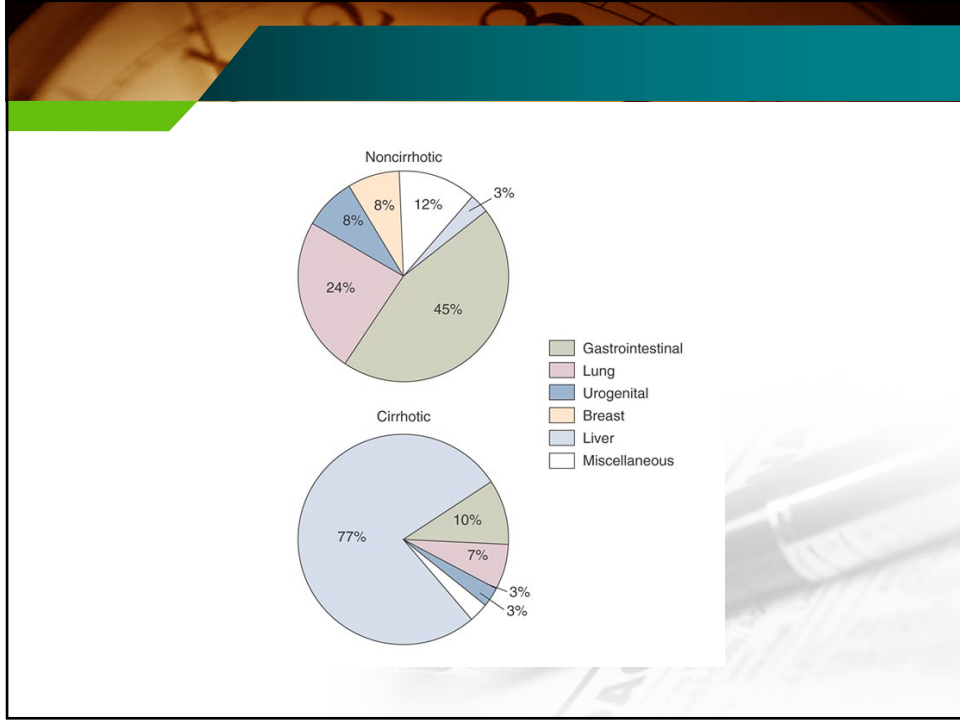


## HEPATOSELLÜLER KARSİNOMA

Prof. Dr. Murat KIYICI  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Gastroenteroloji Bilim Dalı

### KC Tümörleri

- En sık malign KC tümörleri → Metastatik tümörler
- En sık primer KC tümörü → HSK
- Sirozu olmayan hastalarda → GİS met.
- Sirozlu hastalarda ise → Primer KC Tm.

