

Bölüm 16

HEPATOSELLÜLER KARSİNOMDA TEDAVİYE YANITIN RADYOLOJİK TAKİBİ

Aydın ASLAN¹

GİRİŞ:

Hepatosellüler karsinom (HSK), karaciğerin en sık primer malignitesidir ve genellikle karaciğer siroz zemininden gelişmektedir. Son 20 yılda, ABD’de HSK’nın insidansı 100 binde 1.5’ten 4.9’a yükselmiştir ve mortalite oranında %41 artış eşlik etmiştir (1). HSK’da radikal tedavi stratejileri, tümör rezeksiyonunu ya da karaciğer transplantasyonunu içermektedir. Maalesef hastaların çoğu başlangıçta ileri evre hastalığa ya da multifokal tümöre sahiptir ve bu yüzden, radikal tedavi seçenekleri için uygun değildir (2). Bu hastalarda, tecrübeli ellerde bildirilen umut verici sonuçlar ile sistemik ya da lokorejional terapiler kullanılmaktadır (3). Transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) gibi lokorejional terapiler, aynı zamanda, karaciğer nakline köprü olarak ya da Milan kriterlerini aşan tümörlerde evre küçültmek için de kullanılmaktadır (4).

Yapılan tedavilere HSK’nın yanıtının görüntülemeyle değerlendirilmesi, genellikle Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Manyetik Rozenans Görüntüleme (MRG) gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile olmaktadır. Hem lokorejional, hem de sistemik terapilere yanıtın doğru değerlendirilmesi, tümör boyutunun, tümör sınırlarının ve tümör nekrozu na ilaveten rezidüel ya da rekürren tümör ile yeni tümörün erken tespitinin değerlendirilmesini gerektirmektedir. Tedavi başarısının değerlendirilmesi, gelecek tedavi kararları ve prognoz için temeldir (5).

HSK İÇİN LÖKOREJİONAL TEDAVİ SEÇENEKLERİ

HSK’nın yönetiminde lokorejional tedaviler önemli bir parçadır çünkü, tanı anında hastaların yalnızca %5-10’u rezektabildir ya da nakil kriterlerini karşılamaktadır (6). İlave olarak lokorejional tedaviler hepatik parankimin korunması açısından avantajlıdır ve sonuç olarak rezeksiyonla kıyaslandığında daha az mortalite ve morbiditeye sahiptir. Barselona Klinik Karaciğer Kanseri (BCLC) sınıflaması, son zamanlarda HSK tedavileri için kılavuz olarak kullanılmaktadır (7). Bu amaçla en çok kullanılan lokorejional tedaviler, görüntüleme eşliğinde perkütan etanol enjeksiyonu, radyofrekans ablasyon (RFA) ve mikrodalga ablasyon (MDA) gibi termal ablasyonlar, TAKE ve transarteriyel radyoembolizasyon (TARE) ile gelişen irreversible elektroporez teknolojisidir.

Erken evre HSK’de, rezeksiyon için uygun olmayan adaylarda görüntüleme eşliğinde tümör ablasyonu önerilmektedir. Hücresel dehidratasyon, protein denatürasyonu ve küçük tümör damarlarının kimsayal oklüzyonu ile koagülasyon nekrozu oluşturan perkütanöz etanol ablasyonu, homojen olmayan enjeksiyon ve çapı 3 cm’den büyük olan tümörlerde yüksek rekürrens oranı nedeniyle günümüzde nadiren kullanılmaktadır (8). Termal ablasyon, hücresel bozulma ve doku koagülasyon nekrozu oluşturmak için doku sıcaklığını değiştirmektedir. RFA’nın, rezeksiyona benzer toplam sağkalım ve hastalıksız sağkalım

