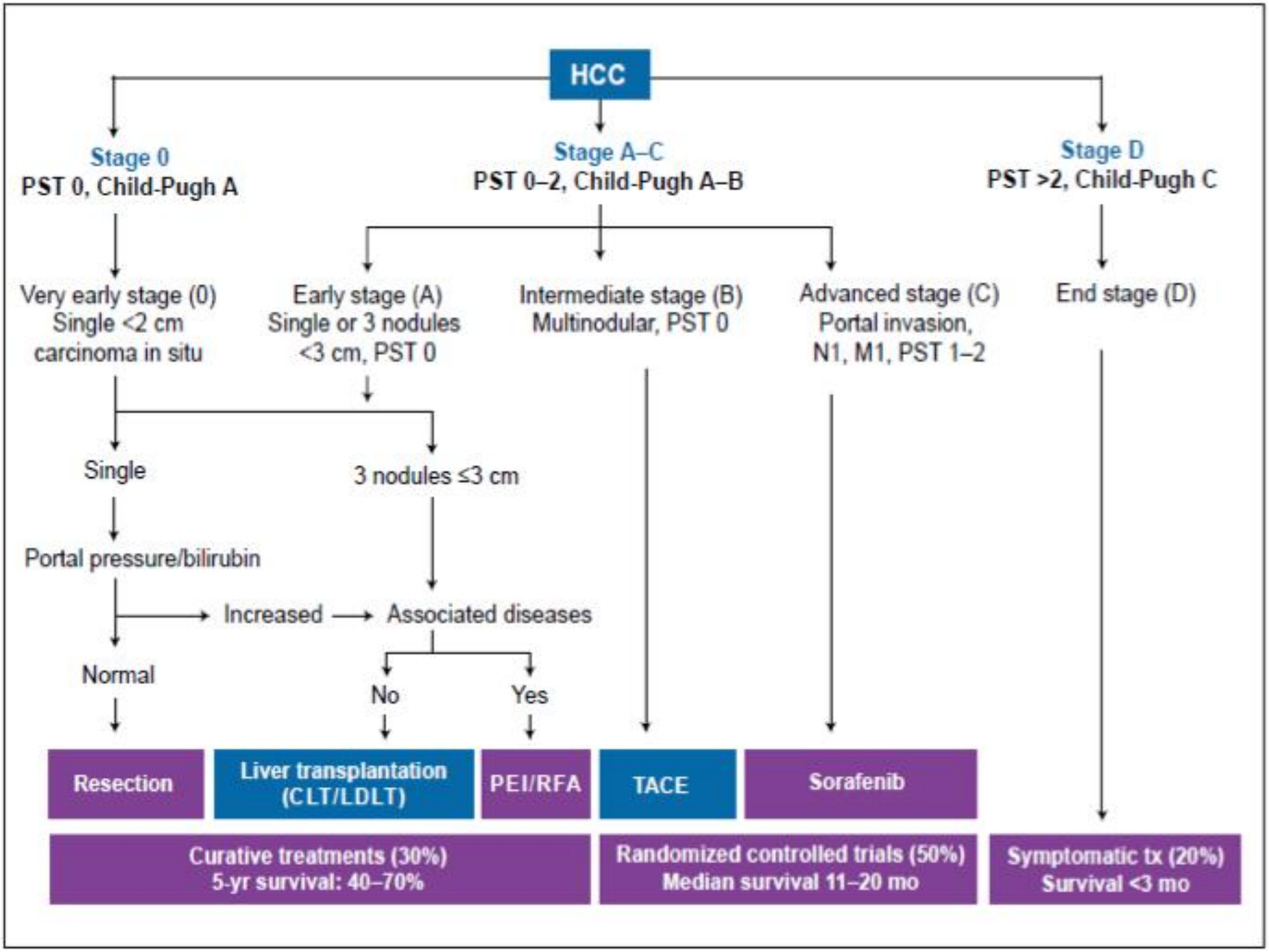
HCC'de Girişimsel Tedaviler

Dr. Koray Güven

HCC

Bilinenler

- En sık görülen 6. kanser
- En ölümcül 2. kanser
- Görüntülemedeki iyileşmeler ve tarama protokolleri nedeni ile daha erken evrede yakalanıyor
  - Daha agresif/küratif tedaviler
- Displastik Nodül → Tümör
  - Çok basamaklı bir süreç


HCC
Stage 0
PST 0, Child-Pugh A
Stage A–C
PST 0–2, Child-Pugh A–B
Stage D
PST >2, Child-Pugh C
Very early stage (0)
Single <2 cm
carcinoma in situ
Early stage (A)
Single or 3 nodules
<3 cm, PST 0
Intermediate stage (B)
Multinodular, PST 0
Advanced stage (C)
Portal invasion,
N1, M1, PST 1–2
End stage (D)
Single
3 nodules ≤3 cm
Portal pressure/bilirubin
Increased
Associated diseases
Normal
No
Yes
Resection
Liver transplantation
(CLT/LDLT)
PEI/RFA
TACE
Sorafenib
Curative treatments (30%)
5-yr survival: 40–70%
Randomized controlled trials (50%)
Median survival 11–20 mo
Symptomatic tx (20%)
Survival <3 mo

HCC
Tedavi

KC fonksiyonları ve klinik performans en önemli faktörler

- HCC'de çok az hastada küratif tedavi mümkün
- Diğer tümörlerde başarılı ve alternatif kemoterapi verilebilmesinin temel gerekliliği KC fonksiyon yeterliliği
- Child-Pugh ve BCLC sınıflaması
  - HKLC sınıflaması, Asan vb
- BCLC sınıflamasının subgrup analizleri yapılmalı

Tedavi algoritma

- HCC tedavisi sınıflandırma zorluğu ve dinamik süreç olması nedeniyle çok farklı nüanslar içeriyor
- Bu nedenle neredeyse hiçbir hasta bu algoritmadaki basamakları sırasıyla takip etmiyor
  - BCLC A hasta progrese olursa direkt olarak BCLC C'ye geçip TAKE olmadan Sorafenib alabiliyor
  - BCLC B hasta TAKE sonrası dekompanse olup Sorafenib almadan BCLC D olabiliyor

Lokorejyonel Tedavi (LRT)

