Günlük yaşantısını katlanabilir derecede olan tümör bulguları ile sürdürebilen, 2: Rahatsız edici derecede tümör bulguları olan fakat vaktinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı kalmadan sürdürebilen, 3: Ciddi derecede rahatsız olan ve vaktinin %50'sinden fazlasını yatağa bağlı sürdürmek zorunda kalan, 4: Çok rahatsız durumda olan ve tüm vaktini yatağa bağlı olarak geçiren, 5: Ölü . PS <3 olanlarda sistemik tedavi uygulandı. PS≥3 olanlara sadece analjezik, multivitamin ve gerekirse besleyici intravenöz sıvı ve elektrolit replasmanından oluşan destek tedavisi verildi (15).

Hastalarda kemoterapi protokolleri altı kür uygulanmak üzere planlandı. Progresyon gelişmesi durumunda tedavi sonlandırıldı veya kemoterapi protokolü değiştirildi. Kemoterapi rejimi uygulanan hastalarda ilaç dozları ve uygulanma şekilleri tablo I' de açıklanmıştır.

İstatistiksel analiz: Tedavi grupları arasında sağ kalım açısından yapılan karşılaştırmalarda Wilcoxon (Gehan) testi kullanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan-Meier eğrisinde gösterildi.

BULGULAR

Hastalarımızın 25'i erkek (%70) ve 11'i kadındı (%30). Yaşları 17-74 (56.8±14.1) arasında değişmekteydi. Hastalar 1 ila 11 ay arası süreyle takip edildi. Vakaların karaciğerindeki lezyonlar: 18 tanesinde tek lezyon (45-190 mm arası) ve 18 tanesinde multipl odak şeklindeydi. Performans statüsü ECOG kriterlerine göre 0-4 arasında değişmekteydi. Üç hasta ECOG 0, yedi hasta ECOG

1, sekiz hasta ECOG 2 ve geri kalan 18 hastada 3 ve üstünde bulundu. Vakalarımızın beşinde uzak metastaz saptandı (üç hastada akciğere, bir hastada sürrenal ve bir hastada kemik ve akciğere). Dosyasında AFP kaydı bulunan 25 vakanın; dokuzunda (%38) AFP düzeyi normal veya normale yakın (<10 IU/ml), beşinde (%20) yüksek (50-500 IU/ml), vakaların on birinde (%42) ise çok yüksek düzeyde (500 IU/ml) saptandı. İki vakada (%14) AFP düzeyi 1000 IU/ml' nin üzerinde idi. Yirmi altı vakada (%72) hepatit virusları (HBV, HCV) ile temas saptandı. On beş vakada (%40) HBsAg pozitif iken 10 vakada (%28) anti HBs pozitif. Bir vakada ise anti HCV ve anti HBs pozitif olarak bulundu. Vakaların 16'sında (% 44.5) karaciğer sirozu olduğu tespit edildi. Hastalara ait genel bilgiler tablo II' de verilmiştir.

Performans statüsü ECOG'a göre ≥ 3 olan vakalara destek tedavisi uygulandı. Tedavi alabilen (ECOG<3) vakalara cerrahi ve/veya sistemik kemoterapi verildi. Sistemik kemoterapi verilen 18 hastadan 10 tanesi epirubisin içeren protokol aldı. Epirubisin alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında, sağkalım açısından fark yoktu (p:0.62) (şekil 1). Kemoterapi alan hastalarda sağkalım süresi kemoterapi almayanlara göre uzun olarak bulundu (p<0.05) (şekil 2).

Operasyona karar verilen hastalarda karaciğerdeki lezyon eksizye edildi. Tam cevap alınan iki hastaya da cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi uygulanmıştı. Hastalarımıza uygulanan tedavilere ait sonuçlar tablo III 'de verilmiştir.

