



HEPATOSELÜLER KARSİNOMA'DA GİRİŞİMSSEL RADYOLOJİK TEDAVİLER

Doç Dr FİLİZ İSLİM
Bakırköy Dr Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Radyoloji Kliniği-Girişimsel Radyoloji Bölümü

Öğrenim hedefleri

- **HSK'da** son durum
- Evreleme, evrelemenin klinik önemi ve evrelere göre tedavi planı seçimi
- Tedavi planında Girişimsel Radyolojik tedaviler

HSK

- Giderek artan sıklıkta görülmekte (en sık görülen 6. kanser, en ölümcül 3. kanser)
- HSK prezente olduğunda pek çok hasta potansiyel küratif sınırların ötesinde
- Görüntüleme ve tedavi iyileşmeler ve tarama protokolleri nedeni ile daha erken yakalanabilmekte
- Bu hasta grubunda iki majör problem: **siroz** ve **tümör**

HSK

- Rezeksiyon ve Transplantasyon ilk seçenek
- ~%15-20 cerrahi
 - yetersiz hepatik rezerv
 - çok sayıda lezyon
 - rezektabl olmayan lokalizasyon, boyut
 - eşlik eden hastalıklar
 - Organ bağıışı problemi
- Lokorejyonel tedaviler
 - Cerrahiye alternatif ya da kombine
 - TAKE halen rezeksiyon şansı olmayan hasta grubunda ise standart tedavi

HSK Evrelendirme

- Lezyon karakteri (tümör yükü)
- Child-Pugh Sınıflaması (Kc rezervi)
- ECOG Performans Skoru (genel durum)



Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)

Prognozu farklı alt grupları belirlemekte
Tedavi seçeneklerini sınıflamakta

Child-Pugh Skoru

<u>Kimyasal/Biyokimyasal</u>	<u>Skor</u>	<u>Skor</u>	<u>Skor</u>
	1	2	3
Ensefalopati	yok	Grade 1-2	Grade 3-4
Assit	yok	az	orta
Albumin (g/dl)	> 3.5	2.8-3.5	< 2.8
INR	<1,7	1,7-2,2	>2,2
Bilirubin (mg/dl)	<2	2-3	<3

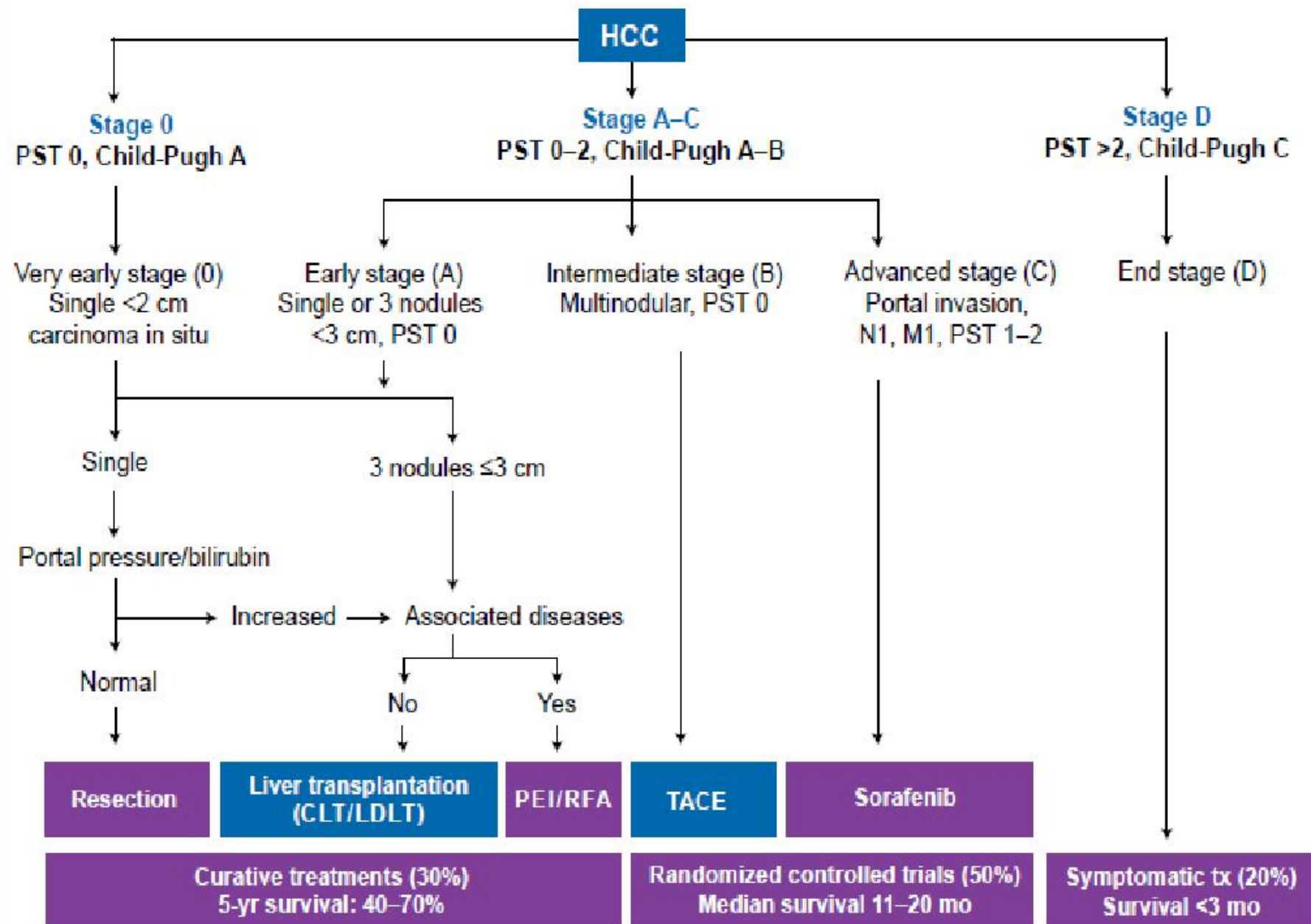
A: 5-6

B: 7-9

C:10-15

ECOG Performans Skoru

SKOR	KARAKTER
0	Aktiftir
1	Zor fiziksel aktivite kısıtlıdır
2	Semptomatik, ancak günlük aktivitelerini yapabilir
3	Günün yarısından çoğu yataktadır ve günlük aktiviteleri kısıtlıdır
4	Yatağa bağımlıdır



Çok Erken Evre HSK (BCLC stage 0)

- < 2 cm tek lezyon
- Satelit lezyon yok
- Makrovasküler invazyon yok
- ECOG: 0
- Child–Pugh: A
- **Tedavi; Rezeksiyon
Tx (Transplantasyon)
RF ablasyon/PEİ**
- 5 yıllık hayatta kalım % 70–90

Erken Evre HSK (BCLC stage A)

- ≤ 3 cm tek veya 3 lezyon
- Makrovasküler invazyon yok
- ECOG 0-2
- Child-Pugh A veya B
- **Tedavi; Rezeksiyon**
Tx (Transplantasyon)
RF ablasyon/PEİ
- Tedavi sonrası 5 yıllık hayatta kalım %50–70

Orta Evre HSK (BCLC stage B)

- Multinodüler
- Makrovasküler invazyon yok
- Child–Pugh A veya B
- ECOG 0-2
- **Tedavi; TAKE**
 - TAKE ye en iyi cevap verenlerde 36-45 ay
 - Assit varlığı en kötü prognostik faktör

İleri Evre HSK (BCLC stage C)

- Makrovasküler invazyon var (Portal veya Segmental)
- Child–Pugh A veya B
- ECOG 1-2
- N1 ve/veya M1
- **Tedavi; Sorafenib (trozin kinaz inhibitör)
Radyoembolizasyon?**
- Tadavisiz median survey 6 ay veya yıllık %25
- Sorafenib ile overall median survey 10.7 ay

*Hepatology 1999;29:62–67
Hepatology 2010;51:1274–1283
Hepatology 2008;48:1312–1327*

Terminal Evre (BCLC stage D)

- Child–Pugh C
- ECOG 3-4
- **Tedavi; Destek tedavisi**
- Median survey 3–4 ay veya yıllık %11