- Radyofrekans Ablasyon (RFA)
- Mikrodalga Ablasyon (MWA)
- Kriyoablasyon
- Geri dönüşümsüz elektroporasyon (IRE)
- Yüksek yoğunluklu fokus ultrasonografi (HIFU)
- Transarterial Kemoembolizasyon (TAKE)
- Transarterial Radyoembolizasyon (TARE)
- Kemoinfüzyon

Lokorejyonel Tedavi (LRT) Seçenekleri

- Radyofrekans Ablasyon (RFA)
- Mikrodalga Ablasyon (MWA)
- Transarterial Kemoembolizasyon (TAKE)
- Transarterial Radyoembolizasyon (TARE)

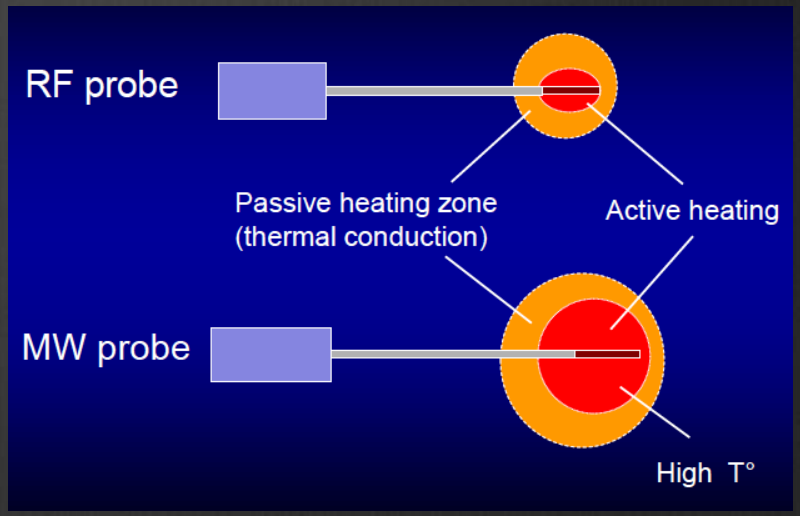
Perkütan Ablasyon
RFA-MWA

RFA-MWA

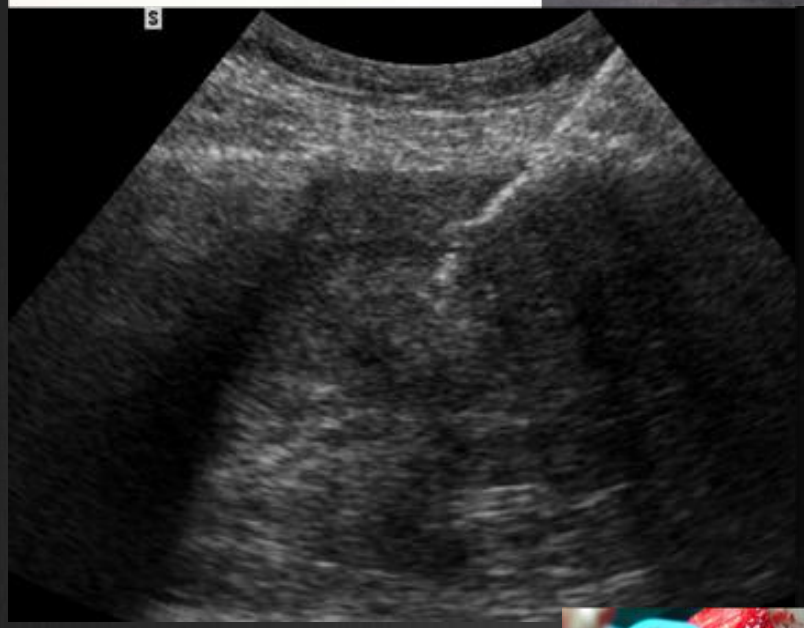
Teknik

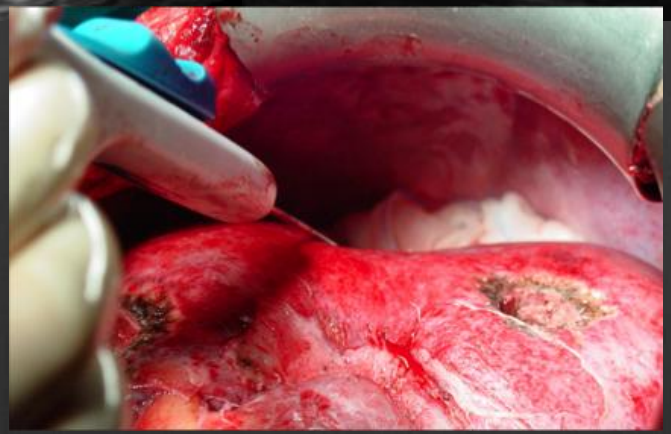
Seçilmiş hasta grubunda küratif tedavi (< 3 cm)