Tablo I. Kemoterapi protokolleri

Kemoterapi protokolü	Uygulama şekli
Epirubisin	75 mg/m ² intravenöz (i.v.) (Üç hafta ara ile toplam altı kür)
5-fluorourasil (5-FU)	400 mg/m ² /haftada bir (i.v.) (Toplam altı ay)
FAM (5-FU, adriamisin, mitomycin-C)	5-FU: 750 mg/m ² (i.v.) 1,8,29,36. günleri Adriamisin: 50 mg/m ² (i.v.) 1 ve 29. günler Mitomycin-C: 15 mg/m ² (i.v.) 1.gün (Sekiz hafta ara ile toplam altı kür)
Mitomycin-C, ifosfamid, mesna, cisplatin	Mitomycin-C: 10 mg/m ² (i.v.) 1. gün İfosfamid: 2.5 gr/m ² (i.v.) 1,2,3. günler Mesna: 2.5 gr/m ² (i.v.) 1,2,3. günler Cisplatin: 50 mg/m ² (i.v.) 1. gün (Altı hafta ara ile toplam altı kür)

Tablo II. Hastalara ait genel bilgiler

NO	YAŞ	CİNS	TANI TARİHİ	SİROZ	LEZYON	HEPATİT	PS	METASTAZ	AFP	Kontrol Tarihi
1	65	K	22.08.97	Var	Multipl	HBsAg(+)	4	Yok	0.37	25.12.97
2	66	E	20.05.97	Var	Multipl	AntiHCV(+)	4	Sürrrenal	-	28.07.97
3	69	E	15.06.97	Yok	Multipl	HBsAg(+)	1	Yok	864.48	12.02.98
4	65	E	19.02.98	Yok	Multipl	-	4	Yok	-	03.03.98
5	64	E	04.05.98	Var	Tek	HBsAg(+)	3	Yok	300	02.06.98
6	63	E	30.03.95	Yok	Tek	HBsAg(+)	1	Yok	1004.7	16.07.97
7	72	E	18.12.96	Var	Tek	HBsAg(+)	4	Yok	1220	09.02.97
8	47	E	22.05.96	Var	Tek	HBsAg(+)	4	Yok	727.36	24.10.96
9	64	E	27.05.97	Yok	Tek	HBsAg(+)	4	Akciğer	206.79	15.08.97
10	72	K	31.03.98	Yok	Multipl	-	3	Yok	1.5	26.05.98
11	66	E	18.03.97	Yok	Tek	AntiHBs(+)	1	Yok	820	23.02.98
12	40	K	17.04.96	Yok	Tek	-	0	Yok	0.5	25.06.96
13	66	E	02.11.94	Var	Multipl	HBsAg(+)	1	Yok	7.7	07.05.95
14	74	K	23.12.94	Yok	Multipl	AntiHBs(+)	1	Yok	8.77	23.03.95
15	54	K	27.04.94	Yok	Tek	-	2	Akciğer	8.54	26.08.94
16	60	E	19.08.92	Yok	Multipl	AntiHBs(+)	0	Yok	2.27	28.09.92
17	62	E	BY	Yok	Tek	-	0	Yok	-	06.06.94
18	62	E	17.03.95	Yok	Tek	AntiHBs(+)	1	Yok	642.63	17.04.95
19	55	K	17.03.98	Var	Tek	HBsAg(+)	3	Yok	969	22.07.98
20	39	K	16.12.96	Yok	Multipl	-	2	Akciğer,kemik	0.5	10.06.97
21	55	E	17.05.95	Var	Multipl	AntiHBs(+)	4	Yok	5.72	23.11.96
22	47	K	BY	Yok	Multipl	-	1	Yok	-	-
23	64	K	BY	Var	Tek	AntiHCV(+) AntiHBs(+)	4	Yok	224.12	01.12.96
24	17	K	27.11.90	Yok	Multipl	HBsAg(+)	3	Yok	638	08.02.91
25	50	E	27.08.90	Yok	Multipl	-	2	Yok	57.71	-
26	50	E	14.11.93	Var	Multipl	HBsAg(+)	3	Yok	593.42	22.11.93
27	19	E	01.09.92	Yok	Multipl	AntiHBs(+)	3	Yok	-	16.09.92
28	48	E	08.12.88	Var	Tek	HBsAg(+)	2	Yok	190	14.08.89
29	70	K	28.12.95	Yok	Tek	AntiHBs(+)	2	Yok	-	04.11.96
30	71	E	04.03.95	Yok	Tek	AntiHBs(+)	2	Yok	797.16	-
31	62	E	05.01.94	Var	Tek	HBsAg(+)	3	Yok	-	18.01.94
32	30	E	26.04.91	Var	Multipl	AntiHBs(+)	3	Yok	-	28.05.91
33	65	E	02.06.86	Var	Multipl	-	4	Yok	-	02.06.86
34	45	E	25.10.93	Yok	Tek	-	4	Akciğer	782	07.06.96
35	65	E	30.05.94	Var	Tek	HBsAg(+)	2	Yok	-	18.08.94
36	62	E	28.02.94	Var	Multipl	HBsAg(+)	3	Yok	-	07.04.94