*Hepatology 2010;51:1274–1283
Semin Liver Dis 1999;19:329–338*

Girişimsel Radyoloji-Tedavi Seçenekleri

➤ Perkütan ablasyon yöntemleri

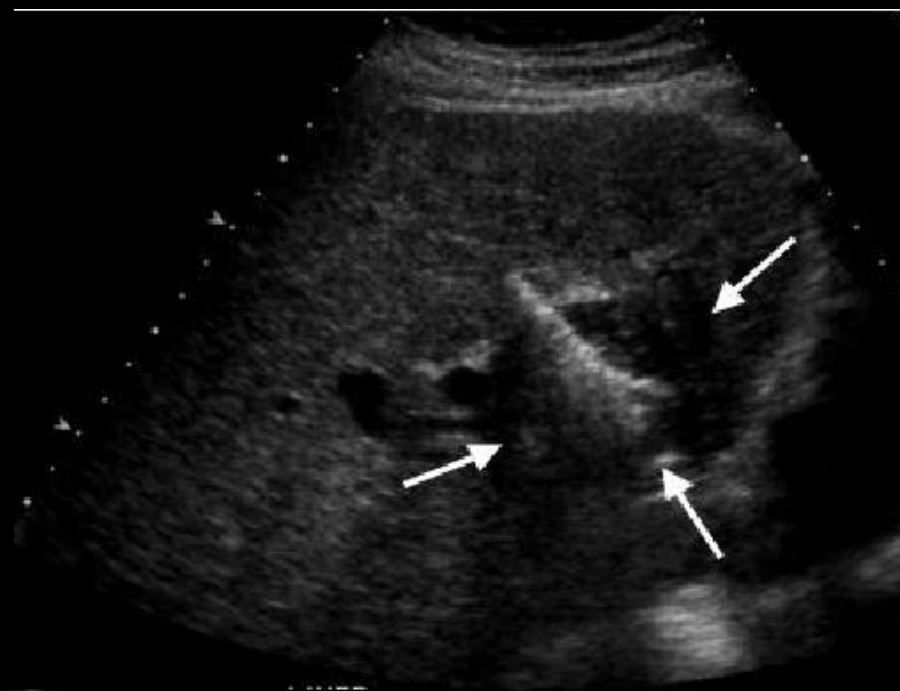
- Perkütan etanol enjeksiyonu (PEİ)
- Radyofrekans Ablasyon (RFA)
- Mikrodalga Ablasyon (MWA)
- Kriyoablasyon
- Geri dönüşümsüz elektroporasyon (IRE)
- Yüksek yoğunluklu fokus ultrasonografi (HIFU)

➤ Endovasküler (Transarteriel) yöntemler

- Transarterial Embolizasyon (TAE)
- Transarterial Kemoembolizasyon (TACE)
- Transarterial Radyoembolizasyon (TARE)
- Transarteriel Kemoinfüzyon

Perkütan Etanol İnjesiyonu (PEI)

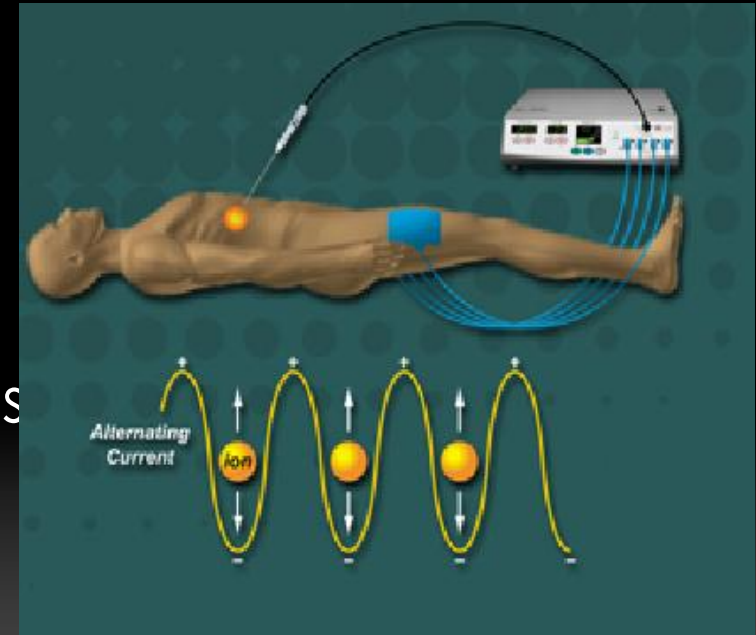
- Koagulasyon nekrozuna yol açar
 - Hücresel dehidratasyon
 - Protein denatürasyonu
 - Küçük tümör damarlarında kimyasal tıkanma
- İyi bilinen bir teknik
 - 4-6 işlem /US kılavuzluğu
 - Etanol kolayca tm. İçine yayılır
 - Septaları ve kapsülü geçemez
- Endikasyon
 - Küçük nodüler HCC



Radyofrekans Ablasyon (RFA)

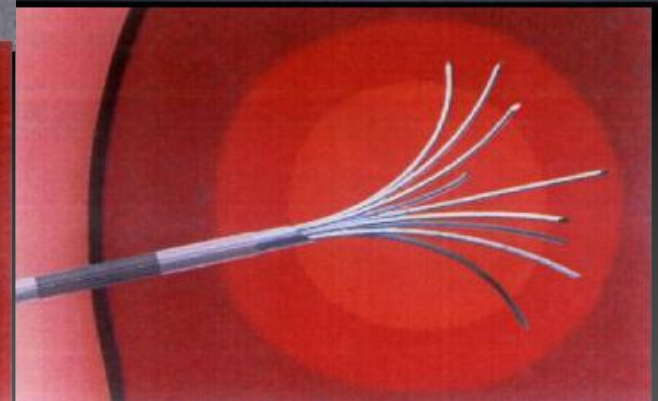
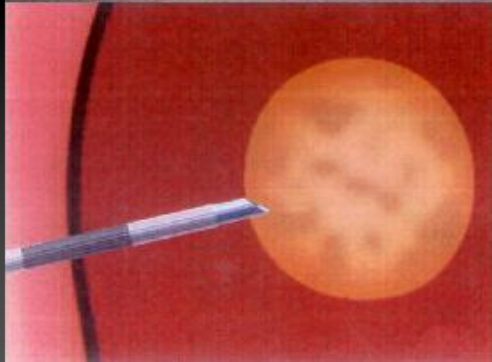
- Radyofrekans elektromanyetik spektrumun bir bölümüdür
- Padlerle oluşturulan elektriksel devre
- Jeneratörden gönderilen alternatif akım iyonik ajitasyona, ısı oluşumuna ve koagülasyon nekrozuna yol açar
- Komplet ablasyon -%90-95 (<3cm)
3-5 cm %70
- 5 yıllık sağ kalım (%40-70)

Lencioni R, Radiology 2012



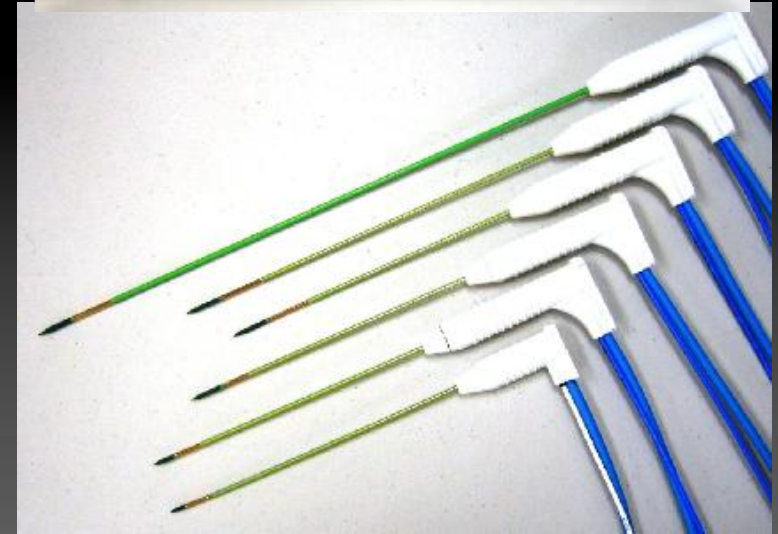
- 14-17.5 G elektrod lezyona yerleştirilir
 - Perkütan
 - Laparoskopik
 - Laparotomi

Cool-tipTM RF
Radio Frequency Ablation System



Mikrodalga (MW) Ablasyon

- Elektromanyetik spektrumda RF'in üstünde yer alır
 - > daha yüksek frekans
 - > daha yüksek enerji
 - > 900 kHz'den büyük frekans
- MW ile daha uzak moleküller uyarılır
 - > RF'e göre



RFA-MWA

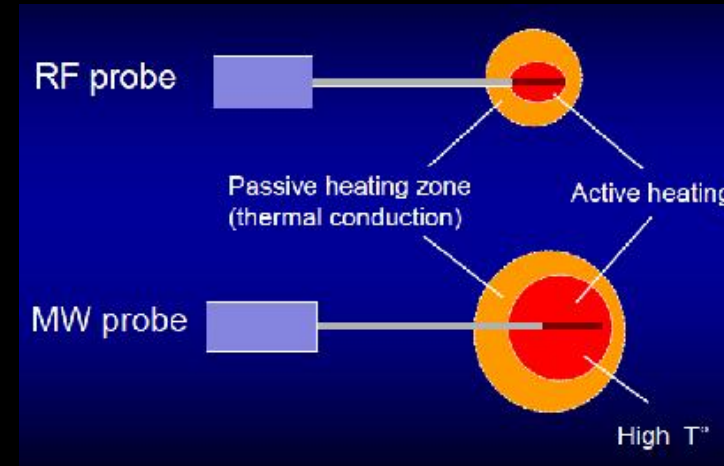
Seçilmiş hasta grubunda küratif tedavi

- < 5cm tek tümör veya < 3cm 3 adet tümör

Avantajları

- Cerrahiye uygun olmayan hastalarda
- Düşük mortalite, morbidite ve maliyet
- Çevre parankimde hasar oluşturmaması
- Hepatik rezervin korunması
- Ciddi komplikasyonlarla karşılaşılmaması
- Tekrarlanabilir olması nedeni ile rezidü / rekürrens tedavisinde kullanılabilmesi

