

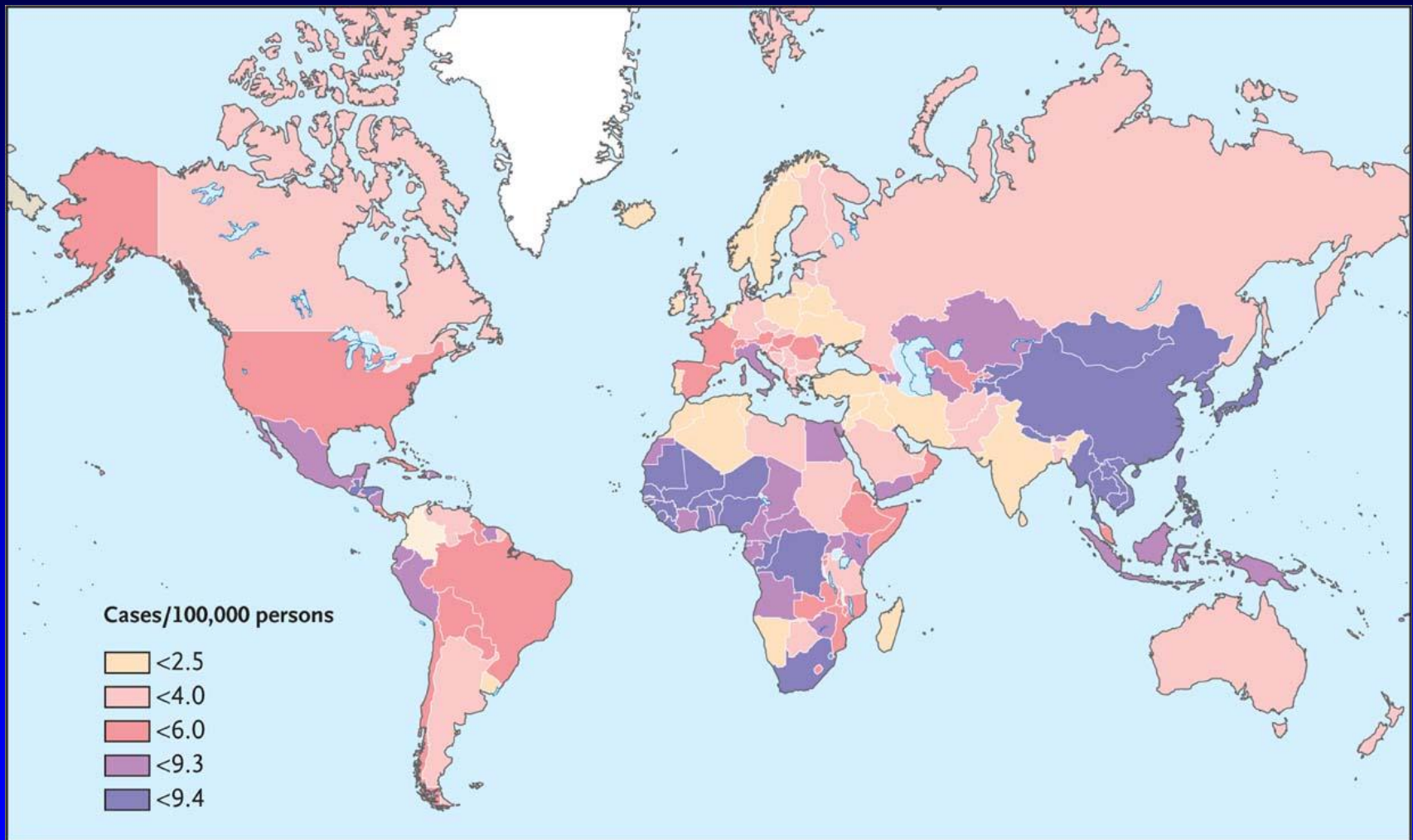
Συγχρονες απόψεις στον Ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Καθηγητής Σπύρος Π. Ντουράκης

ΗΚΚ

- Συνήθως (90%) σε κίρρωση
- Ο Ινοπεταλιώδης (fibrolamellar) ΗΚΚ χωρίς κίρρωση με καλύτερη πρόγνωση

Regional Variation in the Estimated Age-Standardized Incidence Rates of Liver Cancer.