radoterapiye ya da lökorejional tedavilere tümör yanıtını değerlendirmek için artan bir şekilde kullanılmaktadır. TAKE ya da TARE'ye yanıtı değerlendiren çalışmalarda, HSK'nin tedavi sonrasında nekrotik kısmı ve canlı kısmı arasındaki ADC değerlerinde farklılık ile tedavi öncesi ve sonrası ölçüm farklılıkları gösterilmiştir. Yapılan bir prospektif çalışmada (58), tümör ADC değerinde ilk TAKE'den 1-2 hafta sonra önemli, tedaviden 3 hafta sonra orta önemli ve tedaviden 24 saat ile 4 hafta sonrası ise önemli olmayan artış görülmüştür. Aynı zamanda, tümör kontrastlanmasındaki maksimum farklılığın da TAKE'den 1-2 hafta sonra olduğu bu çalışmada gösterilmiştir. Bu yüzden bu çalışmada, kontrastlı T1A ve DAG'lerin TAKE'den 1-2 hafta sonra kullanımı önerilmektedir. ADC değerleri tümör nekrozu ile önemli bir korelasyon göstermektedir. DAG'lerin konvansiyonel MRG ile kombinasyonu canlı tümörü tespit etmede sensitiviteyi artırarak umut verici sonuçlar göstermektedir. Difüzyon kısıtlılığı canlı tümör komponentini göstermektedir (59). Ancak, başka bir çalışmada, lokal HSK rekürrensini tespitinde, kontrastlı görüntüler ile karşılaştırıldığında DAG'nin daha düşük sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (Sırasıyla %60.7 ve %82) (60). Sonuç olarak, umut verici sonuçlara rağmen DAG'ler, HSK yanıtının değerlendirilmesinde kontrastlı T1A ve substraksiyonlu görüntülerin yerine geçemez.

Perfüzyon Görüntüleme: Dinamik kontrastlı MRG ve perfüzyon BT ile elde edilen görüntüler, doku ve tümör vasküler özelliklerini ölçmek için kullanılmaktadır. Perfüzyon BT'nin kontrastlanma değişikliği ve iyot konsantrasyonu arasında direk lineer ilişkiye sahip olma avantajı vardır. Tersine, perfüzyon BT'nin dezavantajları ise özellikle takip çalışmalar gerekli olduğunda oluşan radyasyon riski ve multiparametrik görüntüleme eksikliğidir. Dinamik kontrastlı MRG'nin DAG ile kombine edilebildiği MRG görüntüler ile multiparametrik görüntüleme mümkün olmaktadır. Perfüzyon BT ya da dinamik MRG'yi kullanan güncel çalışmalar, malign karaciğer lezyonlarının perfüzyonunu ölçmede ve karaciğer metastazları ile HSK'de antianjiojenik ilaçlara tedavi yanıtının görüntülenmesinde yararlı olduğu gösterilmiştir (61). TAKE, tümör kan volümünü düşürürken

antianjiojenik ajanların anti-geçirgenlik etkisini artırdığı düşünülmektedir. Bu etkiler, TAKE ya da RFA ile etkili bir şekilde tedavi edilen tümörlerde hepatik arteriyel fraksiyon ve perfüzyonda önemli bir azalma ile sonuçlanmaktadır. Özet olarak, DAG'ler gibi, tedaviye daha sonraki yanıtın öngörülmesi ile tümör progresyon zamanı gibi tümör perfüzyon parametrelerinde, tedavi öncesi ve erken değişikliklerin rolünü belirlemek ilginç olacaktır.

SONUÇ:

Sistemik ve lökorejional tedaviler sonrası tümör yanıtının değerlendirilmesi, HSK'nin yönetimini belirlemede önemlidir. Tedavi yanıtını doğru bir şekilde değerlendirmek için, çeşitli terapötik yöntemleri ve onların tedavi sonrası görünümelerini anlamak gereklidir. Tümör yanıtının değerlendirilmesi, tümör boyutundaki küçülme gibi sadece anatomik görüntüleme biyomarkerlarını değil, aynı zamanda tümör kontrastlanma ve nekrozu gibi parametreleri de içermelidir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri umut vericidir fakat rutin klinik kullanım için tamamen doğrulanmamıştır. DAG'nin ya da dinamik MRG'nin, değişikliklerden önce yanıtın ya da boyutta farklılık yokluğunun erken tespitinde ve sonraki yanıtın tahmininde prospektif olarak kullanıp kullanılmadığı henüz bilinmemektedir. Bu, farklı tümör profillerine dayanan tedavileri bireyselleştirmeye yardımcı olacaktır. Ancak, bu yeni görüntüleme yöntemlerinden yararlanmak için kanıt ve standartizasyon eksikliği nedeniyle, morfolojik kriterleri kullanan RECIST ve modifiye RECIST kriterleri klinik pratikte sıklıkla kullanılmaktadır.