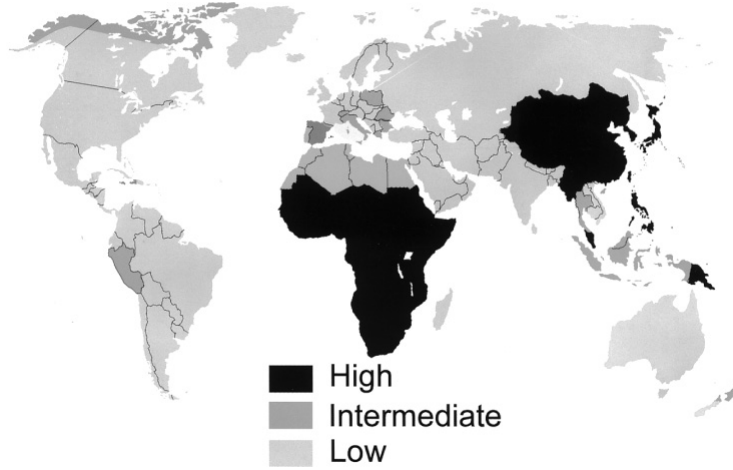


## HSK

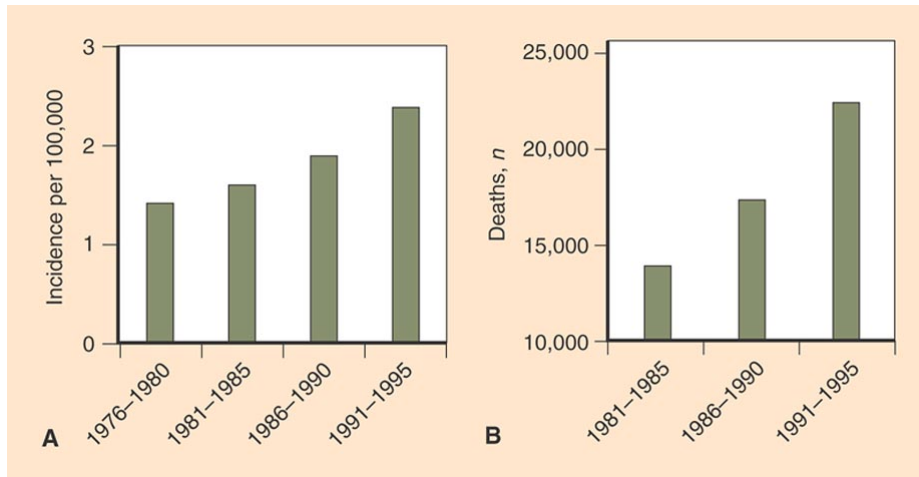
- Karaciğerin en sık rastlanan primer tümörüdür (%80).
- Erkeklerde 5., kadınlarda 8. sırada
- Coğrafik bir dağılımı vardır.
- Düşük sıklık gösteren yerlerden yüksek sıklıklı bölgelere göç edenlerde insidans artmazken, bunun tersi doğru değildir (sebebi horizontal HBV bulaşı).

*HSK coğrafik bir dağılım gösterir*

Hepatocellular Carcinoma Incidence

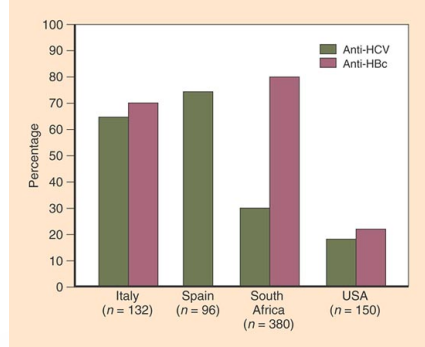


*ABD' de HSK insidansı ve mortalitesi artmaktadır*



## Etyoloji

- Uzak dođu ve Afrikada HSK → HBV' ye bađlı
- Japonya ve Avrupada → HCV' ye bađlı
- ABD' de → HBV, HCV ve alkole bađlı

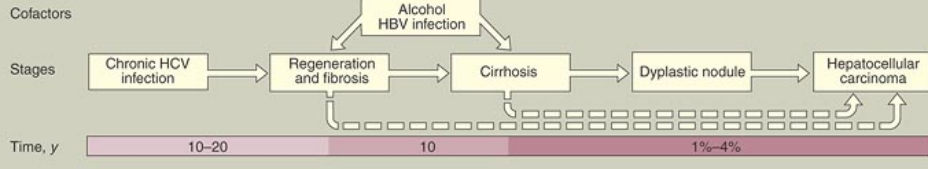


## Risk faktörleri

- Siroz (herhangi bir tip)
- Kronik viral hepatitler (HBV, HCV, HDV)
- Metabolik hastalıklar: HHC, Alfa-1 AT, herediter tirozinemi, glikojen depo hast, porfiria
- İlaç ve toksinler: Alkol, aflatoksin  $\beta$ 1, androjenik steroidler, Thorium dioksid