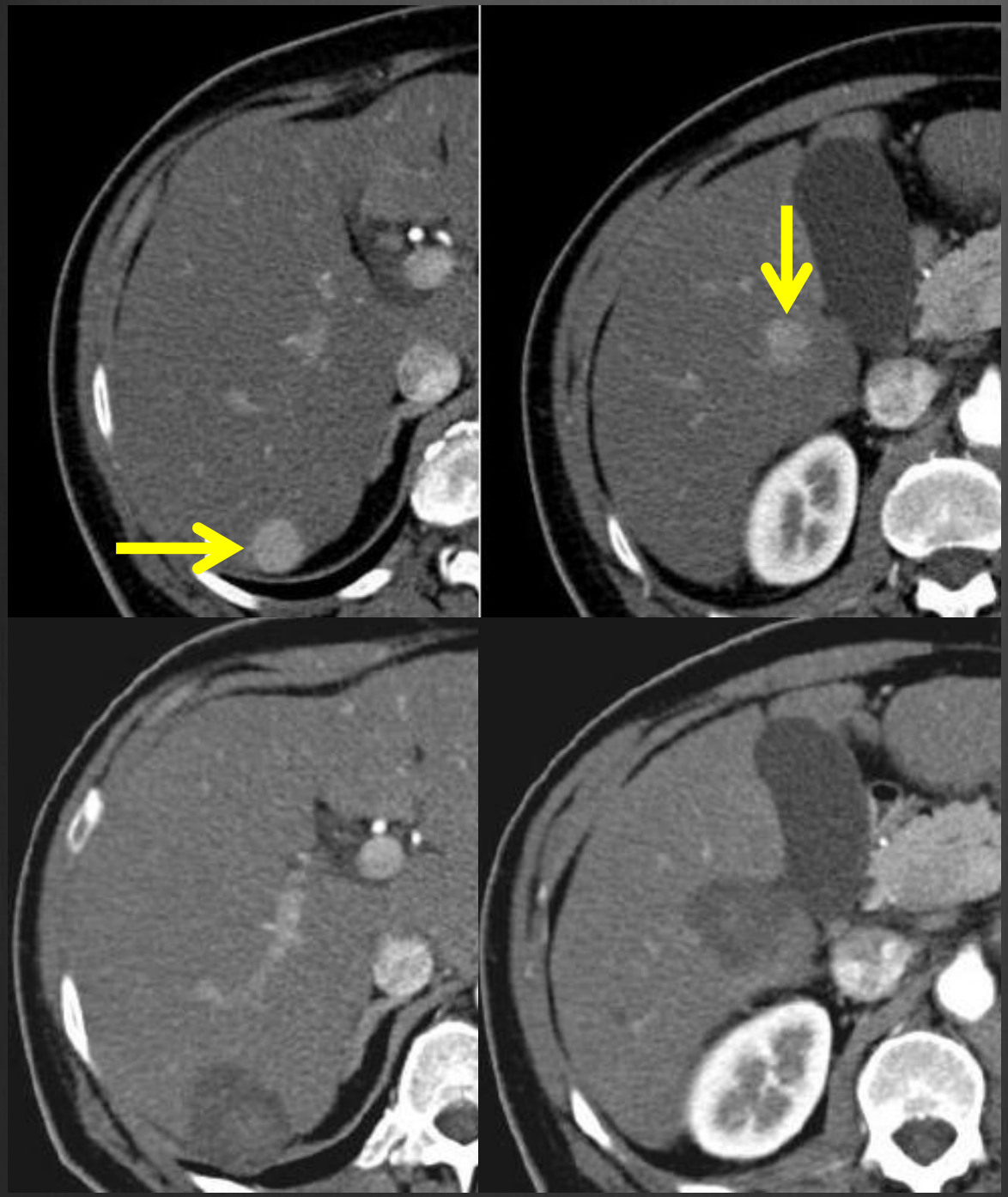
- < 5cm tek tümör veya < 3cm 3 adet tümör
- US veya BT kılavuzluğunda
- Genel anestezi eşliğinde
- Perkütan, Laparaskopik, Açık
- MWA>RFA
  - Daha hızlı
  - Daha geniş ablasyon zonu
  - Damar komşuluğunda daha iyi



12.00
13.5
50







67 y, E, non-sirotik,
KOAH, KAH, AFP 80

IRE- NANOKNIFE

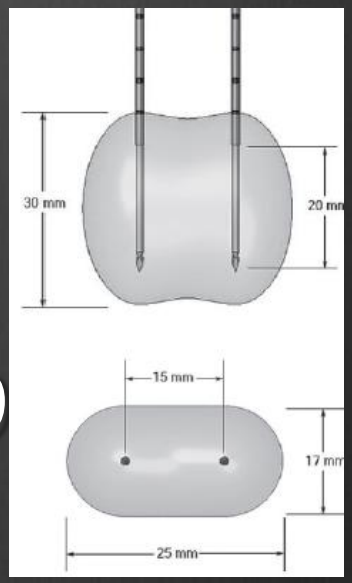
IRE

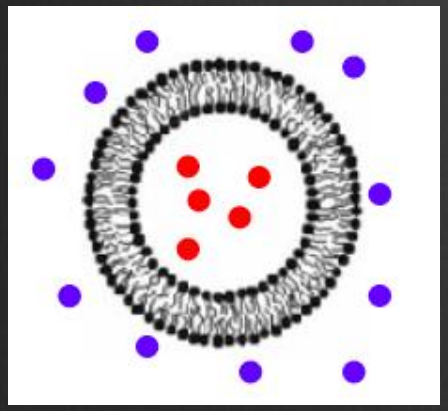
+

- Yeni, non-termal ablasyon yöntemi
- Hücrede hemen letal etki
- Damar komşuluğunda ablasyon
- Hızlı ablasyon
- Geniş ablasyon zonu yaratabilir

IRE

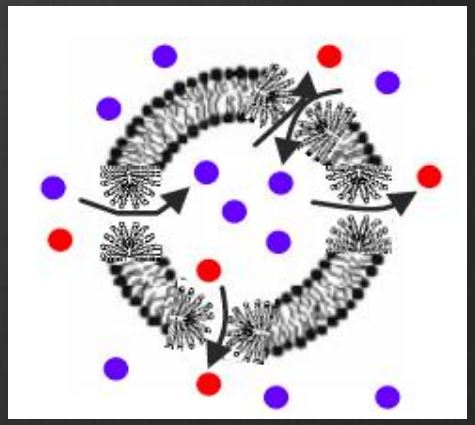
- Transmembran potansiyelini değiştirerek permeabiliteyi arttırır
- Nanopartikül geçişine izin verir (reversible)
- Yüksek voltaj akım ile hücre membran bütünlüğü kalıcı olarak bozulur (irreversible)