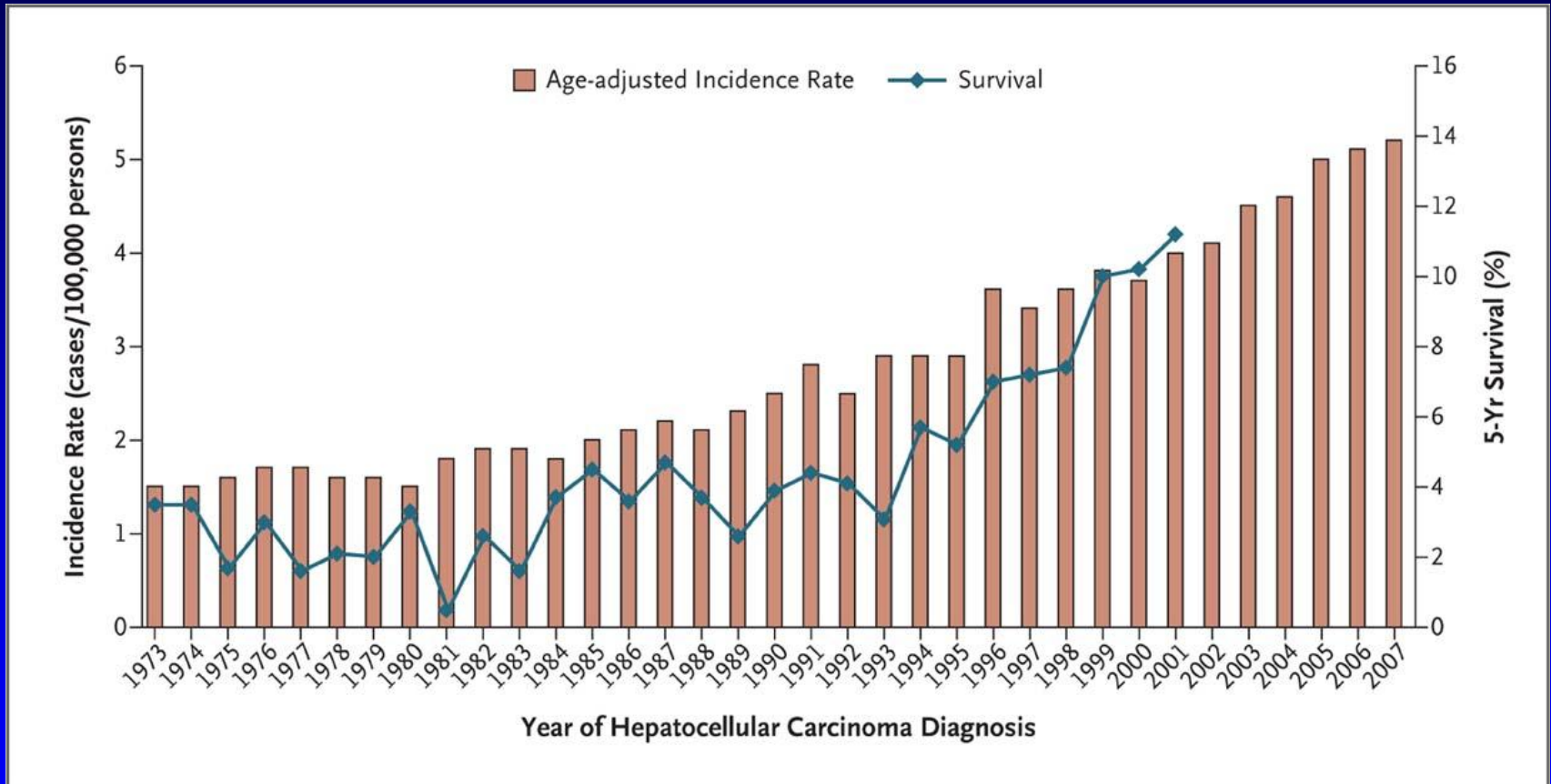


EI-Serag HB. N Engl J Med 2011;365:1118-1127



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

Age-Adjusted Incidence and 5-Year Survival Rates for Patients with Hepatocellular Carcinoma in the United States, 1973–2007.