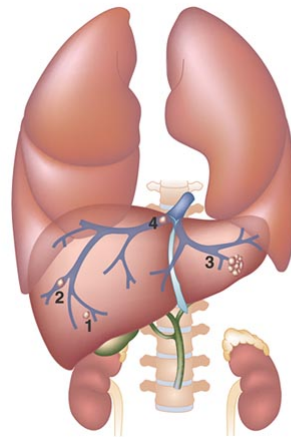


## Kr. Hepatit C' nin HSK' ya ilerlemesi uzun dönemde olur



## HSK' nin doğal seyri

1. HSK küçük bir Tm olarak başlar
2. PV atake olunca intrahepatik yayılır
3. Senkronize tümörler iki lobda olabilir
4. Ekstrahepatik yayılım için Hep. venler tutulmalı
5. Metastaz yerleri



5 Extrahepatic spread to  
Lungs  
Bone  
Adrenals

## Cinsiyet ve yaş

- Erkeklerde HSK daha sıktır (3.7 / 1)
- İlerlemiş yaşla birlikte HSK sıklığı artar
- Çin ve Afrikada ortalama yaş daha düşüktür

## Semptomlar

- Karın ağrısı %59-95
- Kilo kaybı %34-71
- Halsizlik %22-53
- Karın şişliği %28-43
- Nonspesifik GiS yakınmaları %25-28
- Sarılık %5-26

Tm ileri evrelere kadar semptomsuzdur.

## Fizik muayene

- Hepatomegali %54-98
- Hepatik sufl %6-25
- Assit %35-61
- Splenomegali %27-42
- Sarılık %4-35
- Kaşeksi %25-41
- Ateş %11-54

FM bulguları genellikle hastanın başvurduğu evre ile uyumludur.

## Paraneoplastik belirtiler

- Hipoglisemi (IGF-II nedeni ile)
- Polisitemi (EPO nedeni ile)
- Hiperkalsemi (paratiroid hormon ilişkili protein nedeni ile)
- Jinekomasti, feminizasyon
- HT
- Sulu diare sendromu
- Porfiriya
- Karsinoid sendromu
- Osteoporoz
- Hipertrofik osteoartropati
- Tirotoksikoz
- Tromboflebitis migrans
- Polimiyozit
- Nöropati

## Tanı

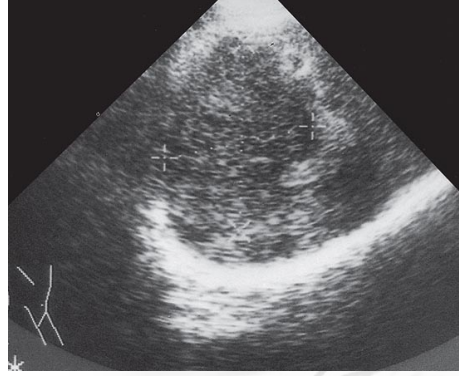
- Rutin laboratuvar →
  - Deęeri azdır
  - %10-40 olguda hiperkolesterolemi
  - ALP ve 5'-nükleotidaz, AST, ALT artar
  - Anemi (kronik hastalık anemisi)
  - Hiperbilirübinemi

## Tanı

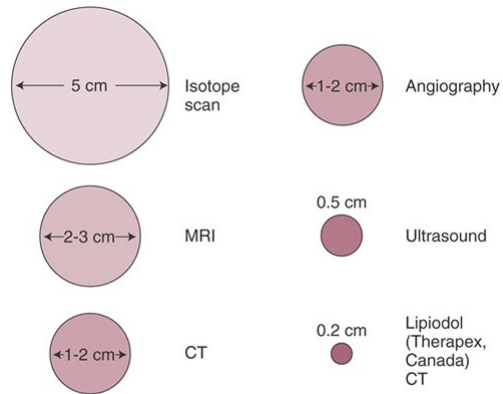
- Serum tümör belirteęleri →
  - AFP: Fetal hayatta serumda bulunur.  
500 üstü değerler tanısaldır.  
Duyarlılık %50-90, özgülük %90
  - Fukosile edilmiş AFP: Heterojenitesi düzeltilmiş AFP' dir. Daha sensitiftir.
  - Des-gama-karboksi-PT
  - Alfa-L-Fukozidaz

## Radyoloji

- US → Lezyonların çoğunu saptar ancak diğer solid lezyonlardan ayıramaz



## Radyolojik yöntemlerin duyarlılığı



## BT

- Erken tanıda duyarlılığı düşüktür (%56)
- İV kontrastlı spiral BT ile hipervasküler tümörler tanınabilir.