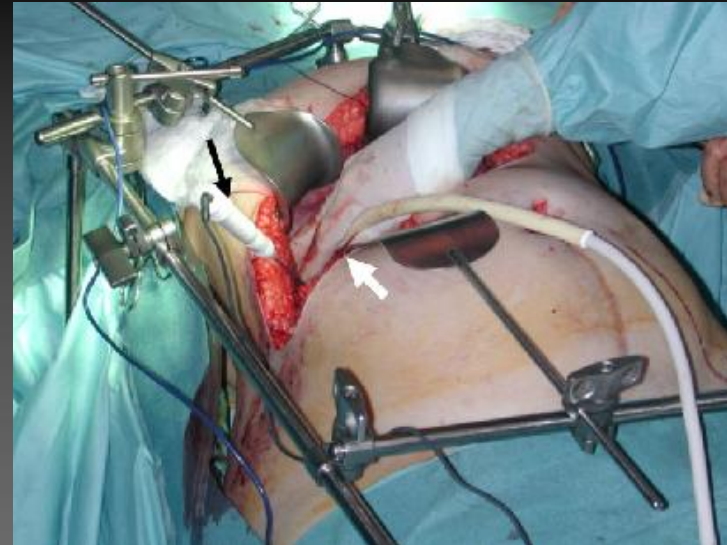
RFA-MWA



- US veya BT kılavuzluğunda
- Derin sedasyon eşliğinde veya genel anestezi ile uygulanabilir
- MWA>RFA
 - Daha hızlı
 - Daha geniş ablasyon zonu
 - Damar komşuluğunda daha iyi (heat sink)

İntraoperatif RFA

- Lezyonun lokalizasyonu nedeniyle
 - rezeksiyon mümkün değilse
 - perkütan RFA olanaklı değilse veya etkin olmayacaksa
- Hastada intraoperatif RFA ile birlikte lobektomi yapılacaksa
- Laparaskopik yolla

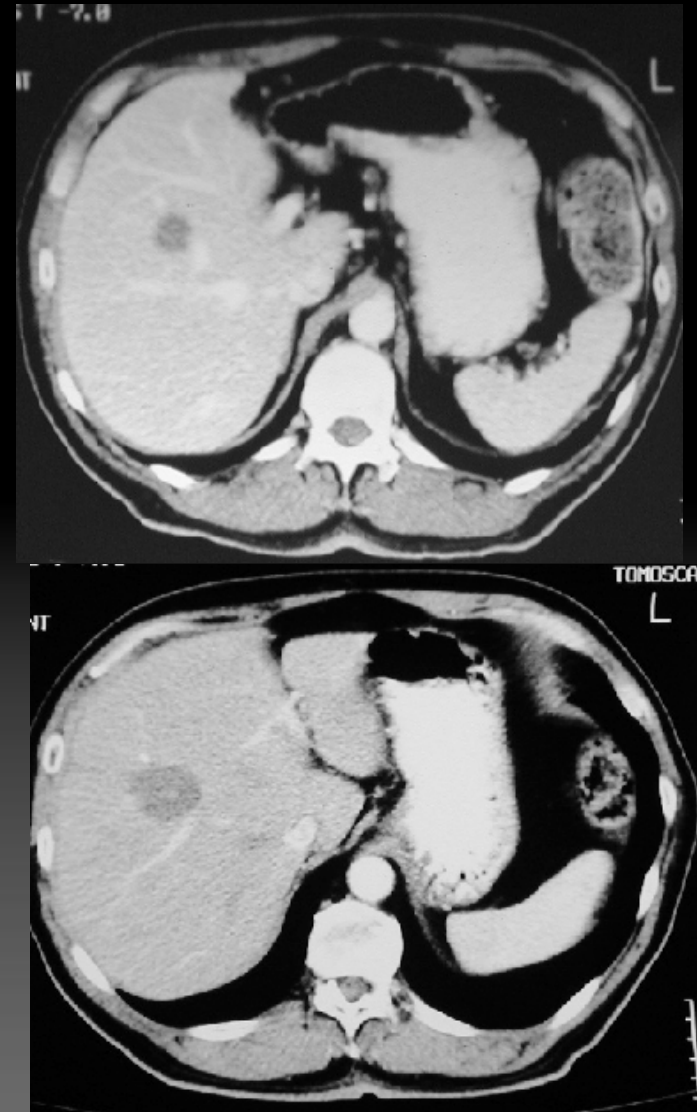


RFA-MWA

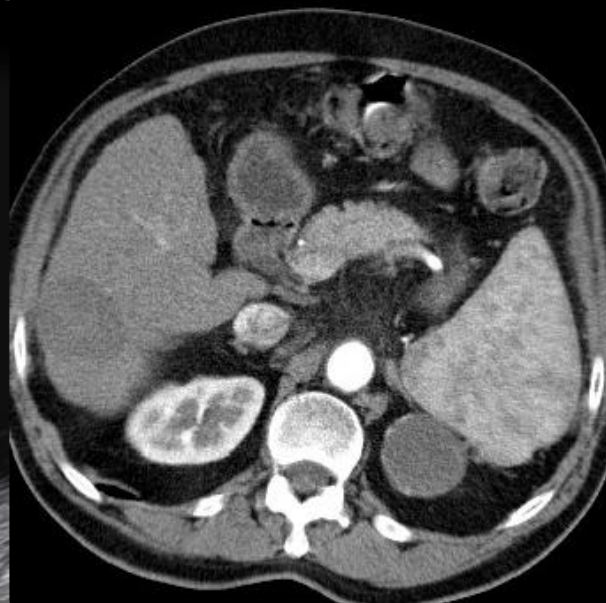
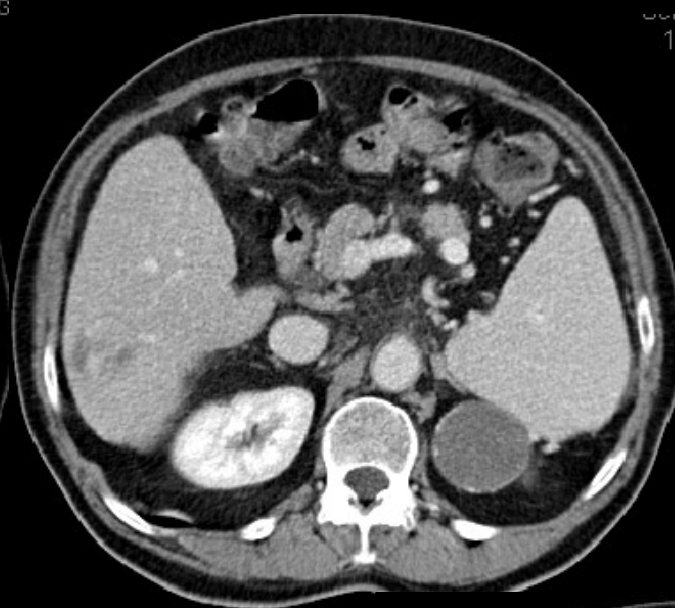
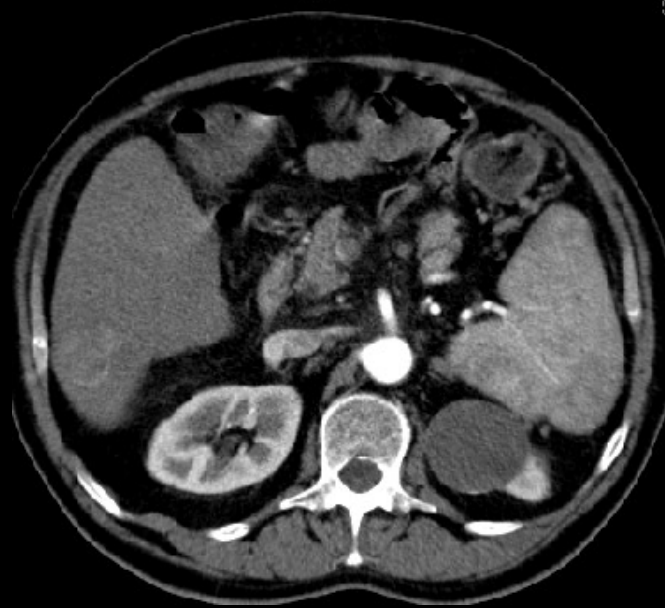
HSK lokal kontrolu için
en önemli faktör