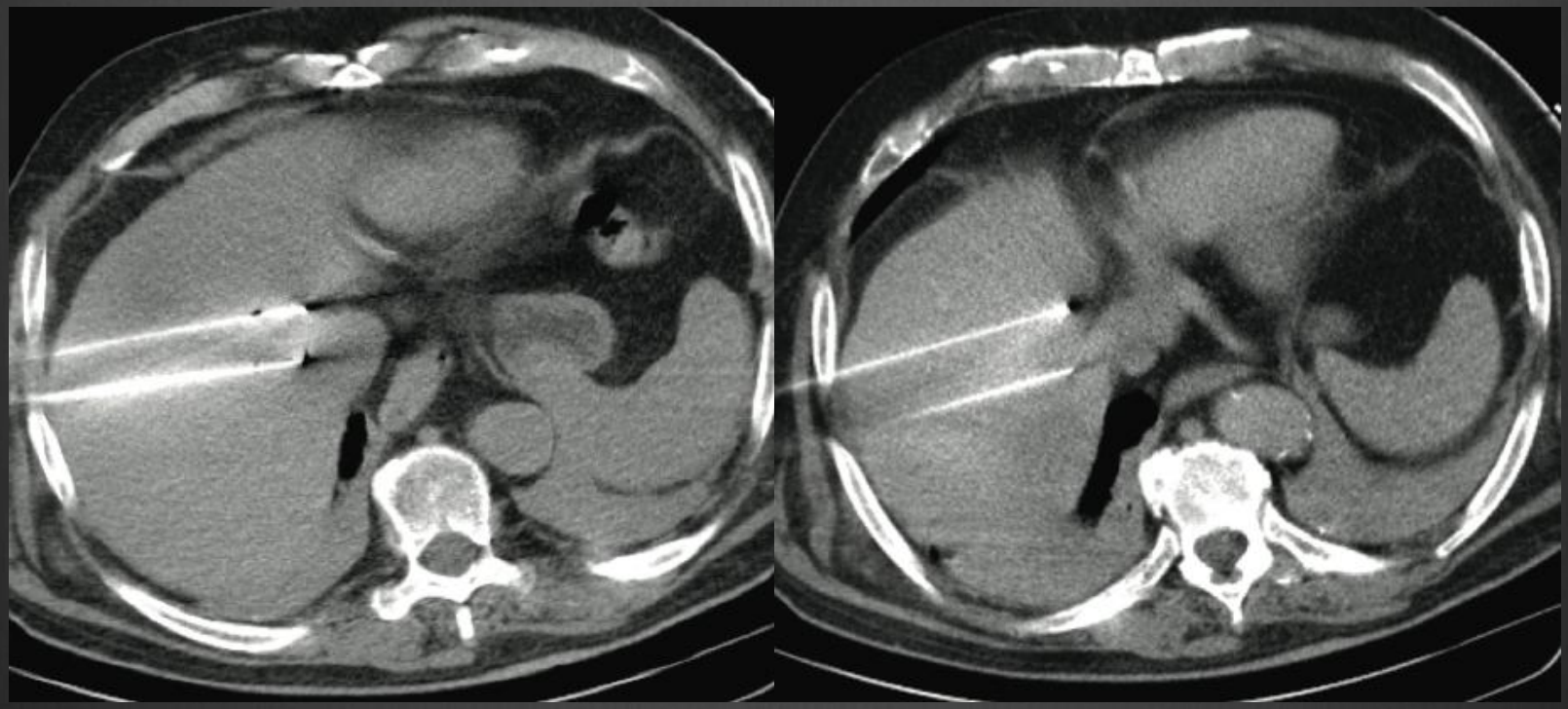




elektroporasyon

kısa puls, yüksek voltaj DC akımı





Santral yerleşimli tümörlerde, safra yolu ve vasküler yapıları korumada daha etkili

Komplikasyonlar

RFA-MWA-IRE

Komplikasyon	Risk %	Risk Faktörleri
Ölüm	**<1**	**KC yetm., kanama, abse**
KC yetmezliği	1-2	KC rezervi, ablasyon hacmi
kanama	2-4	Kanama Parametre boz.
abse	<5	Oddi yokluğunda 30-80%
interkostal sinir yaralanması	<1	Posterior Yüzeyel tümör
komşu organ yaralanması	1	Tümöre komşuluk
pnömotoraks	1-2	Geniş Ablasyon
tümör lizis sendromu	<5	Transplevral yaklaşım

TAKE

TAKE
Bilinenler

Non-küratif tedavi

- BCLC B (intermediate) ve BCLC C (advanced) evre hastalar tüm hastaların %50'sini (% 15 ve %35) oluşturuyor ve ortalama sağkalım 11-20 ay
- Ortalama sağkalımı % 12-50 arttırıyor
- Güvenlik profili yüksek, selektif veya süperselektif
- TAKE BCLC B grup hastalarda standart tedavi yöntemi
- Standart bir tedavi tekniğinde konsensüs yok

TAKE için ideal hasta

- Child A
- Tm < 5 cm, ünifokal
- Tek lob yerleşimli
- Hipervasküler
- Nodüler
- Tek arter besleyicisi olan

Bu özellikleri sağlayan hastalarda bile sağkalım çok farklı

BCLC B (intermediate) hasta

	Examples of Patients with Intermediate HCC			
	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Bilirubin (mg/dl)	0.9	1.6	2.6	1.9
Albumin (g/dl)	4.8	3.6	3.0	2.7
Ascites	No	Mild	Mild	Refractory
Hepatic encephalopathy	No	No	No	No
Child–Pugh class	A	A	B	B
Number of HCC tumors	2	4	1	4
Diameter of the 2 largest HCC	35–16 mm	60–45 mm	110 mm	19–18 mm
Potential treatment	Surgery versus combined TACE + ablation	TACE	TACE (?)	None
Potential for cure (estimated probability of total tumor necrosis)†	65%	20%	<5%	0%

Bolondi et al. Seminar liver dis. 2012; 32:348-59

Tümör yükü

Görüntüleme

- 3-4 fazlı BT
- Karaciğer spesik kontrastlı ajanlarla MR
- Diffüzyon MR

Ekstrahepatik yayılım

- Toraks BT, PET, Sintigrafi, Tüm vücut MR

- AFP
  - >400 metastaz ihtimali fazla
- PVT ?
- Safra yollarında dilatasyon ?
- Ekstrahepatik arteryal beslenme ?
- Geçirilmiş cerrahi ?

Komplikasyon

TAKE

- Minör
  - % 5-10
- Majör
  - % 5
    - <%1 ölüm
- Vasküler komplikasyon az
  - Hematom % 2
- Non-vasküler komplikasyon
  - PES %90
  - Myelosüpresyon % 44
  - KC yetmezliği
  - Enfeksiyoz komplikasyonlar

Etkinlik

TAKE-Llovet ve ark, 2002

SAĞKALIM (%)	1 yıl	2 yıl
Embolizasyon	75	50
TAKE	82	63
Medikal tedavi	63	27

Anrezektabl HCC, cTAKE

HCC-Metaanaliz

Takayashu 2007, Malagari 2012

Sağkalım	Tm Büyüklüğü		Child-Pugh	
	< 5cm	< 5cm, n>1	A	B
1 YIL	85-100	54-80	83-87	51-55
3 YIL	45-78	11-24	39-44	15-27
5 YIL	30-38	0-15	10-20	0-16