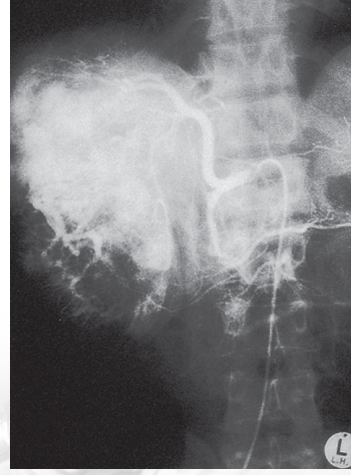
## MRI

- HSK ile adenomatöz hiperplazi ve kavernöz hemanjiomun ayırımında kullanılabilir.
- *Chondroitin sülfat demir* ile duyarlılık %92' ye çıkarılabilir.



## Hepatik anjiografi

- Esas olarak hepatic arteriyel anatomiye incelemek için yapilir.
- 1-2 cm' lik tümörler saptanabilir.
- Venöz sistemi tutan tümörler in-op kabul edilir.



## Patoloji

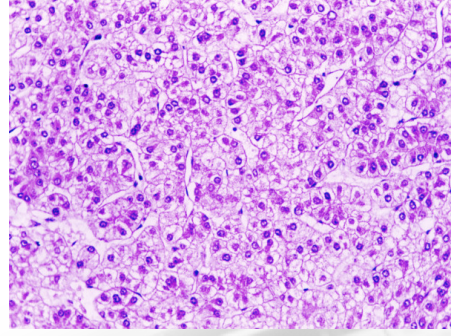
- US veya BT eşliğinde kitleden İİAB veya tru-cut biyopsi yapilir. AFP boyası önemlidir.
- Fibrolamellar HSK: Bu HSK varyantı gençlerde görülür. Prognozu daha iyidir Yoğun fibröz bir stroması vardır →





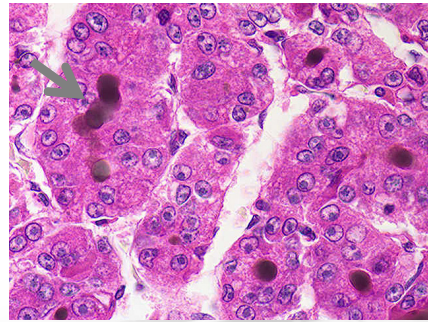
## Histoloji

- Trabeküler ve asiner paternde klasik HSK görünümü



## Histoloji

- İyi diferansiye tümör hücreleri
- Safra üretimi mevcut
- Safra kanalları içermediklerinden, safra tümör nodülleri içinde birikmekte





## Prognoz

- Tümörün büyüklüğü, sayısı, KC' deki dağılımı, zeminde siroz olmasıdır.
- 5 yıllık survi → Ortalama %18.4' dür.
  - Erken tespit edilen lokalize HCC için %32.6
  - Bölgesel yayılım olduğunda %10.8
  - Uzak metastaz varsa %2.4