- Lezyon etrafında en az 5mm'lik bir zon yakılmalıdır

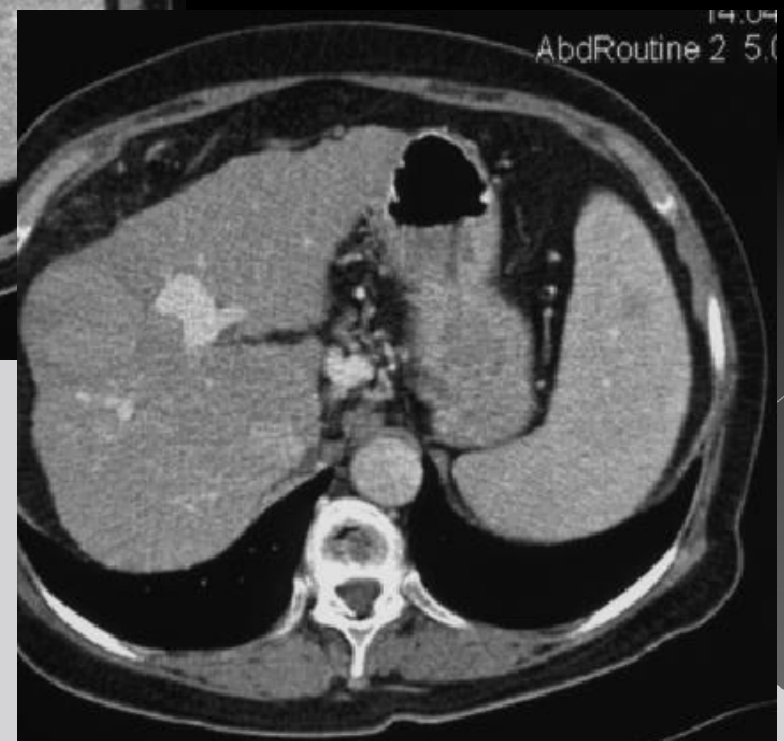
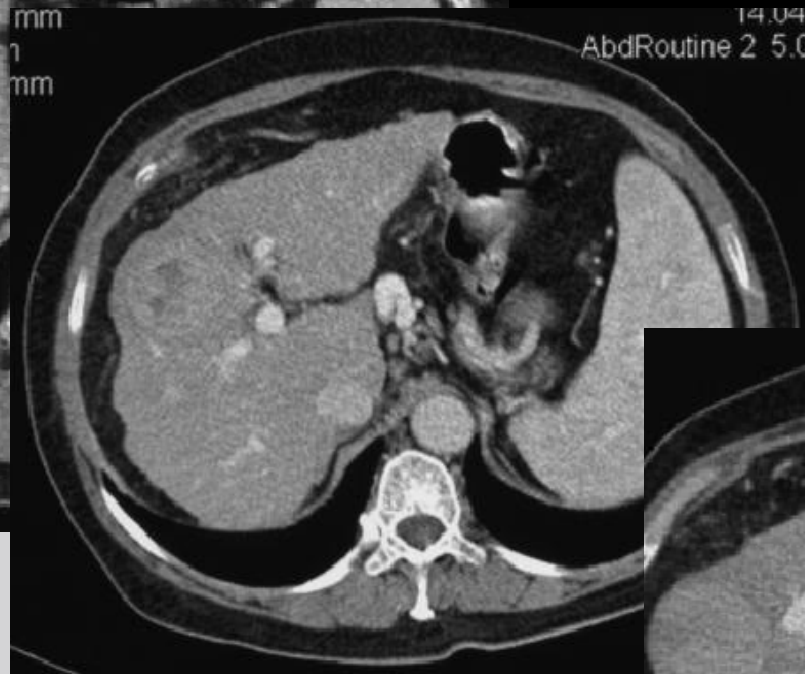
Nakazawa T. et al AJR 2005



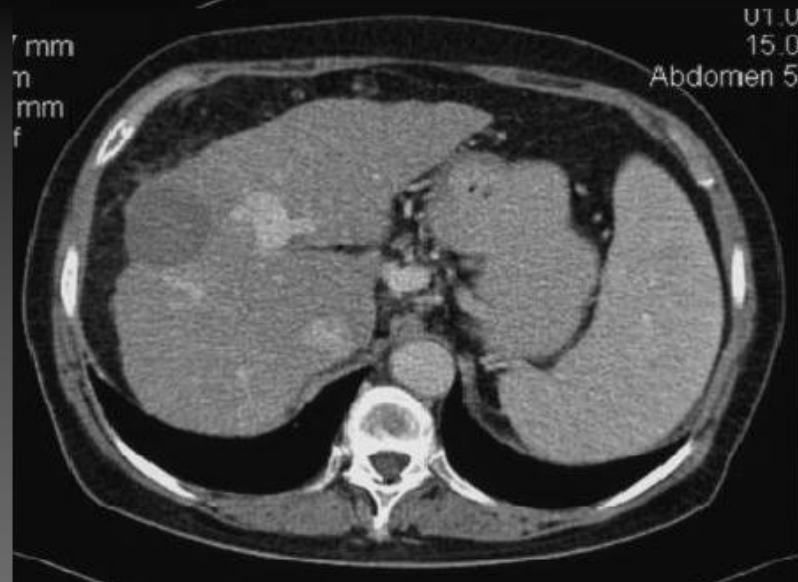
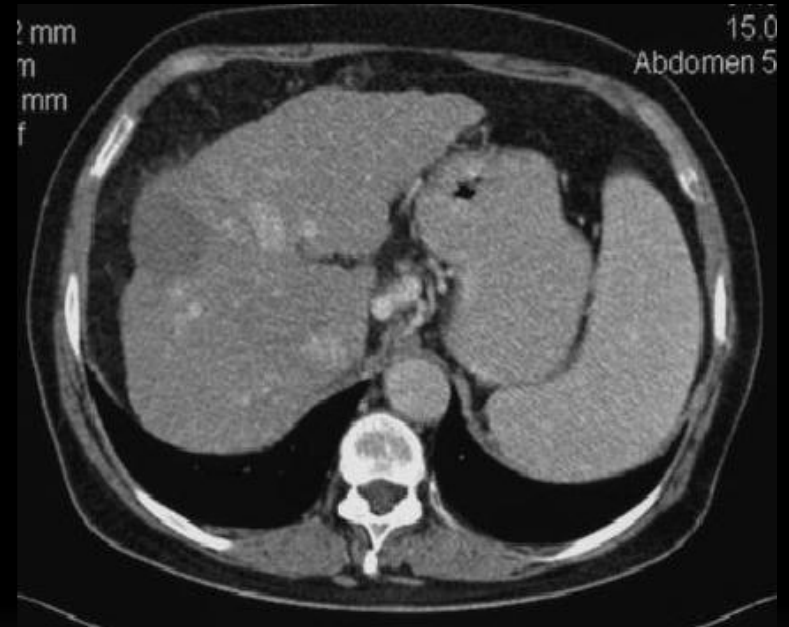
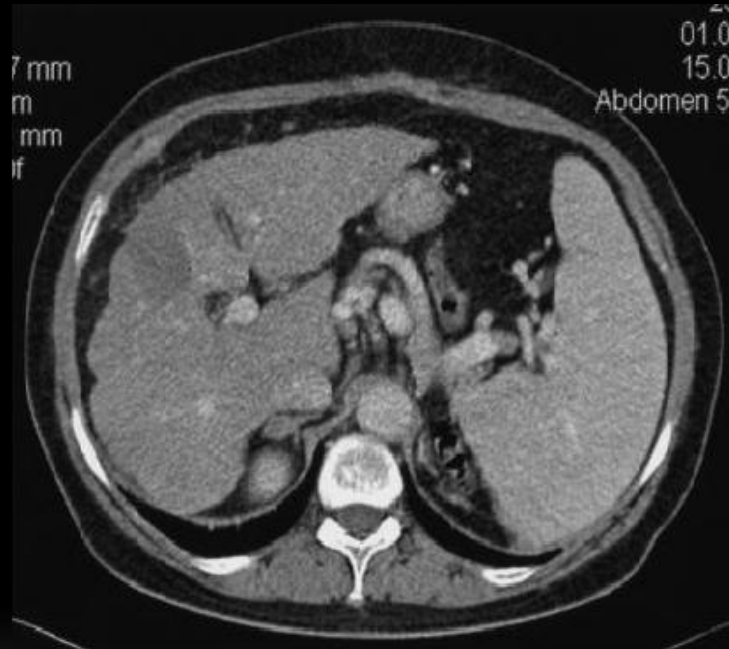
HSK-RFA