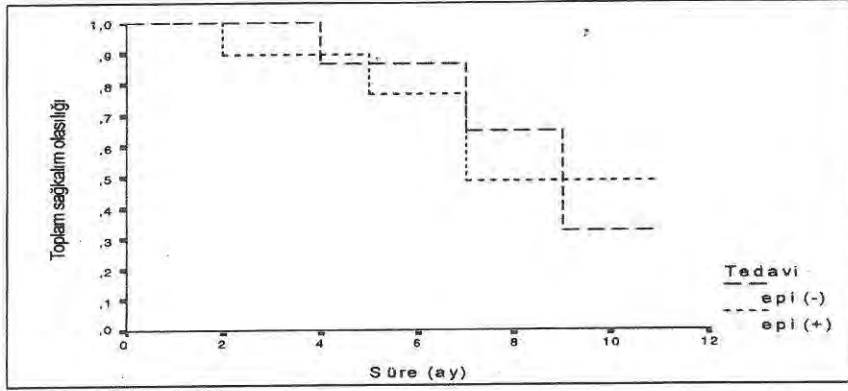
Kısaltmalar: PS: Performans statüsü (ECOG), AFP: Alfa-fetoprotein, K: Kadın, E: Erkek, BY: Bilgi yok

Tablo III. Hastalara uygulanan tedaviler ve sonuçları

No	Yaş	Rezeksiyon	Kemoterapi	Destek tedavisi	Takip süresi (gün) 9	Sonuç
1	65	(-)	-	Aldı	123	EX
2	66	(-)	-	Aldı	68	PD
3	69	(-)	5-FU	Almadı	123	SD
4	65	(-)	-	Aldı	14	TÇ
5	64	(-)	-	Aldı	28	TÇ
6	63	(-)	Epirubicin	Almadı	106	EX
7	72	(-)	-	Aldı	51	EX
8	47	(-)	-	Aldı	150	EX
9	64	(-)	Epirubisin	Almadı	18	EX
10	72	(-)	-	Aldı	56	TÇ
11	66	(+)	Epirubisin 5-FU	Almadı	335	CR
12	40	(+)	5-FU	Almadı	68	EX
13	66	(-)	Epirubisin	Almadı	185	EX
14	74	(-)	Epirubisin	Almadı	270	SD
15	54	(+)	Epirubisin	Almadı	299	CR
16	60	(-)	FAM	Almadı	69	PD
17	62	(-)	Epirubisin	Almadı	208	TÇ
18	62	(-)	Epirubisin	Almadı	30	TÇ
19	55	(-)	-	Aldı	37	EX
20	39	(-)	Mito+İfos+Cisp	Almadı	174	PD
21	55	(-)	-	Aldı	186	EX
22	47	(-)	5-FU	Almadı	181	TÇ
23	64	(-)	-	Aldı	16	EX
24	17	(-)	-	Aldı	71	PD
25	50	(-)	5-FU/i.p.	Almadı	176	EX
26	50	(-)	-	Aldı	8	EX
27	19	(-)	-	Aldı	16	PD
28	48	(-)	5-FU+Adria	Almadı	246	EX
29	70	(-)	5-FU	Almadı	306	SD
30	71	(-)	Epirubisin	Almadı	176	EX
31	62	(-)	-	Aldı	13	EX
32	30	(-)	-	Aldı	32	PD
33	65	(-)	-	Aldı	31	PD
34	45	(-)	-	Aldı	222	PR
35	65	(-)	Epirubisin	Almadı	78	PD
36	62	(-)	-	Aldı	39	PD