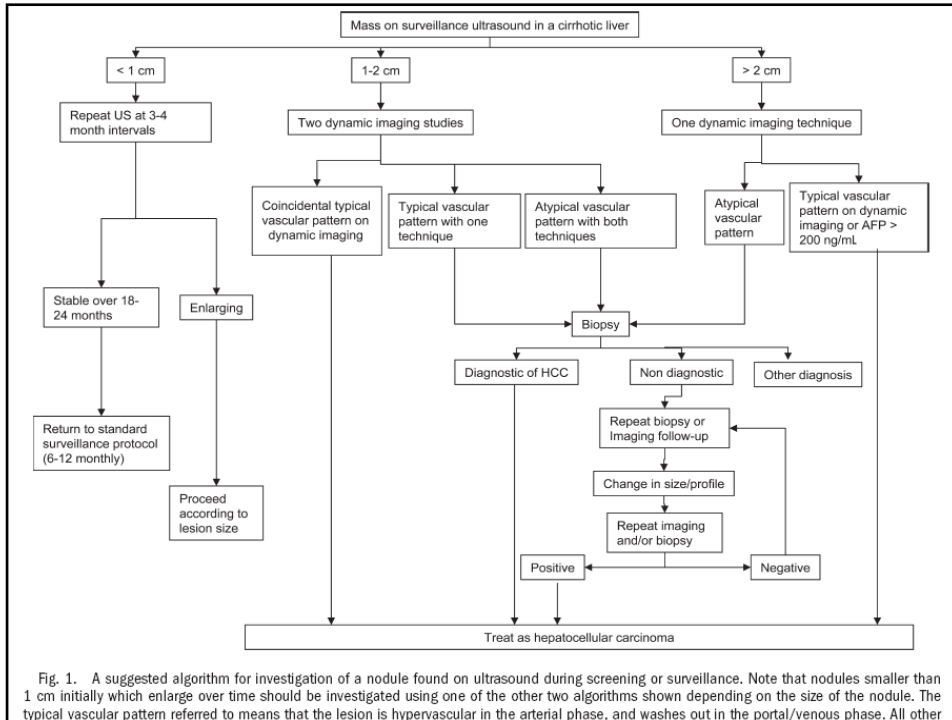
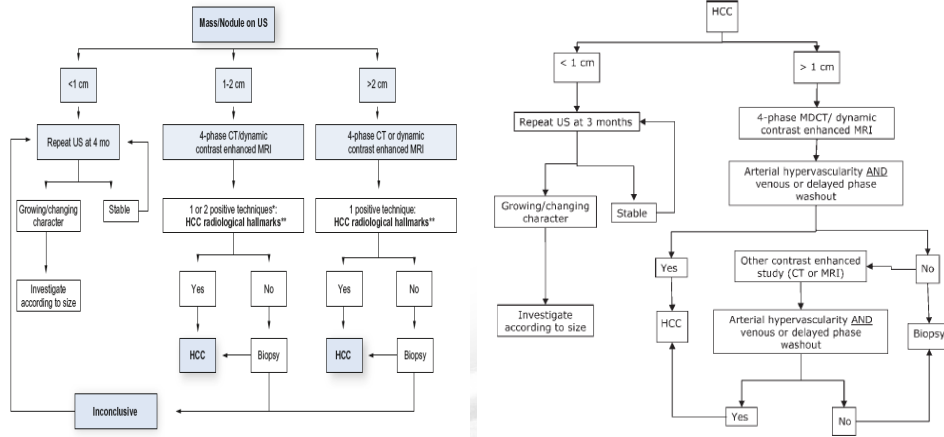


Fig. 1. A suggested algorithm for investigation of a nodule found on ultrasound during screening or surveillance. Note that nodules smaller than 1 cm initially which enlarge over time should be investigated using one of the other two algorithms shown depending on the size of the nodule. The typical vascular pattern referred to means that the lesion is hypervascular in the arterial phase, and washes out in the portal/venous phase. All other