Anahtar kelimeler: hepatosellüler karsinom, lökorejional tedavi, ablasyon

KAYNAKLAR

- 1- El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007; 37(suppl2):S88-S94
- 2- Shields A, Reddy KR. Hepatocellular carcinoma: current treatment strategies. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8:457-466
- 3- Shanbhogue AK, Karnad AB, Prasad SR. Tumor response evaluation in oncology: current update. *J Comput Assist Tomogr* 2010; 34:479-484
- 4- Yao FY, Kerlan RK Jr, Hirose R, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma pri-

- or to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008; 48: 819–827
- 5- Mendizabal M, Reddy KR. Current management of hepatocellular carcinoma. *Med Clin North Am* 2009; 93:885–900, viii
- 6- Llovet JM. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7:431–441
- 7- Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012; 379:1245–1255
- 8- Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgró G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol* 2010; 52:380–388
- 9- Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006; 243:321–328
- 10- Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008; 47:82–89
- 11- Yu NC, Raman SS, Kim YJ, Lassman C, Chang X, Lu DS. Microwave liver ablation: influence of hepatic vein size on heat-sink effect in a porcine model. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1087–1092
- 12- Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37:429–442
- 13- Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al.; Precision V Investigators. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:41–52
- 14- Atassi B, Bangash AK, Bahrani A, et al. Multimodality imaging following 90Y radioembolization: a comprehensive review and pictorial essay. *RadioGraphics* 2008; 28:81–99
- 15- Salem R, Lewandowski RJ, Atassi B, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with use of 90Y microspheres (Thera-Sphere): safety, tumor response, and survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1627–1639
- 16- Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011; 140:497–507
- 17- Luo J, Guo RP, Lai EC, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18:413–420
- 18- Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008; 47:71–81
- 19- Llovet JM, Bruix J. Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008; 48:1312–1327
- 20- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378–390
- 21- Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304:2154–2160
- 22- Siegel AB, Cohen EI, Ocean A, et al. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26:2992–2998
- 23- Avila MA, Berasain C, Sangro B, Prieto J. New therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 2006; 25:3866–3884
- 24- Chen MH, Wu W, Yang W, et al. The use of contrast-enhanced ultrasonography in the selection of patients with hepatocellular carcinoma for radio frequency ablation therapy. *J Ultrasound Med* 2007; 26:1055–1063
- 25- Pompili M, Riccardi L, Covino M, et al. Contrast-enhanced gray-scale harmonic ultrasound in the efficacy assessment of ablation treatments for hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005; 25:954–961
- 26- Kim HJ, Kim TK, Kim PN, et al. Assessment of the therapeutic response of hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization: comparison of contrast-enhanced sonography and 3-phase computed tomography. *J Ultrasound Med* 2006; 25:477–486
- 27- Iannaccone R, Laghi A, Catalano C, et al. Hepatocellular carcinoma: role of unenhanced and delayed phase multi-detector row helical CT in patients with cirrhosis. *Radiology* 2005; 234:460–467
- 28- Wald C, Russo MW, Heimbach JK, Hussain HK, Pomfret EA, Bruix J. New OPTN/UNOS policy for liver transplant allocation: standardization of liver imaging, diagnosis, classification, and reporting of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 2013; 266:376–382
- 29- Silva AC, Morse BG, Hara AK, Paden RG, Hongo N, Pavlicek W. Dual-energy (spectral) CT: applications in abdominal imaging. *RadioGraphics* 2011; 31:1031–1046; discussion, 1047–1050
- 30- Kloeckner R, Otto G, Biesterfeld S, Oberholzer K, Dueber C, Pitton MB. MDCT versus MRI assessment of tumor response after transarterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010; 33:532–540
- 31- Kim S, Mannelli L, Hajdu CH, et al. Hepatocellular carcinoma: assessment of response to transarterial chemoembolization with image subtraction. *J Magn Reson Imaging* 2010; 31:348–355
- 32- Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S, et al. Is gadoxetate disodium-enhanced MRI useful for detecting local recurrence of hepatocellular carcinoma after radiofrequency ablation therapy? *AJR* 2012; 198:589–595
- 33- Yoon JH, Lee EJ, Cha SS, et al. Comparison of gadoxetic acid-enhanced MR imaging versus fourphase multi-detector row computed tomography in assessing tumor regression after radiofrequency ablation in subjects with hepatocellular carcinomas. *J Vasc Interv Radiol* 2010; 21:348–356
- 34- Schima W, Ba-Ssalamah A, Kurtaran A, Schindl M, Gruenberger T. Post-treatment imaging of liver tumours. *Cancer Imaging* 2007; 7(spec no A):S28–S36
- 35- Khan MA, Combs CS, Brunt EM, et al. Positron emission tomography scanning in the evaluation of hepatocellular