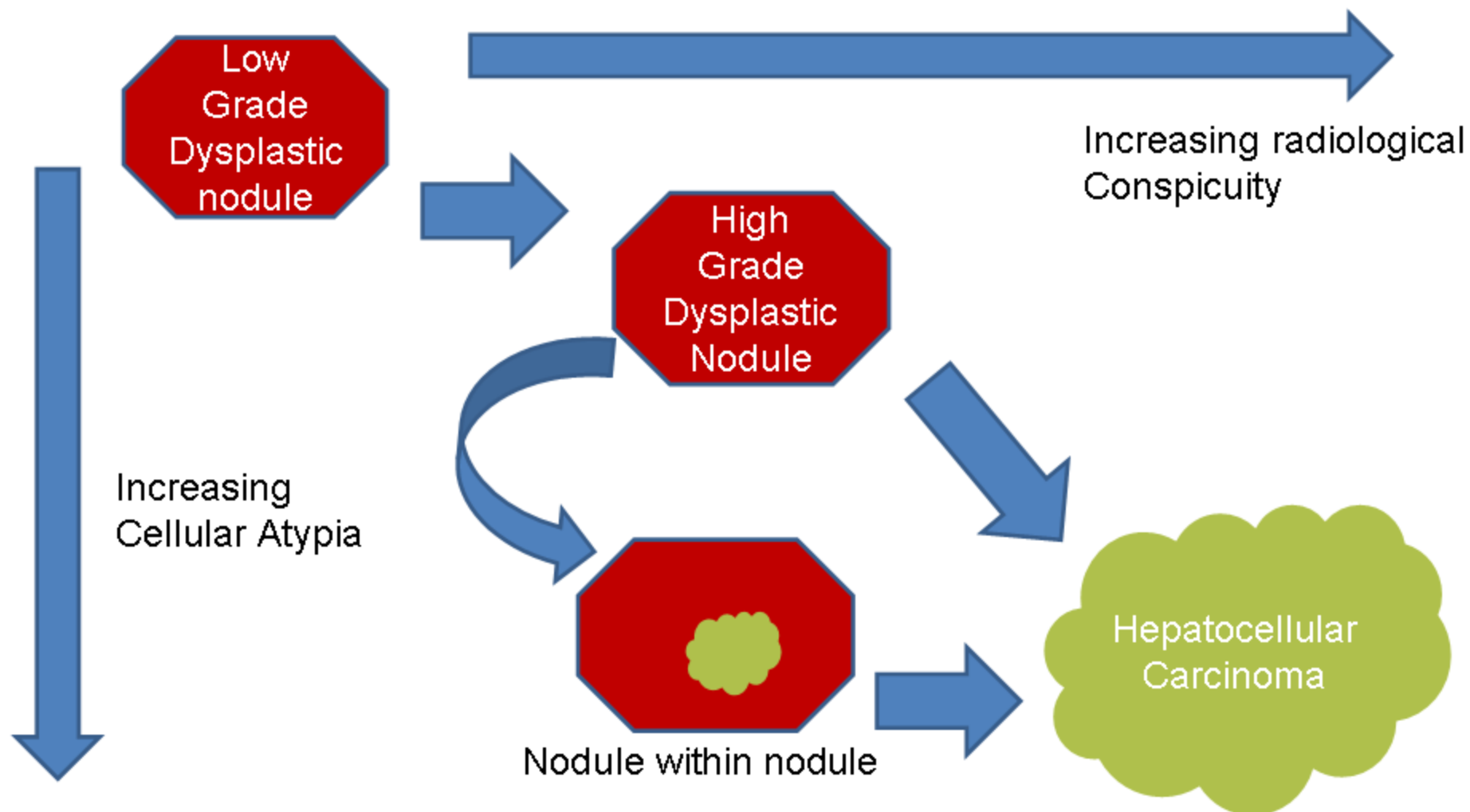


EI-Serag HB. N Engl J Med 2011;365:1118-1127

ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΗΚΚ

- Δεν είναι πλήρως γνωστή.
- Μετάβαση από την δυσπλαστική εστία στο δυσπλαστικό όζο και στον ΗΚΚ
- **Προνεοπλασματική φάση** διάρκειας 10-30 ετών
- **Δυσπλαστική φάση** διάρκειας 3-5 ετών
- **Νεοπλασματική φάση** (διάρκειας περίπου 5 ετών με μακρά υποκλινική πορεία).