# Tanı

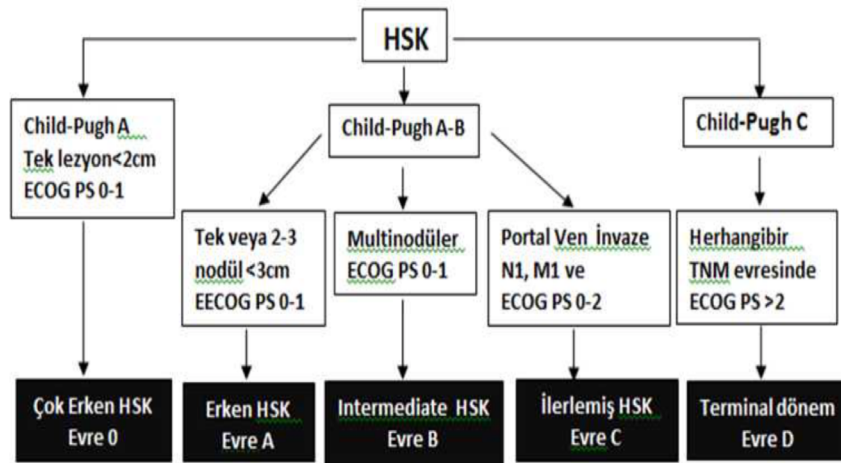
## • EASL-EORTC <sup>1</sup>

## • AASLD <sup>2</sup>



1. Llovet JM, Ducreux M, et al. J Hepatol. 2012;56:908-943; 2. Bruix J, Sherman M. J Hepatol. July 2010 Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/default.aspx>

# Barselona Evreleme Sistemi



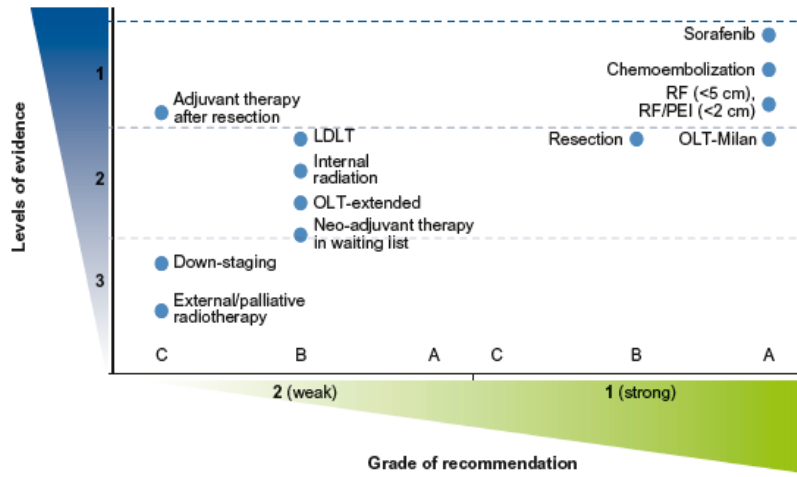
## Tedavi

- Cerrahi rezeksiyon → En iyi tedavi şansını verir. Ancak nadiren erken cerrahi mümkündür. Teknik zordur. Nüks sıktır.
- KC Tx → Seçilmiş hastalarda başarılı. Tx deneyimli merkez ve hayat boyu immunosup. gerektirir. Nüks sıktır. Pahalıdır.
- PAE veya RFA → Rezekte edilemeyen küçük ama multiple tümörlerde palyatif olarak etkili. Tüm malign hücrelerin yok edilmesini değerlendirmek güç.
- TAKE → Seçilmiş bazı tümörleri küçülterek rezektabl hale getirebilir. Lokalize fakat un-rezektabl tümörlerde etkili palyatiftir.
- KT → Palyatiftir. Cerrahi rezeksiyon veya Tx' e adjuvan olabilir. Toksikitesi sıktır.