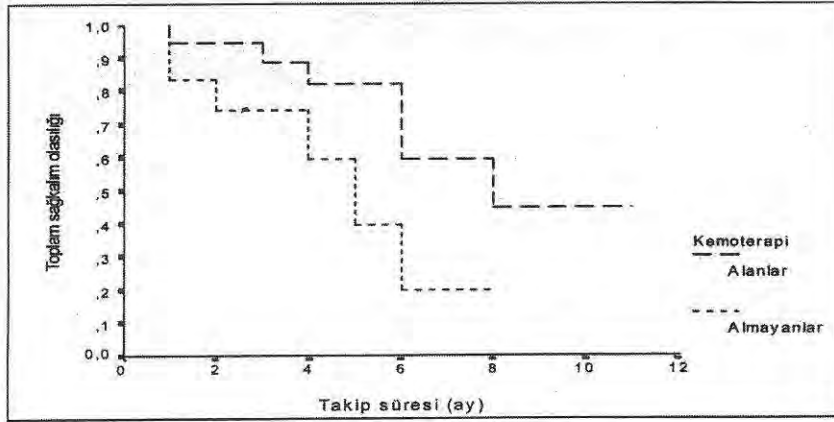
Kısaltmalar: (-): Cerrahi rezeksiyon yapılmayanlar, (+): Cerrahi rezeksiyon yapılanlar, 5-FU: 5-Fluorouracil, FAM: 5-FU+adriamisin+ mitomycine C, Mito: mitomycine-C, İfos: İfosfamid, Cisp: Cisplatin, i.p.: İntra peritoneal, EX: Ötenler, PD: İlerleyici hastalık, SD: Sabit hastalık, TÇ: Takipten çıktı, CR: Tam cevap, PR: Kısmi cevap.

HSK'DA KEMOTERAPİ PROTOKOLLERİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ



Şekil 1. Epirubisin içeren kemoterapi alan hastalarla almayanlar arasında sağ kalım açısından anlamlı fark yoktu ($p:0.62$). Kısaltmalar: epi (+): Epirubisinli kemoterapi alan hastalar, epi (-): Epirubisin almayanlar.

HSK'DA KEMOTERAPİ VERİLMESİNİN SAĞKALIM ÜZERİNE ETKİSİ



Şekil 2. Kemoterapi alan hastalarda sağkalım süresi kemoterapi almayanlara göre uzun olarak bulundu ($p<0.05$).

TARTIŞMA

Hepatit B,C ve D virüsleri ile HSK arasında komorbidite saptanmıştır (4). Batı toplumlarında görülen HSK vakalarının yaklaşık 30'unda HBsAg pozitifliği, 20-50 oranında geçirilmiş hepatit B infeksiyonu saptanmıştır (16,17). Güney Afrika'da HSK vakalarının 50'sinde HBsAg pozitif iken Japonya'da 60 hepatit markerleri negatiftir (18,19). Sirotik karaciğer zemininde HSK gelişme riskinin yüksek olduğu bilinmektedir (2). Grubumuzda hepatit B virüsü ile temas %68 olup; %40 vaka HBsAg pozitif iken %28 vakada anti-HBs pozitif saptandı. Anti-HBs pozitif olan bir hastada aynı zamanda anti-HCV pozitifliği de saptandı, bir hastada ise Anti-HCV tek başına pozitif olarak bulundu. Hepatit markerleri negatif olanların oranı % 28 idi. On altı (%44.5) vakada HSK sirotik karaciğer zemininde gelişmişti.