RF Öncesi-HCC

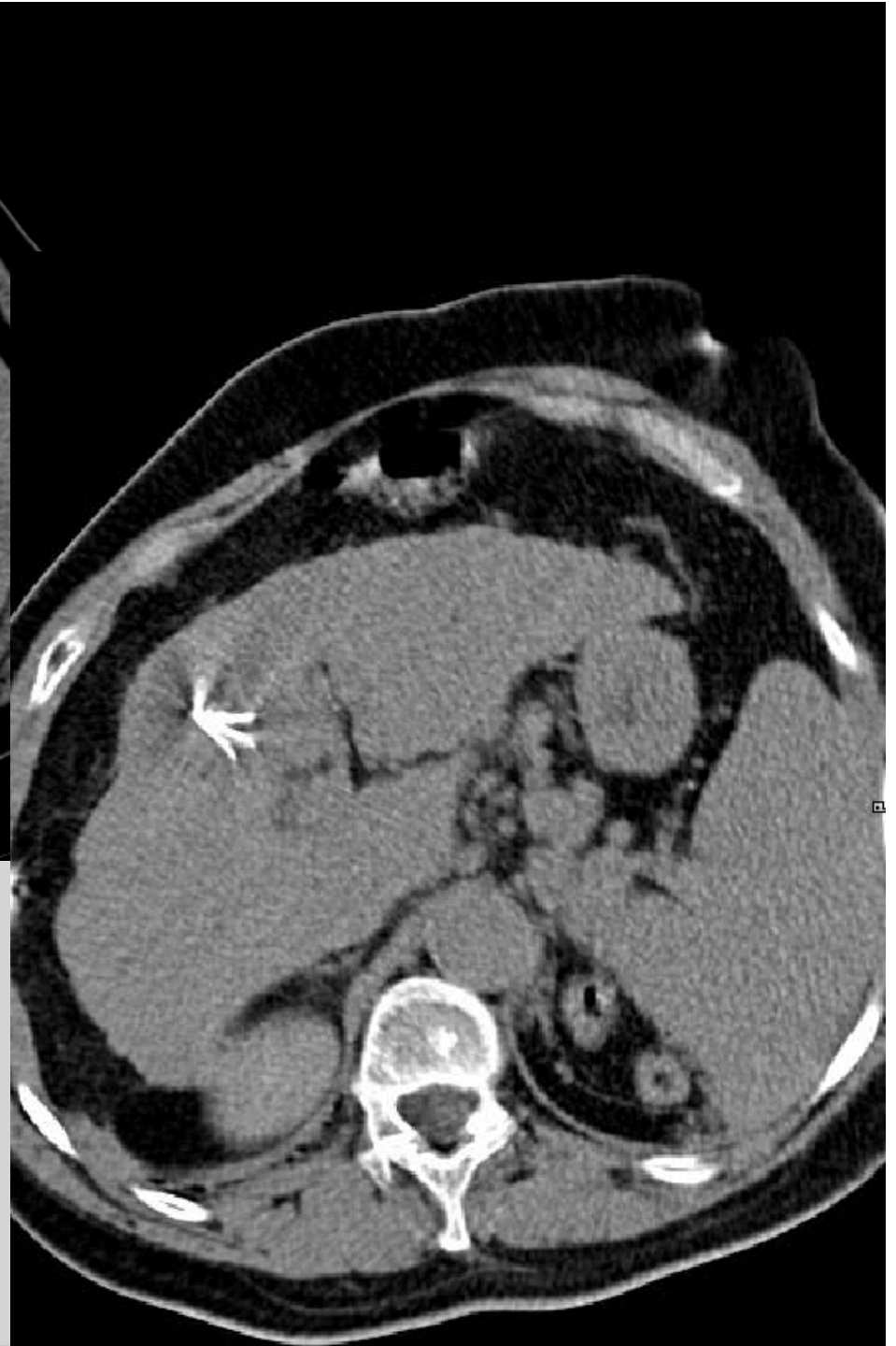
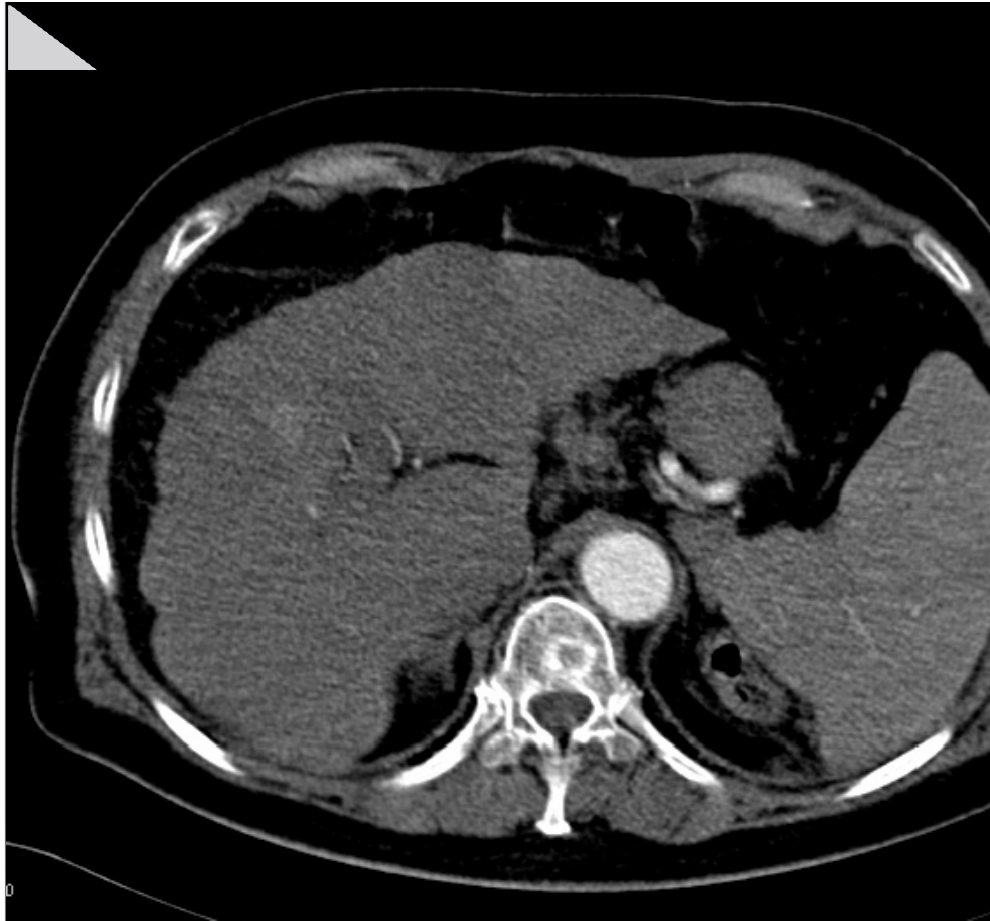