BCLC EVRELEME SİSTEMİ					
	EVRE 0	EVRE A	EVRE B	EVRE C	EVRE D
<b>Kanıt düzeyi</b>					
<b>1</b>	Rezeksiyon		TACE		Sorafenib (L1) Lenvatinib (L1) Regorafenib (L2) Cabozantinib (L2)
<b>2</b>	RFA MWA	Rezeksiyon OLT RFA, MWA TARE, TACE SBRT	TARE "Downsize OLT"	Nivolumab (L2)	OLT BSC
<b>3</b>				TARE	

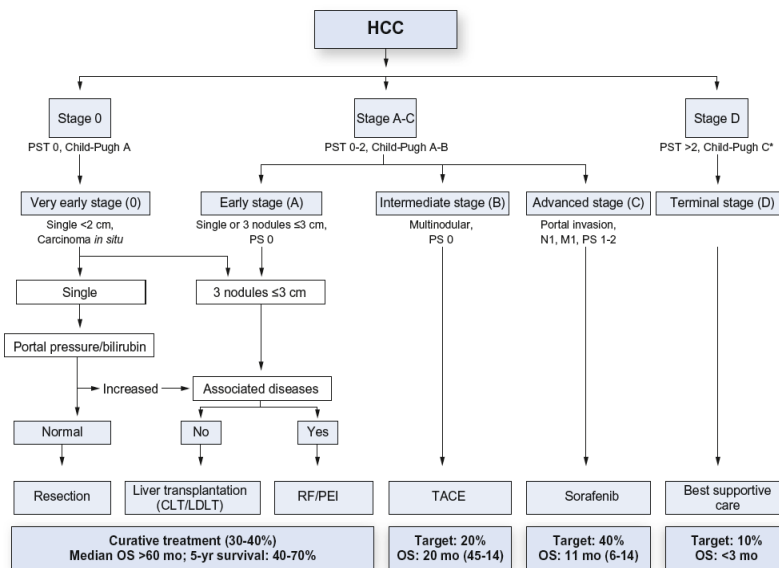
**Şekil-3. BCLC Evrelemesine Göre Tedavi Önerileri**  
(Kisaltmalar: OLT: orthotpic Liver Transplantation, RFA: Radiofrequency Ablation, MWA: Microwave Ablation, BSC: Best supportive care, 1L; First-line therapy, 2L; Second-line therapy, TACE: Transarteriel Chemoembolization, TARE: Transarteriel radioembolization, SBRT: Stereotactic Body Radiation Therapy).