HCV ile HDV serolojisi grubumuzun izlendiği yılların bir bölümünde yapılamadığından bunlarla ilgili sonuçları tam olarak bilememekteyiz. Litaratürde asemptomatik HSK'da alfa-fetoprotein (AFP) sadece 1/3 olguda 200 IU/ml'nin üzerinde iken, semptomatik hastalarda çoğunlukla 500 IU/ml'den yüksektir ve bu değer HSK için patognomoniktir (3,4,14,17,18). HSK vakalarında yaklaşık %20 oranında AFP düzeyleri normal olarak bulunmaktadır (20). Vakalarımızın %38'inde AFP düzeyi normal veya normale yakın, %20 sinde yüksek (50-500 IU/ml), %42'sinde ise 500 IU/ml üzerinde bulundu.

HSK tedavisinde uygun vakalarda cerrahi rezeksiyon önceliği vardır. Bu yöntemle bir yıllık sağ kalım %76, üç yıllık sağ kalım %31 (erkek evrede %51), beş yıllık sağ kalım %18 dir (1,8,11,12). Eskiden %25'leri bulan operasyon mortalitesi %3'ün altına inmiştir (8,12,21). Sirotik karaciğer lezyonlarında operasyon mortalitesi %7-25 arasındadır (8). Yamanaka'ya göre prognoz tümör büyüklüğüne, tümör trombüsünün varlığına, intrahepatik metastazlara, karaciğer fonksiyonuna ve >1 cm tümörsüz emniyet sınırına bağlıdır (12). Çalışma grubumuzda üç hastaya cerrahi rezeksiyon

ve kemoterapi birlikte uygulandı. Tam cevap elde edilen iki hastada bu grupta idi.

Hepatik artere yerleştirilen kateterden sitostatik ajan veya kemoembolizan madde verilebilir. Bununla ilgili yapılan çalışmalarda bir yıllık sağ kalım %50'nin üzerinde ve sistemik kemoterapiden üstün bulunmuştur (1-3,22,23). Uygulama zorluğu ve yan etkileri nedeniyle onkoloji merkezleri dışında tatbiki önerilmemektedir (3,23). Sistemik KT, uygulama kolaylığı nedeniyle HSK'da yerini korumaktadır. İntravenöz 5-Fluorouracil (5-FU), FAM (5-FU, adriamisin, mitomycin-C) gibi şemalarla ortalama sağkalım altı aydan uzun olup %25-50 arasında cevap almak mümkündür (2,3,24). Epirubisin 90 mg/m² bir gün, 21 gün ara ile tekrar iv uygulanması etkili bulunmuştur. Haftalık 20 mg/m² iv. bolus şeklinde de progresyon olana kadar veya toksisite > WHO II olana kadar uygulanabilir (25,26). Hasta grubumuzda 18 hastaya sistemik kemoterapi uygulandı. 10 hasta epirubisin içeren protokol aldı. Epirubisin alanlarla almayanlar karşılaştırıldığında sağkalım açısından fark tespit etmedik. Ancak kemoterapi alan grupta, almayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı (p<0,05) bulunan daha uzun hayatta kalma sonucuna ulaşıldı. Bununla birlikte kemoterapi alan hastalarda performans durumunun almayanlara göre daha iyi olduğu göz önüne alınırsa uzun yaşam süresini tamamen kemoterapiye bağlamak güçtür.

Kapsül gerilmesi nedeniyle ortaya çıkan ağrı eksternal radyoterapi ile (20-25 cGy) kontrol altına alınabilir. Radyoaktif işaretli antikor (131-iyot-antiferritin veya anti-AFP) kullanımı deneme safhasındadır (3,27). HSK tedavisinde radyoterapinin (RT) tek başına tedavi edici etkisi bulunmamasına karşılık annezektabl olgularda sistemik kemoterapi kombinasyonu ile birlikte kullanımına ait çeşitli çalışmalarda palyasyon ve sağkalım üzerine olumlu etkisi gösterilmiştir (28-30). RT uygulamasında başarıyı arttırmak için RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) tarafından yapılan 135 hastalık bir çalışmada, 5-FU ve doxorubicine, bir gruba günlük 300 cGy'den 2100 cGy'e kadar konvansiyonel fraksiyon ile ,diğer