RF sonrası 6. ay



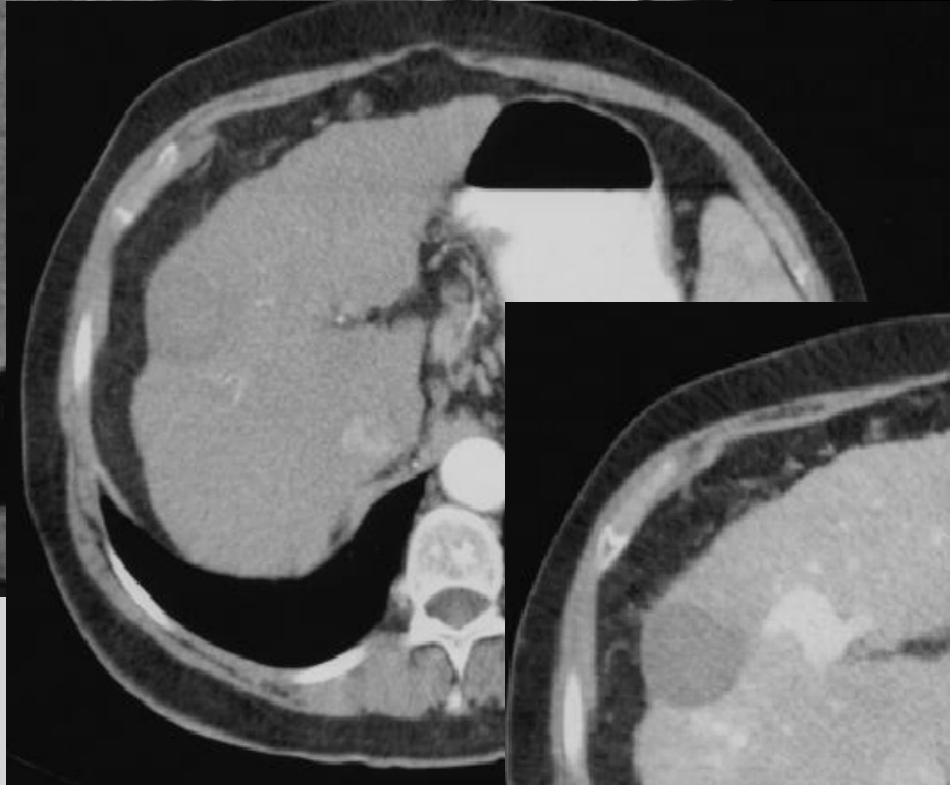
RF sonrası 9. ay





AbdRoutine 15.0

RF sonrası 12. ay

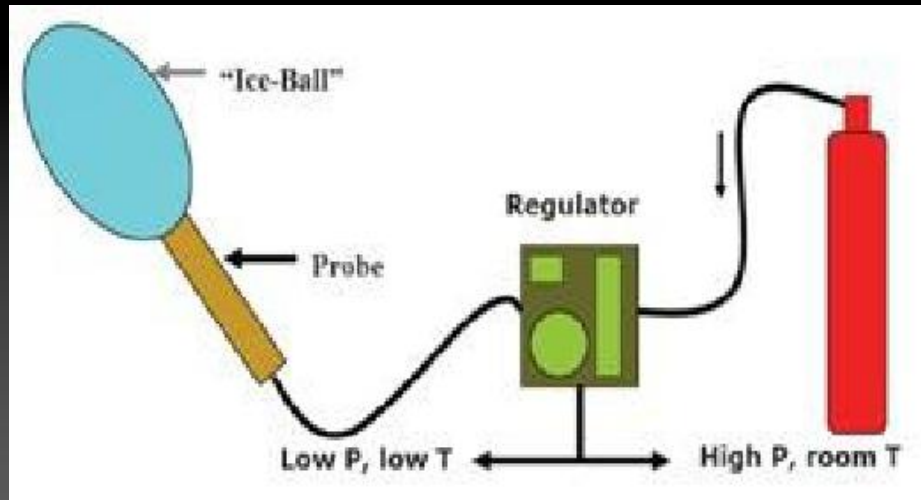


RF sonrası 24. ay



Kriyoablasyon

- Yüksek basınçta depolanan argon gazı proba regülatör aracılığı ile gönderilir
- Hedef lezyonda "ice ball" yaratılır
 - -20/-40 C dereceye kadar soğutulur
 - Donma ve çözülme sitotoksiktir



Orlacchio A. et al. CVIR 2008

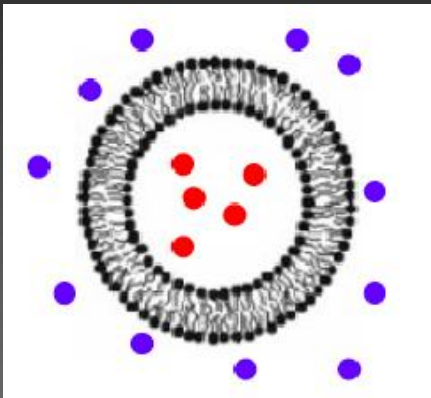
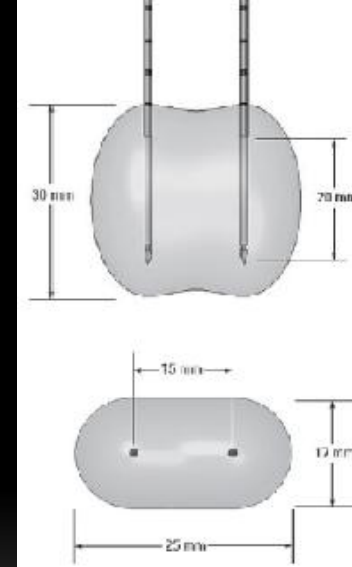
Shimizu T. et al. J Hepatobiliary pancreat Surg 2009

Kriyoablasyon/RFA

- Kriyoablasyon
 - daha az lokal destrüksiyon
 - olusturulan buz topu işlem sırasında görülebilir (doğru hedef ?)
 - cilt yanığını önlemek için pad'e ihtiyacı yok
- Kanama riski daha fazla
- RFA daha yaygın uygulanmakta, ulaşılabilirliği fazla, tecrübe daha fazla
- Etkinliğinde belirgin farklılık izlenmemiş

IRE

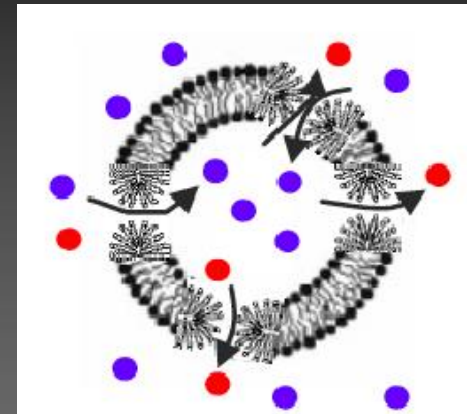
- Yeni non-termal ablasyon tekniđi
- Transmembran potansiyelini değiştirerek permeabiliteyi arttırır
- nanopartiköl geđiřine izin verir (reversible)
- yüksek voltaj akım ile hücre membran bütönlüğü kalıcı olarak bozulur (irreversible)
- hücre ölümlü



elektroporasyon



kısa puls, yüksek
voltaj DC akımı



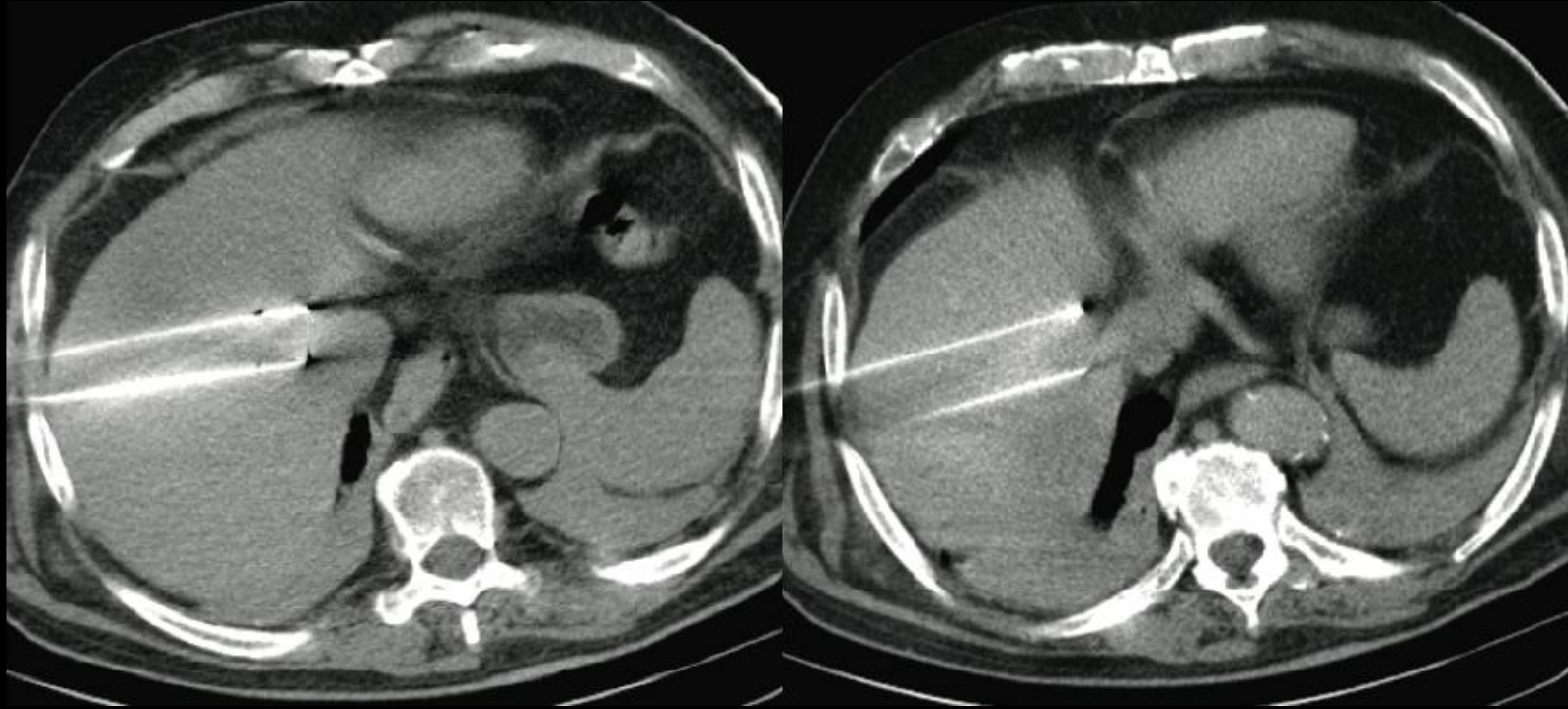
IRE

■ Avantajları

- Hücrede hemen letal etki
- Damar komşuluğunda ablasyon (heat sink yok)
- Kollojen yapıları etkilemez (vasküler yapılar, safra yolları, mide-bağırsak)
- Hızlı ablasyon
- Geniş ablasyon zonu yaratabilir