## HSK Tedavisi : EASL-EORTC önerileri <sup>1</sup>

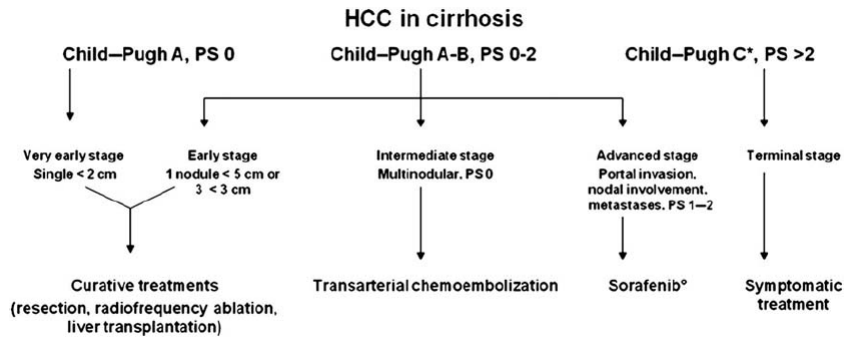


1. Llovet JM, Ducreux M, et al. J Hepatol. 2012;56:908-943;

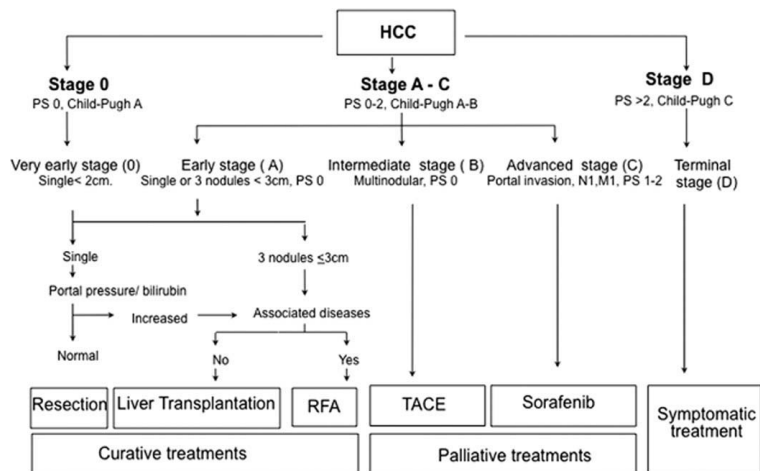
## EASL-EORTC HSK Tedavi Kılavuzu - Güncel BCLC sınıflandırması ve tedavi stratejisi



# ESMO-ESDO HSK Tedavi Kılavuzu



# AASLD Tedavi kılavuzu



## Erken evre HSK tedavisi

- **Rezeksiyon**
  - Tekil tümör ve KC fonk. korunmuş hastalar
- **Transplantasyon**
  - Rezeksiyona uygun olmayan <5 cm tekil tümör ya da ≤3 cm 3 nodül
- **RFA/PEI**
  - Cerrahiye uygun olmayan BCLC-0-A hastalarda standart tedavi
  - RFA <5 cm tümörlerde önerilmektedir.

1. Llovet JM, Ducreux M, et al. J Hepatol. 2012;56:908-943; 2. Bruix J, Sherman M. J Hepatol. July 2010 Available at: <http://www.aasld.org/practiceguidelines/Pages/default.aspx>

## Orta evre HSK tedavisi

- BCLC-B, multinodüler, vasküler invazyon ya da ekstrahepatik yayılım olmayan hastalarda TACE kullanımı önerilmektedir.<sup>1</sup>
- DEB-TACE ile konvansiyonel TACE'dekilere benzer yanıt oranları ve daha az sistemik toksiste elde edilmiştir.<sup>1</sup>
- En az 2 kür kemoembolizasyona yanıt vermede yetersiz BCLC-B evre hastalara sorafenib önerilmelidir<sup>1</sup>
- TACE ile lokal ve sistemik tedavinin birleştirilmesinin faydaları araştırılmaktadır.<sup>1</sup>
- Radyoembolizasyon: <sup>131</sup>I veya <sup>90</sup>Y ile internal radyasyon konusunda daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.<sup>1</sup>

1. Llovet JM, Ducreux M, et al. J Hepatol. 2012;56:908-943;

## İleri evre HSK tedavisi

- Sorafenib HCC için standart sistemik tedavidir. Karaciğer fonksiyonları iyi korunmuş (Child-Pugh A) ve ilerlemiş tümörü olan (BCLC C) ya da lokorejyonel tedavilerde tümörü ilerleme gösteren hastalar için endikedir.
- Sistemik kemoterapi, tamoksifen, immünoterapi, antiandrojen ve bitkisel ilaçlar HSK hastalarının klinik tedavi yönetiminde önerilmemektedir.
- Sorafenib tedavisine intolerans ya da tedavi başarısızlığı izlenen hastalar için en iyi destekleyici tedavinin uygulanması ya da hastaların klinik çalışmalara alınması önerilmektedir.

1. Llovet JM, Ducreux M, et al. J Hepatol. 2012;56:908-943

## HCC' de KC nakli

- **Milan kriterleri →**
  - Tek HCC nodülü < 5 cm
  - Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 3 cm
  - Major vasküler yapılar ve lenf nodlarına invazyon olmayacak.
- **University of California San Francisco (UCSF) kriterleri →**
  - Tek HCC nodülü < 6.5 cm
  - Veya en fazla 3 HCC nodülü, en büyüğü < 4.5 cm
  - Total tümör çapı < 8 cm

Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1996 Mar 14;334(11):693-9.

Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology. 2001 Jun;33(6):1394-403.