- debTAKE (Child A)
  - Tek tm, < 5cm sağkalım (1,3,5 yıl) % 100, 71, 47
  - Multinodüler tm, > 5cm sağkalım (1,3,5 yıl) % 84, 46, 0
- debTAKE (Child B)
  - Tek tm, < 5cm sağkalım (1,3,5 yıl) % 94, 59, 23
  - Multinodüler tm, > 5cm sağkalım (1,3,5 yıl) % 85, 20, 0

HCC-Metanaliz

Lencioni R, et al. Hepatology 2016

- 10108 hasta, 101 çalışma
- Objektif tümör cevabı % 52,5
- Ortalama TTP 3.1-13.5 ay
- Ortalama SK 19.4 ay
  - 1y %70.3
  - 3y %40.4
  - 5y % 32,4

Dekompansasyon için prediktörler

- BCLC evresinin fazla olması
- Tümör yükü
  - Büyük tümör, multifokal
- Başlangıçta düşük serum albumin seviyeleri
- Yüksek AFP
- TAKE sonrası AST değerinin x2.5 kat artmış olması
- TAKE sonrası artmış Bil, INR

STATE

Selection for Transarterial Chemoembolization Treatment

- Albumin, CRP
  - 7 kritere göre HCC değerlendirilir, bunun dışındaysa 12 puan çıkarılır
  - CRP>1 mg/dl ise 12 puan daha çıkarılır

- Toplam puan <18 ise TAKE sonrası mortalite %39, >18 ise %14

TAKE
Özet

- Erken ve orta evre anrezektabl HCC için ilk seçenek
- Tx için bridge tedavi
- Child A-B, ECOG 0-2
- 3-5 cm tm için ablasyon+TAKE (rekkürens riski fazla ise)

TARE- Y90

TARE

- 30 Gy KC toksisitesi %5, Tm cevabı %20
- 50 Gy Lethal doz
- 150-2000 Gy

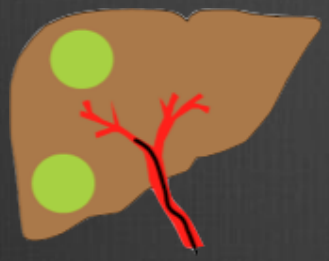
- Saf β radyasyon (937 keV), 64.2 saat yarılanma ömrü
- 2.5 mm ortalama penetrasyon (maksimum 10 mm)
- Doz AKC ve GIS şantına göre ayarlanıyor