■ Dezavantajları

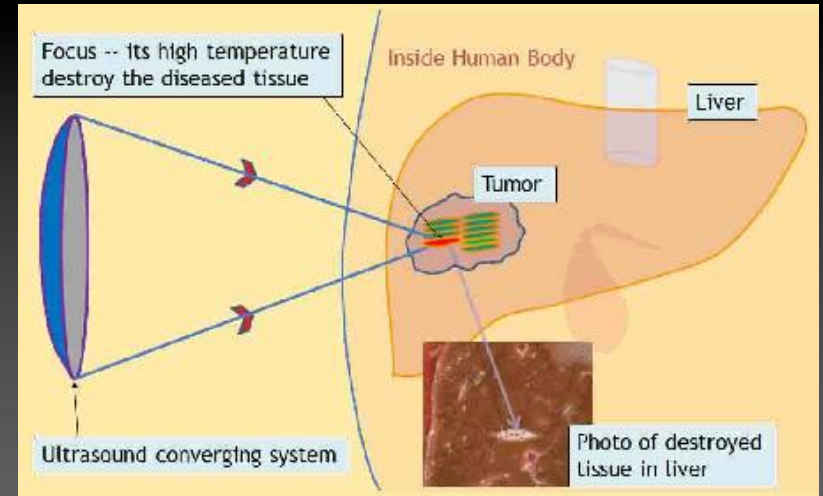
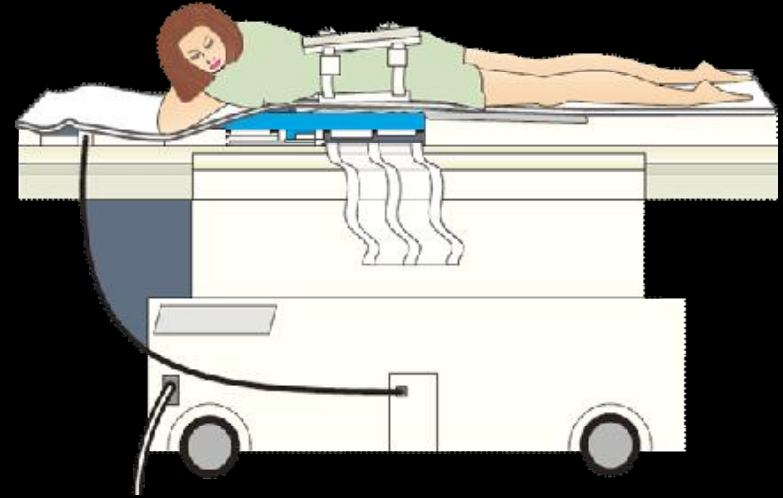
- Genel anestezi, kas relaksasyonu, verilen enerji ile kalp senkronizasyonu gerekli
- Maliyet



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

HIFU

- Yüksek yoğunlukta odaklanmış US MR kombinasyonu
- Dışardan odaklanmış enerji ile lezyon tedavisi
- MR kılavuzluğunda
 - Myom tedavisi
- Meme, prostat, KC, pankreas

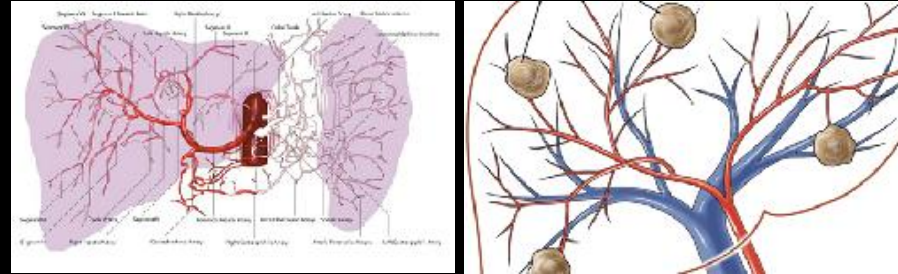


HIFU

- Çok vakit alan
- Pahalı



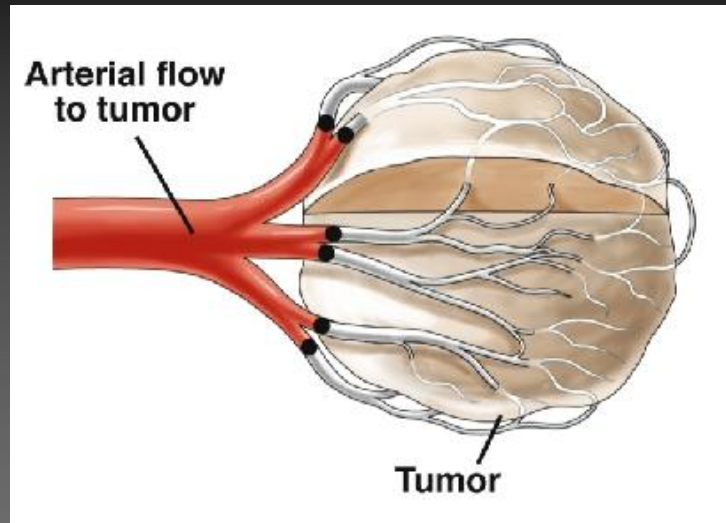
Endovasküler Lokorejional Tedaviler |



- Transarteriel embolizasyon – Embolizan ajanlar ile (bland embolizasyon) (TAE)
- Konvansiyonel TAKE – Lipiodol + Kemoterapötik karışımı (cTAKE)
- İlaç salınımlı (drug eluting beads) TAKE (DEB-TAKE) Sferik partiküle yüklenmiş kemoterapötik ilaç
- Transarteryel radyo-embolizasyon - SIRT (selektif internal radyasyon tedavisi (TARE)

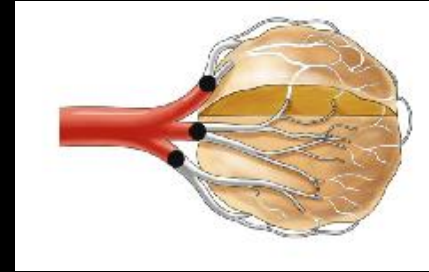
Transarterial Embolizasyon (TAE)

- Tüm besleyen dalların çeşitli seviyelerde kalıcı ve geçici oklüzyonu
- Embolizan ajan
 - Gelfoam, PVA, akrilik kopolimerler
- Hasta seçimi TACE ile aynı



Transarterial Kemoembolizasyon (TAKE)

- 1977'den beri yapılıyor
- Konvansiyonel TAKE (c-TAKE) 'de
 - Lipiodol+KT ilaçları (Doksorobusin, epirubisin, sisplatin, mitomisin C)
- DEB-TAKE (İlaç salınımlı TAKE)
 - Sferik partiküle yüklenmiş KT ilaçları (Doksorubicin, irinotekan)
- Temeli iskemik nekroz ve KT ilacının uzun kontakt süresi



TAKE-Endikasyonları

- Anreze tabl
- ekstrahepatik yayılımı olmayan (viseral veya lenf nodu metastazı)
- iyi korunmuş karaciğer fonksiyonları (Child-Pugh A ve B)
- performans skoru ECOG 0-2
- <8 cm tek lezyon veya multinodüler tümörler (>3 lezyon) için standart tedavidir
- Tx ve RF öncesi yardımcı tedavi

İlaç salınımlı TAKE DEB-TAKE

- Hasta seçimi cTAKE ile aynı
 - **Sistemik toksisite cTAKE'den az**
 - **İleri evre hastalıkta**
 - CP B
 - ECOG 1
 - Bilobar hastalık, küratif tedavi sonrası rekkürens
 - Hafif-orta derece kardiyak yetmezliği olan hastalarda
- sağkalım ve tümör cevabı cTAKE'den daha iyi

Transarterial Kemoinfüzyon TACI

- Selektif/süperselektif kateterizasyon sonrası yüksek konsantrasyon KT, minimal embo
- Hasta seçimi TAKE ile aynı
- PVT kontrendikasyon değil
- TAKE komplikasyon, sağkalım ve tm cevabı açısından daha iyi

TX Öncesi Lokorejyonel Tedaviler “downstaging”

- Tm yükünü azaltmak için RF ve/veya TAKE
- Bekleme listesinde 6-18 ay bekleyenler için RF ve/veya TAKE liste dışı kalma ve rekkürens oranlarını azaltıyor
- Listeye girmesi sözkonusu olmayan hastalara tx şansı
- Ancak
 - Büyük, multifokal tümörlerde rekkürens yüksek
 - Potansiyel tx alıcı listesi artıyor, bekleme listesi ve ölümler artıyor

TAKE-Kontrendikasyonlar

- **Bilirubin düzeyi** >2 mg/dL,
- Laktat Dehidrojenaz düzeyi >425 mg/dL
- AST/ALT düzeyi >100 IU/L
- Albümin düzeyi <3.5 g/dL
 - İşlem sonrası mortalite ile ilişkilidir

Child-Pugh class C is considered a
contraindication for TACE

Berger DH, Carrasco CH, Hohn DC et al (1995) Hepatic artery chemoembolization or embolization for primary and metastatic liver tumors: posttreatment management and complications. J Surg Oncol 60:116–121

Radyoterapi Bazlı Tedaviler

Transarteriel Radyoembolizasyon-TARE

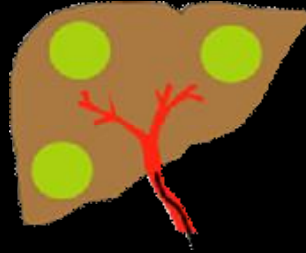
- Kc'in Radyasyona dayanıksız olması nedeni ile Tüm KC'e eksternal radyasyon uygulamasından yararlanılamıyordu
- İntravasküler radyasyon ile 150 Gy'e kadar doz, toksik ve sistemik etki olmadan verilebiliyor
- Y90 1960'lardan beri kullanılıyor, HCC tedavisi için 2000'lerden beri kullanılıyor