gruba ise 120cGy, dört saat ara ile günde iki kez toplam 2400cGy hiperfraksiyasyon ile verilmiştir. Bu çalışmada hiperfraksiyasyon grubunda yüksek toksisiteye karşılık tedavide başarılı bir üstünlük sağlanamamıştır (31). Tüm karaciğere 3500 cGy üstünde verilen dozlarda (1000 cGy/hafta) radyasyona bağlı hepatit geliştiği Memorial Hospital ve Stanford çalışmaları ile gösterilmiştir. Ancak kısmi karaciğer ışınlamalarında anlamlı bir morbidite olmaksızın 50-60 Gsy'e kadar RT ile radyasyon sağlanabilmektedir (32-34). Bizim olgularımızın karaciğer lezyonlarının geniş tutulumu ve performans statülerinin düşüklüğü nedeniyle toksisiteyi arttırmamak için tedavide RT kullanılmadı.

Yeryüzünde 200 milyondan fazla insan hepatit B virüs taşıyıcısıdır. Bunlardan her yıl 700.000 hasta posthepatik sirozdan, 600.000 hasta ise HSK'dan ölmektedir (5,35). Tedaviye rağmen HSK'da 5 yıllık sağ kalımın sadece % 5 olması erken tanıyı, korunmayı ve viral hepatit profilaksisini önemli kılmaktadır (7). Risk gruplarının hepatit B ye karşı aşılması, kan transfüzyonlarının asgariye indirilmesi ve hepatit C serolojisinin tüm merkezlerde yapılması ile donörlerin iyi izlenmesi, elektif cerrahilerde hastanın kendi kanının kullanılması, enfekte olmayan plazmaların verilmesi, toplumda alkol içiminin caydırılması, aflatoksinin eradike edilmesi korunmanın önemli faktörleridir (1-3,7,36). Kronik hepatiti olan hastaların interferon-alfa ile tedavi edilmesi önem taşımaktadır (7). Risk gruplarında erken tanıya gitmek için toplumun aydınlatılması ve disiplinler arasında sıkı işbirliği gerekmektedir. Siroz tanısı alan hastaların AFP düzeyi saptanarak takip edilmesi, erken tanıya yardımcı olabilecektir. Karaciğerinde sınırlı lezyonu olan vakaların, rezeksiyon için deneyimli bir cerrahi ekibine teslimi prognozu olumlu yönde etkileyebilecektir.

KAYNAKLAR

1. Punt CJA. Hepatozellulaeres Karzinom. Seeber S, Schütte J (eds). *Therapiekonzepte Onkologie*. Springer, Berlin 1995, pp 536-546.

2. Lotze MT, Flickinger JC, Carr BI. Hepatobiliary cancers. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA(eds). *Cancer. 5th ed*. JB Lippincott, Philadelphia 1997, pp 1087-1114.
3. Schalhorn A, Jauch KW. Leberkarzinom. In: Wilmanns W, Huhn D, Wilms K(eds). *Internistische Onkologie*. Thieme, Stuttgart 1994, pp 554-562.
4. Scherlock S. Hepatic tumors. In: Scherlock S, ed. *Disease of the liver and biliary system*. 8th ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications 1989, pp 584-617.
5. Takayasu K, Mariyoma M, Muramatsu Y, et al. The diagnosis of small hepatocellular carcinoma, efficacy of various imaging procedures in 100 patients. *Am J Radiol* 1990; 155: 49-54.
6. Kuntzlinger F, Federle MP, Moss A, et al. Computed tomography of hepatocellular carcinoma. *Am J Roentgenol* 1980; 134: 431-437.
7. Blum HE. Hepatitisviren und Leberkarzinom. *Deutsch Aertzblatt* 1993; 90(38): 1832-1836.
8. Caselmann WH. Hepatitisvirusinduziertes Leberzellkarzinom. *Deutsch Aertzblatt* 1994; 91(41): 2047-2054.
9. Vernook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, et al.. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1108-1114.
10. Nerenstone SR, Ihde DC, Friedman M. Clinical trials in primary hepatocellular carcinoma: current status and future directions. *Cancer Treatm Rev* 1988; 15: 1-31.
11. Okuda K, Ohstuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment :study of 850 patients. *Cancer* 1985; 56: 918-928.
12. Yamanaka N, Okamoto E, Toyosaka A, et al. Prognostic factors after hepatectomy for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1990; 65: 1104-1110.
13. Miller AB, Hoogstrater B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214.
14. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment.(1979) World Health