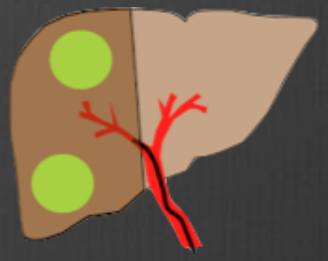
Tedavi planı

Tüm KC

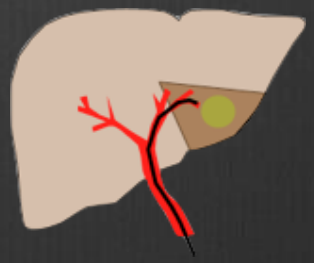
Bilobar

Lobar veya
Segmental

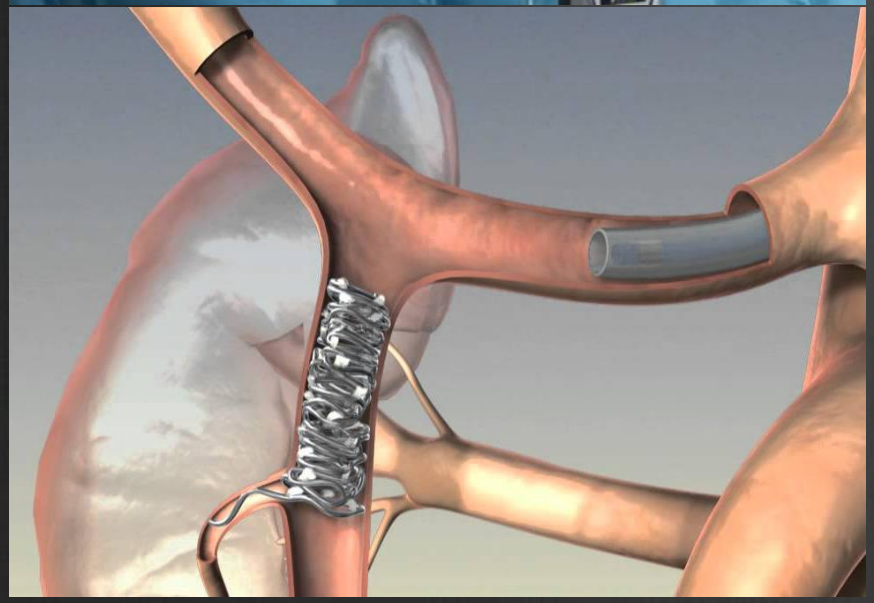


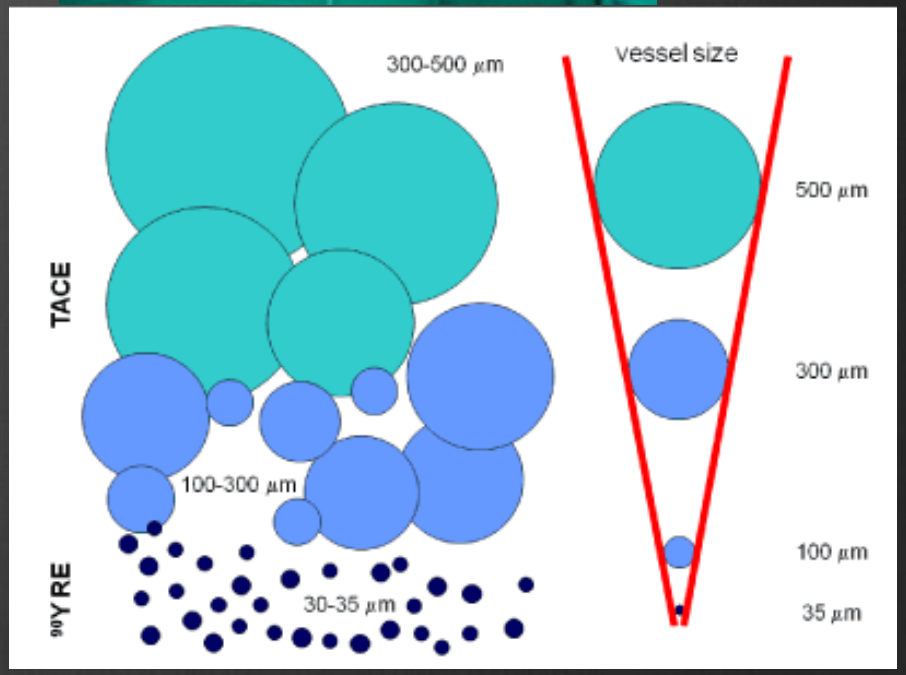


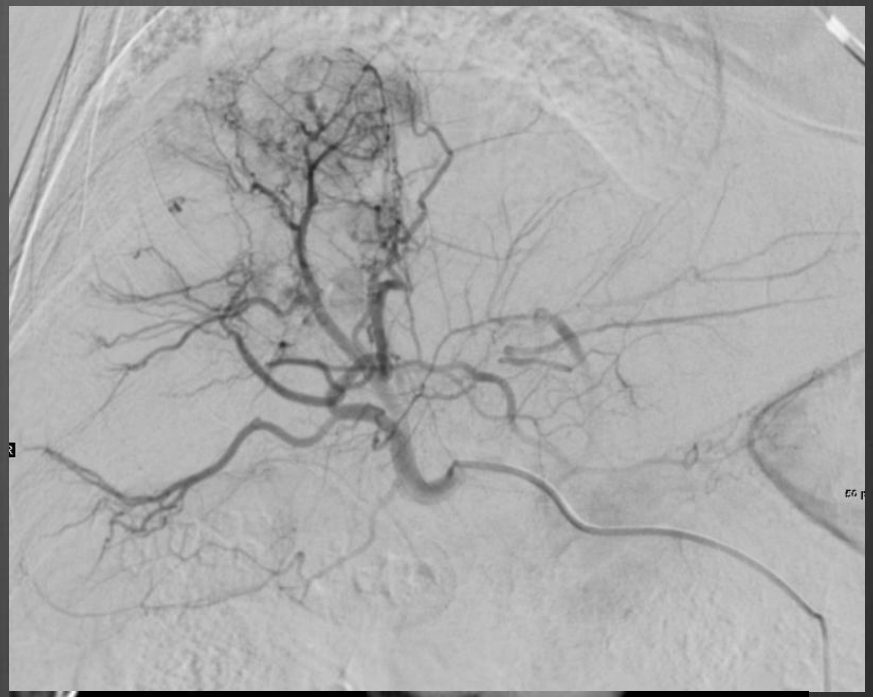
Subsegemental



A




vessel size
300-500 μm
500 μm
TACE
300 μm
100-300 μm
100 μm
^{90}Y RE
30-35 μm
35 μm



ÖNCESİ

SONRASI

TAKE vs TARE

TAKE

- Embolizasyon ve KT ilaç kontağı
- İskemik-hipoksik nekroz
  - Ağrı, post-emb sendrom
- Damar hasarı/oklüzyon daha fazla
- PVT çoğu zaman engel
- Güvenli-efektif (level 1 evidence)
- Çoğunlukla multipl seans
- Cevap zamanı uzun
- Sistemik yan etki/toksisite daha fazla
- Bil ve enzim yükselmesi daha sık

TARE

- Radyasyon
- Mikroembolizasyon- fokal tümör nekrozu
  - Halsizlik
- Damar oklüzyonu komplikasyon olmadığı sürece yok
- PVT engel değil
- Yaşlı hastada tercih edilebilir
- Güvenli-efektif (level 3 evidence)
- Çoğunlukla tek seans
- Cevap zamanı kısa, Progresyon zamanı uzun
- CP A T3 ve BCLC C grubu hastalarda TAKE'ye üstün

TARE
Etkinlik

- Erken evre (Child A, BCLC B) hastalarda sonuçlar daha iyi
- PVT durumunda tek endovasküler seçenek
- Yan etkileri daha tolere edilebilir, yaşlı hastada tercih edilebilir
- Embolizasyon olmadığı için fonksiyonel KC hacmini koruyor
- RILF (Radiation Induced Liver Disease)
  - Child skorunun3 ay içinde 2 puan kötüleşmesi
  - % 2-20
  - Progresif KC yetmezliği

Sorular?

Rekkürens

HCC

Kümülatif 5 yıllık rekkürens %70

- Hastaların %40'ı yine küratif amaçla tedavi edilebiliyor
- Marjinal, nodüler, rekkürens
  - Küratif amaçlı tedavi mümkün
- Diffüz rekkürens, İntrahepatik metastaz
  - Prognoz kötü
  - Siroz, HCV, Artmış transaminazlar
- Vasküler invazyon (en belirgin faktör)
  - Mikroinvasyon, makroinvazyon, mikrosatelit
- Tümör differansiyasyonu (histolojik grade)
- Tümör sayısı
- AFP >400 ve >1000
- Moleküler belirteçler