- carcinoma. *J Hepatol* 2000; 32:792–797
- 36- Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New Response Evaluation Criteria in Solid Tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45:228–247
- 37- Suzuki C, Jacobsson H, Hatschek T, et al. Radiologic measurements of tumor response to treatment: practical approaches and limitations. *RadioGraphics* 2008; 28:329–344
- 38- Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:698–711
- 39- European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:908–943
- 40- Edeline J, Boucher E, Rolland Y, et al. Comparison of tumor response by Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2012; 118:147–156
- 41- Shim JH, Lee HC, Kim SO, et al. Which response criteria best help predict survival of patients with hepatocellular carcinoma following chemoembolization? A validation study of old and new models. *Radiology* 2012; 262:708–718
- 42- Shim JH, Lee HC, Won HJ, et al. Maximum number of target lesions required to measure responses to transarterial chemoembolization using the enhancement criteria in patients with intrahepatic hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56:406–411
- 43- Prajapati HJ, Spivey JR, Hanish SI, et al. mRECIST and EASL responses at early time point by contrast-enhanced dynamic MRI predict survival in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) treated by doxorubicin drug-eluting beads transarterial chemoembolization (DEB TACE). *Ann Oncol* 2012 Dec 5
- 44- Gillmore R, Stuart S, Kirkwood A, et al. EASL and mRECIST responses are independent prognostic factors for survival in hepatocellular cancer patients treated with transarterial embolization. *J Hepatol* 2011; 55:1309–1316
- 45- Nakazawa T, Kokubu S, Shibuya A, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: correlation between local tumor progression after ablation and ablative margin. *AJR* 2007; 188:480–488
- 46- Park MH, Rhim H, Kim YS, Choi D, Lim HK, Lee WJ. Spectrum of CT findings after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *RadioGraphics* 2008; 28:379–390; discussion, 390–392
- 47- Kim YS, Rhim H, Lim HK. Imaging after radiofrequency ablation of hepatic tumors. *Semin Ultrasound CT MR* 2009; 30:49–66
- 48- Chung WS, Lee KH, Park MS, et al. Enhancement patterns of hepatocellular carcinoma after transarterial chemoembolization using drug-eluting beads on arterial phase CT images: a pilot retrospective study. *AJR* 2012; 199:349–359
- 49- Kwan SW, Fidelman N, Ma E, Kerlan RK Jr, Yao FY. Imaging predictors of the response to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a radiological-pathological correlation. *Liver Transpl* 2012; 18:727–736
- 50- Dromain C, de Baere T, Elias D, et al. Hepatic tumors treated with percutaneous radio-frequency ablation: CT and MR imaging follow-up. *Radiology* 2002; 223:255–262
- 51- Ibrahim SM, Nikolaidis P, Miller FH, et al. Radiologic findings following Y90 radioembolization for primary liver malignancies. *Abdom Imaging* 2009; 34:566–581
- 52- Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009; 49:1185–1193
- 53- Keppke AL, Salem R, Reddy D, et al. Imaging of hepatocellular carcinoma after treatment with yttrium-90 microspheres. *AJR* 2007; 188:768–775
- 54- Kim MJ, Choi JI, Lee JS, Park JW. Computed tomography findings of sorafenib-treated hepatic tumors in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2011; 26: 1201–1206
- 55- Galizia MS, Tore HG, Chalian H, Yaghamai V. Evaluation of hepatocellular carcinoma size using two-dimensional and volumetric analysis: effect on liver transplantation eligibility. *Acad Radiol* 2011; 18:1555–1560
- 56- Yaghamai V, Miller FH, Rezaei P, Benson AB 3rd, Salem R. Response to treatment series. Part 2. Tumor response assessment: using new and conventional criteria. *AJR* 2011; 197:18–27
- 57- Park MS, Kim S, Patel J, et al. Hepatocellular carcinoma: detection with diffusion-weighted versus contrast-enhanced magnetic resonance imaging in pretransplant patients. *Hepatology* 2012; 56:140–148
- 58- Kamel IR, Liapi E, Reyes DK, Zahurak M, Bluemke DA, Geschwind JF. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging. *Radiology* 2009; 250:466–473
- 59- Parikh T, Drew SJ, Lee VS, et al. Focal liver lesion detection and characterization with diffusion-weighted MR imaging: comparison with standard breath-hold T2-weighted imaging. *Radiology* 2008; 246:812–822
- 60- Goshima S, Kanematsu M, Kondo H, et al. Evaluating local hepatocellular carcinoma recurrence post-transcatheter arterial chemoembolization: is diffusion-weighted MRI reliable as an indicator? *J Magn Reson Imaging* 2008; 27:834–839
- 61- Taouli B, Johnson RS, Hajdu C, et al. Hepatocellular carcinoma: perfusion quantification with 3D perfusion-weighted MR imaging. *AJR* 2013