- Organization.
15. Okuda K, Obata H, Nakajima Y, et al. Prognosis of primary hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1984; 4: 3-5.
 16. Colombo M, de Franchis R. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 675-680.
 17. Hasan F, Jeffers LJ. Hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1990; 12: 589-591.
 18. Kew MC, Houghton M. Hepatitis C virus antibodies in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1990; 335: 873-874.
 19. Saito I, Miyamura T. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6547-6549.
 20. Lamerz R, Dati F, Feller AC, et al. Tumordiagnostik-Tumormarker bei malignen Erkrankungen. Behringwerke, Marburg 1988.
 21. Okamoto E, Kyo N, Yamanaka N, et al. Prediction of the safe limits of hepatectomy by combined volumetric and functional measurements in patients with impaired hepatic function. *Surgery* 1984; 95 : 586-592
 22. Lange J, Siewert JR.: Regionale Therapie bei hepatozellulaerem Karzinom. In: Herfarth CH, Schlag P (eds). *Neue Entwicklungen in der Therapie von Lebertumoren*. Springer, Berlin 1991, pp 121-131.
 23. Patt YZ, Charansangavej C, Boddie A, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with hepatic arterial fluoxuridine, doxorubicine and mitomycine C (FU-DRAM) with or without hepatic artery embolization: factors associated with longer survival. *Reg Cancer Treat* 1989; 2: 98-104.
 24. Schmoll E, Schmoll HJ, Böhmer G, et al. Die Systemische Chemotherapie des Leberzellkarzinoms : Herfarth CH, Suklag P(eds). *Neue Entwicklungen in der Therapie von Lebertumoren*. Springer, Berlin 1991; pp 31-40.
 25. Hochster HS, Green MD, Speyer S. 4-Epidoxorubicin (epirubicin) activity in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1985; 3: 1525-1540.
 26. Strumberg D, Vilke H. Hepatozellulares Karzinom. In: Schmoll HS, Hoffkan K, Possikger K (ads) *Kempeudium interuistisuke Onkologie*. Springer, Berlin 1997, pp 782-796.
 27. Di Bisceglie AM, Rustgi VK , Hoofnagle JH, et al. Hepatocellular carcinoma. *Ann int Med* 1988; 108: 390-401
 28. Carr BI, Flikiuger JC, Lotze MT. Hepatobiliary cancer in: De Vita VT, Hellmann S, Rosenberg SA (eds). *Cancer 5th ed Philadelphia, Lippincott* 1997, pp 1087-1114.
 29. Friedman MA, Volderding PA, Cassidy MJ: Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial Adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole liver radiation : An NCOG study. *Cancer Treat Rep* 1979; 63: 1885.
 30. Phillips R, Murikami K: Primary neoplasms of the liver: Results of radiation therapy. *Cancer* 1960; 13: 714.
 31. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al: 194 Hepatocellular tumors treated by radiation and chemotherapy combinations: Toxicity and response: A radiation Therapy Oncology Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989; 17: 1223-1226.
 32. Phillips R, Karnofsky DA, Hamilton LD, Nickson JJ. Roentgen therapy of hepatic metastases. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1954; 71:826-835.
 33. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al: Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1965; 93:200-217.
 34. Kaplan HS, Bagshaw MA : Radiation hepatitis: Possible prevention by combined isotopic and external radiation therapy. *Radiology* 1968; 91:1214-1221.
 35. Szmuness W. Hepatocellular carcinoma and the hepatitis B virus: evidence for a causal association. *Prog Med Virol* 1978; 24: 40-69.
 36. Altınbaş M. Akut viral hepatitlerde tanı. *T Klin Tıp Bilimleri* 1997; 17: 406-412.