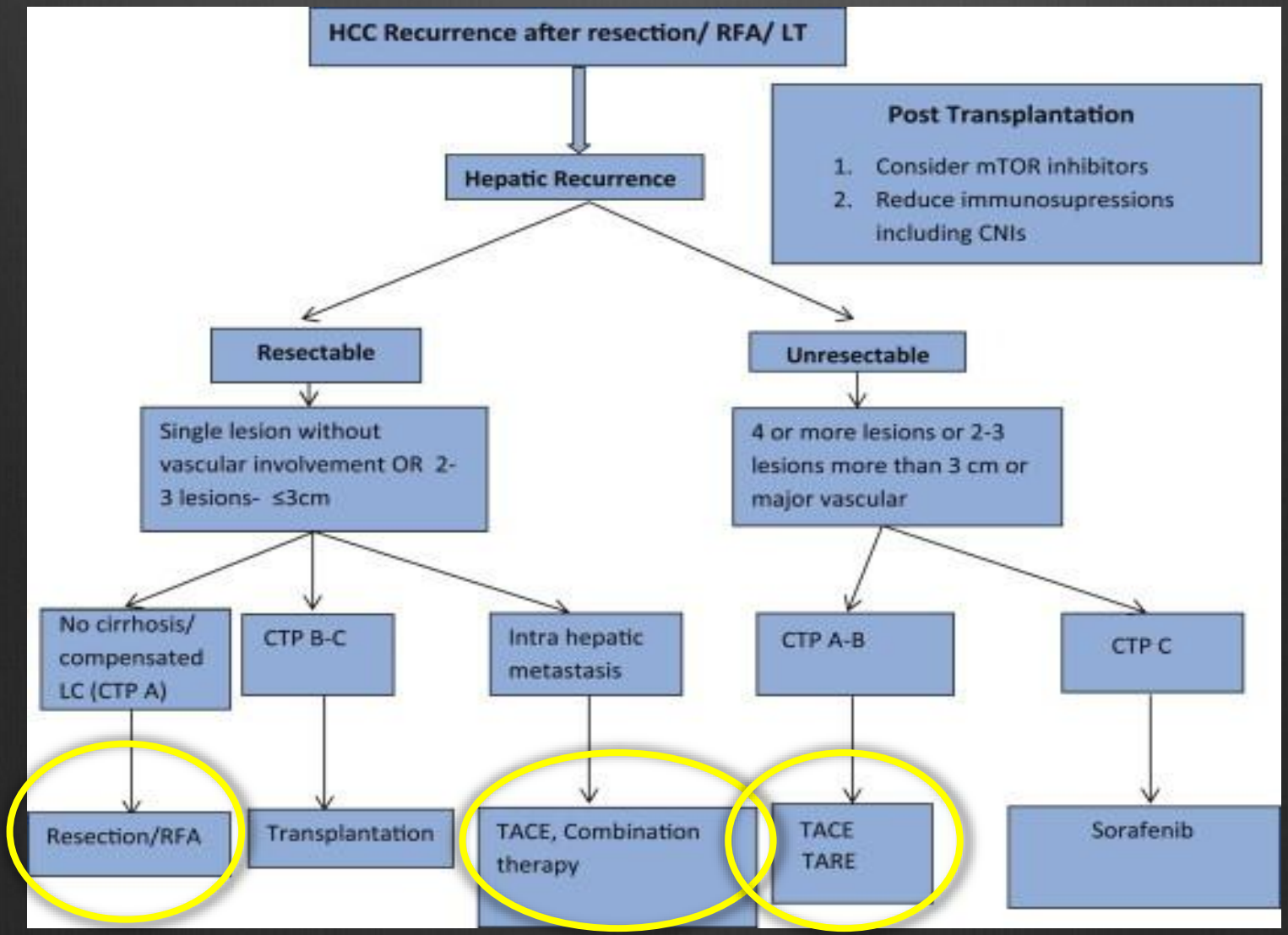
Rekkürens

Tedavi seçenekleri

- Re-hepatektomi
  - KC rezervi
  - RFA 1-3-5 yıllık SK'da benzer sonuçlar, daha az morbidite
- Tx
  - Çelişen sonuçlar mevcut
  - Merkezler arasında farklı
- TAKE
  - Anrezektabl veya multinodüler ,KC rezervi yeterli hasta
  - Küratif değil, SK'ı arttırıyor
- TAKE+RFA
  - Milan dışı hastalarda bile prognozu iyileştirdi
  - Downstaging için yapılmaya çalışılmalı
- TARE
  - ??

Rekkürens

Tedavi algoritma



Kombinasyon Tedavileri

- Daha fazla tedavi seçeneği oluşunca ve bunların kombine edilmesinin avantajlı olduğunun görülmesi üzerine kombine tedaviler oluştu
  - Çalışmalar henüz sonuçlanmadı

Rezeksiyon +TAKE/TARE

- Multifokal hastalık Rezeksiyon için genellikle kontrendikasyon
- Multikokal HCC'si olan, Milan dışı seçilmiş hasta gurubunda ,vasküler invazyon yok, HCV'ye bağlı siroz yok ise rezeksiyon ablasyon ya da endovasküler tedavilerle kombine edilebilir
- Neo-adjuvant TAKE kullanımının yararı yok, neo-adjuvant TARE araştırılıyor
- Rüptüre HCC olgularında (%5-15) TAKE öncelikli ve hayat kurtarıcı, sonrasında peritoenal karsinomatöz yoksa is (laparaskopi) Rezeksiyon düşünülebilir

Rezeksiyon vs RFA

- > 3cm HCC'de Rezeksiyon, uzun dönem hastalıksız ve toplam SK için (3 ve 5 yıl) daha iyi
  - Komplikasyon oranları yüksek
  - Hastane yatış süreleri uzun
  - Maliyet daha fazla
- <3 cm sonuçlar benzer (Huang J ve ark, Ann Surg, 2010)
  - Rekkürens ve SK sonuçları farklı (hasta seçim kriterleri, uygulayıcı deneyimi)
- Sirotik hastada, < 3cm veya <3 nodül olması durumunda hastanın genel durumu ve tümör biyolojisine göre karar verilmeli

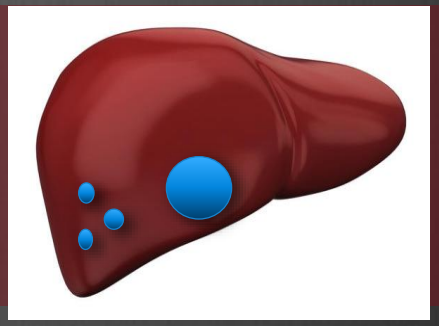
TX ve LRT

- Tx bekleme listesinin uzun olduğu yerlerde, tümör progresyonunu önlemek için 6 aydan fazla bekleme listesinde kalacağı düşünülen hastalara sıklıkla LRT uygulanması öneriliyor
- Pre-Tx LRT'nin post-Tx sonuçlara etkisi tartışmalı
  - Yao ve ark. Hepatology, 2001, post-Tx SK'ın daha iyi olduğunu belirtmiş
- Pre-Tx LRT'ye iyi cevap veren hastaların tümör ilgili prognozu daha iyi
- Bazı Tx merkezleri pre-Tx RFA'yı tümör yayılımı olasılığı nedeniyle tercih etmiyor

TX ve LRT

- Milan dışı hastalarda downstaging (Majno ve ark, 1997)
  - TAKE cevabı iyi olanlarda post-Tx SK daha iyi
- UNOS ve UCSF grupları kriter belirledi
  - 1 tm 5-8 cm
  - 2-3 tm < 5 cm, Total tm çapı < 8 cm
  - 4-5 tm < 3 cm, Total tm çapı < 8 cm
  - Vasküler invazyon yok
- Hastalar Milan içine downstage olduktan sonra 3 ay boyunca radyolojik stabilite ile değerlendiriliyor (tm biolojisi açısından)
- **5 yıllık SK %80 (Kaskoush ve ark, Clin Transplant, 2014)**