Transarteriel Radyoembolizasyon-TARE

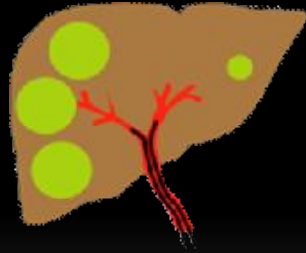
- Saf β radyasyon (937 keV), 64.2 saat yarılanma ömrü
- Doz AKC ve GIS şantına göre hesaplanıyor
- Engellenemeyen pulmoner ve GIS şanti kesin kontrendikasyon
- Sağkalımı etkileyen faktörler (Yaş, cinsiyet, performans durumu, PHT varlığı, Tm dağılımı, Bil, Alb, AFP değerleri)

Tedavi planı

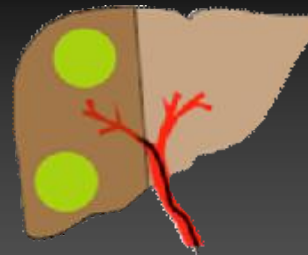
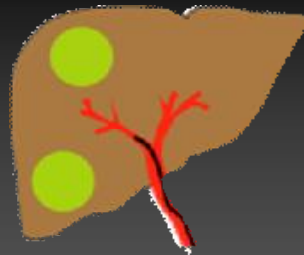
Tüm KC



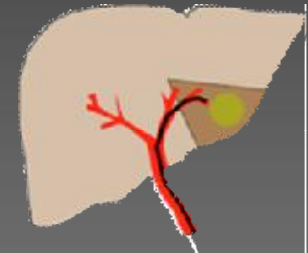
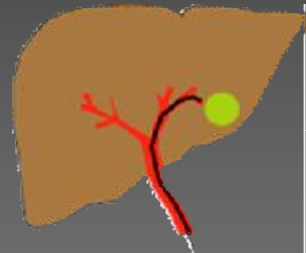
Bilobar

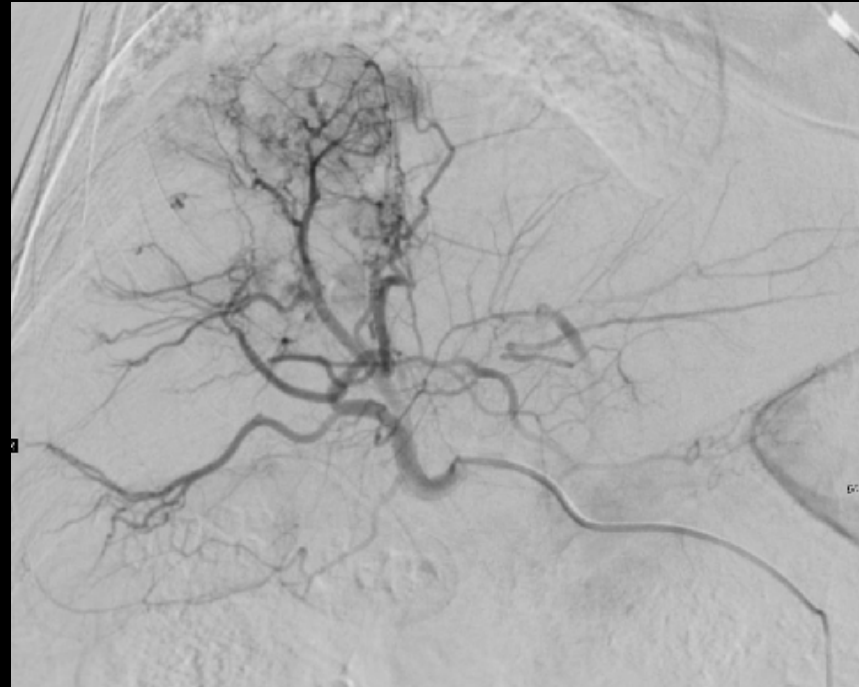


Lobar veya
Segmental



Subsegmental





ÖNCESİ



SONRASI

Radyoembolizasyon

- Multinodüler
- >10 cm lezyon
- Portal ven invazyonu
- Rekürren lezyon
- Toleransı düşük olgu
- Genel durumu/lab. görecek iyi Evre C

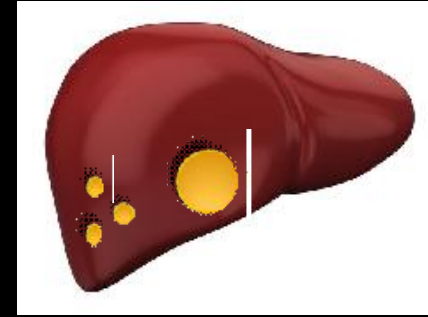


TARE

Kombine tedaviler

- Pek çok randomize olan ya da olmayan çalışmada bu noktaya dikkat çekilmesine rağmen, TAKE'nin diğer tedavilerle kombine edilmesinin herhangi bir algorithma yer almadığı görülmektedir
- Ancak farklı iki prensiple çalışan tedavi metodunun birlikte veya ardışık kullanılmasının sağkalım ve tümör nekrozu üzerine kümülatif olarak olumlu etki yapması beklenebilir

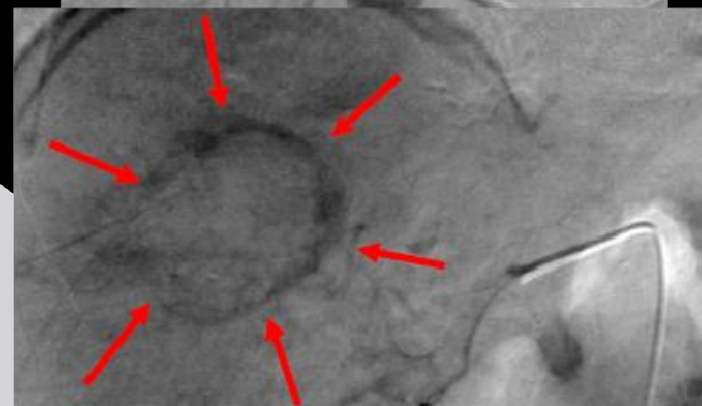
RF + TAKE



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



Diğer tedaviler

- **Radyoaktif-işaretlenmiş (I 131) Lipiodol enjeksiyonu**
 - > 8 gün yarılanma ömrü-hospitalizasyon
 - > TAKE'den daha kolay tolere edilir
 - > PVT kontrendikasyon değil
- **Gelecekte**
 - > Sitostatik ajanlar, anti-anjiojenik ajanlar, büyüme faktörü inhibitörleri, hücre siklus enzimleri, HSK markırlarına spesifik antagonistler, anti-inflamatuarlar, rekombinan adenoviral vektörler
 - > Tüm bu ilaçlar intra-arterial verilirse etki fazla, yan etki az

Embolizasyona cevabın değerlendirilmesi

- Kontrastlı ve difüzyon sekanslı MR
3 fazlı (arteryel-portal-venöz fazlar) multislice BT
↓
birincil yöntemler
- PET-BT → HCC genelde düşük FDG uptake (birincil yöntem değil)
- AFP → başlangıç değeri yüksekse önemli kriterdir
- Biyokimya, MR veya BT → 1, 3, 6. AY ve sonrasında YILLIK takip
- MR ve BT bulgularına göre → WHO-RECIST-EASL-modifiye RECIST

tam cevap	(complete response)
kısmi cevap	(partial response)
stabilite	(stable disease)
cevap yok	(progressive disease)

SONUÇ

- Perkütan hedefe yönelik tedaviler ve endovasküler tedavi yöntemleri geliştikçe HCC'de tedavi başarısı artmıştır
- HSK tedavisinde multidisipliner yaklaşım ön plana çıkmaktadır
- Evrelendirme Sistemi olguya yönelik tedavi seçiminde çok önemlidir
- Küratif tedavi → Cerrahi ve RF

SONUÇ

- Anrezektabl HCC'de intra-arterial tedaviler sağkalımı uzatıyor, rekkürensi azaltıyor, kûratif tedavi için köprü ya da evrelemede bir alt basamağa geçiş sağlıyor
- Toksisiteleri minimal, tümör nekroz oranları yüksek
- Yakın zamana kadar seçeneği olmayan hastalara seçenek oluyor ve sağkalımı arttırıyor

SONUÇ

- Tedavilerin kombine edilmesi tedavi etkinliğini arttırıyor
 - Komplikasyon riski de artıyor
 - Hasta seçimi ve zamanlama önemli
- Halen hangi hasta için hangi tedavi sorusunun cevabı net değil
- Evre B yi tedavisiz bırakma, ilk planda TAKE uygula
- Genel durumu/lab. görece iyi Evre C
- Tx bridging ve downstaging de TARE ve TAKE
 - ↓
 - yaşam süresini uzatır ve Tx olasılığını korur

TEŞEKKÜR EDERİM