RF + TAKE



- TAKE +RFA sağkalımı arttırıyor
- 1,2,3 yıllık sağkalımı arttırıyor, lokal rekkürensi azaltıyor
- Büyük HCC'de sağkalımı arttırıyor

Marelli L, Cancer Treatment Review 2006, Wang W, Liver International 2010

- < 3 cm tm için kombine tedavi anlamlı değil
- **3-5 cm için toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım daha iyi**
- > 5 cm için veriler az ve yeterli değil

Sorafenib + TACE

- SPACE (Sorafenib + TACE vs Sorafenib)
  - Fark yok
  - Subgrup analizinde uzun süreli tedavide avantaj
  - İleri evrede veya PVT varlığında avantaj

TAKE + EBRT (Eksternal Beam Radyoterapi)

- Lokal tümör rekkürensi daha az, toplam sağkalım daha uzun
- PVT varlığında daha etikli
- Hepatotoksisite daha fazla

Tedavi önerileri-1

- Non-sirotik, <5m, <3 adet, ECOG 0-1, venöz invazyon yok, Child A (bil düşük, PHT yok): rezeksiyon
  - Rekkürens fazla (çoğunlukla de novo, 2 yıl içinde)
    - Tm biyolojisi, vasküler invazyon, metastaz
    - Bu hastaların çok azı Tx için uygun
  - TAKE'nin yeri yok, interferon?

Tedavi önerileri-2

- Rezeksiyon olamayacak hastalarda TX
  - HCC'si bilinmeyen ya da post-Tx spesimende HCC çıkanlar, HCC'si bilinen hastalara kıyasla daha az rekkürens gösteriyor
- Bridging LRT (RFA, TAKE, TARE)
  - Bekleme listesinde kalmalarını sağlıyor
  - Patolojik küratif cevap halinde rekkürens daha az
- Downstaging
  - Milan dışı hastaları downstage etmek için
  - Tx adayı olmayanları Tx'a uygun hale getirmek

Tedavi önerileri-3

- Rezeksiyona uygun < 2cm hastalarda ablasyon/cerrahi ile benzer sonuçlara sahip
  - Daha az morbidite ve mortalite
- MWA vs RFA
  - Heat-sink, vasküler yakınlık, süre, ablasyon zonu, kömürleşme
  - <3cm, ünifokal, komorbidite nedeniyle rezeksiyona uygun olmayan hastalarda ya da bridging için

Tedavi önerileri-4

- BCLC B hastalar (Child A-B, ECOG 0, multinodüler, vasküler invazyon ve metastaz yok) için ve pre-Tx en sık kullanılan ve standart tedavi TAKE
- Multifokal veya büyük ünifokal, vasküler invazyonu olmayan, karaciğer fonksiyonları korunmuş, anrezektabl hastalarda ilk seçenek
- TAKE'ye cevap SK için bağımsız belirleyici faktör
- Dekompasasyon ve ECOG skorunu arttırabilir, çoklu seans gerekir

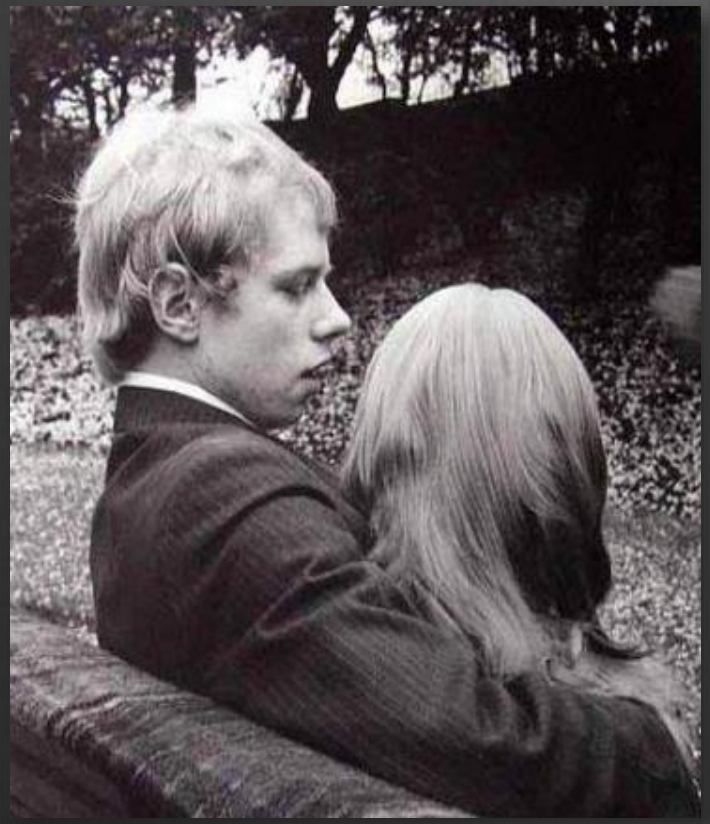
Tedavi önerileri-5

- TARE sonrası ortalama SK orta evre (9-16 ay), ileri evre (6-10 ay)
- TAKE'ye uygun olmayan BCLC B ve C hastalarda, PVT varlığında ve yaşlılarda
  - Formal öneri yok
  - PREMIERE çalışması devam ediyor
- TARE vs TAKE
  - Benzer tedavi cevabı
  - TARE'de progresyon zamanı daha uzun (13.3 vs 8.4 ay)
  - Downstaging için TARE daha iyi

Sonuç

- HCC kanserden ölümlerin en önemli nedenlerinden
- Pek çok tedavi seçeneği bulunmakla beraber, bu tedaviler her hastaya uygulanabilir değil
- Klinik sınıflamalar prognoz ve tedavi algoritması için yetersiz, randomize çalışma yapmak güç. Bu nedenle merkezler arasındaki tedaviler oldukça değişken

Temelde hastanın prognozunu belirleyen tümörün agresifliği, karaciğer fonksiyon durumu, hastanın klinik performansı ve yapılan tedavilere verilen radyolojik/patolojik cevap



Teşekkürler