Multi-step hypothesis of Hepatocarcinogenesis



ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ ΗΚΚ

- Διπλασιασμός του όγκου σε ΗΧΟ: **1-19 μήνες**
(διάμεση **6 μήνες**)
- Για διάμετρο 10 cm : 10 μήνες-10 χρόνια.
- Τα συμπτώματα καθυστερούν.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

- Άλγος δεξιού υποχονδρίου σε κίρρωτικό
- Ταχεία επιβάρυνση της κλινικής πορείας της κίρρωσης (Ρήξη της αντιρρόπησης)
- Καταβολή, πυρετός, ίκτερος
- Ασκίτης (διίδρωμα, αιμοπεριτόναιο).
- Κιρσορραγία (+/- θρόμβωση πυλαίας).
- Παρανεοπλασματικά (υπογλυκαιμία, ερυθροκυττάρωση, υπερασβεστιαιμία).
- Αρτηριακό φύσημα, ήχος τριβής

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Συμπτώματα	%
Κανένα	23%
Κοιλιακό άλγος	32%
Ασκίτης	8%
Ικτερος	8%
Ανορεξία-απώλεια βάρους	10%
Καταβολή	6%
Αιμορραγία	4%
Εγκεφαλοπάθεια	2%

ΕΡΩΤΗΣΗ

Οι παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις του ΗΚΚ περιλαμβάνουν τα ακόλουθα, **εκτός:**

- Υπογλυκαιμία
- Ερυθροκυττάρωση
- Υπονατριαιμία
- Υπερασβεστιαίμια

ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ΗΚΚ

- Αγγειοβριθής. Νεοαγγειογένεση. Λεμφαδένες, πνεύμων, επινεφρίδια, οστά, περιτόναιο
- Αναζήτηση επί συμπτωμάτων.
- Διήθηση φλεβών
- Πολυεστιακή ανάπτυξη ή μεταστάσεις μέσω του πυλαίου συστήματος;
- Μικρομεταστάσεις.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- Μη ειδικός
- Της κίρρωσης
- Αύξηση χολοστατικών ενζύμων (ALP, γ-GT).
- Υποψία: Αύξηση ALP σε μη-χολοστατική κίρρωση

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

- **Απεικονιστικώς** (αυξημένη αιμάτωση, ταχεία κάθαρση σε 1-2 απεικονίσεις)
- **α_1 -εμβρυική πρωτεΐνη** > 400 ng/ml
- **Ιστολογική εξέταση**

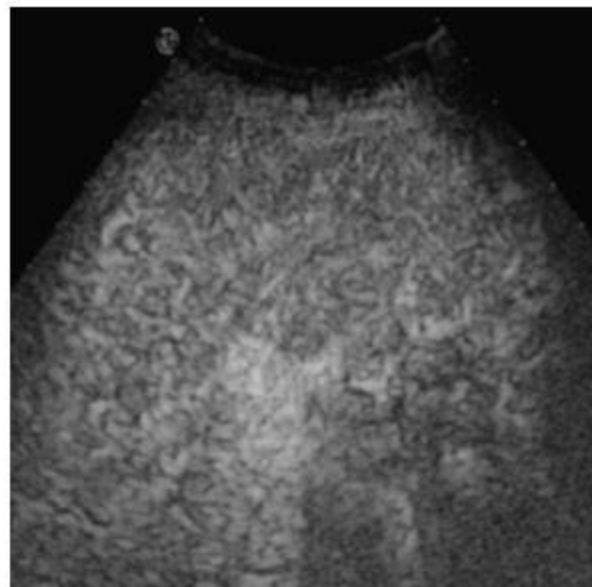
Η απεικονιστική διάγνωση

- **Υπερηχογράφημα +/- ΕΦ ενισχυτή της ηχογένειας**
(ευασθησία 71%, ειδικότητα 93%)
- **Πολυτομική ελικοειδή (spiral) αξονική τομογραφία**
(ευασθησία 54%, ειδικότητα 93%)
- **Μαγνητική τομογραφία με ΕΦ παραμαγνητικής ουσίας**
(ευασθησία 77%, ειδικότητα 97%)
- **Αγγειογραφία με ή χωρίς έγχυση Lipiodol**
- **Ποζιτρονική τομογραφία (PET/CT) ;**

Contrast Enhanced Ultrasound



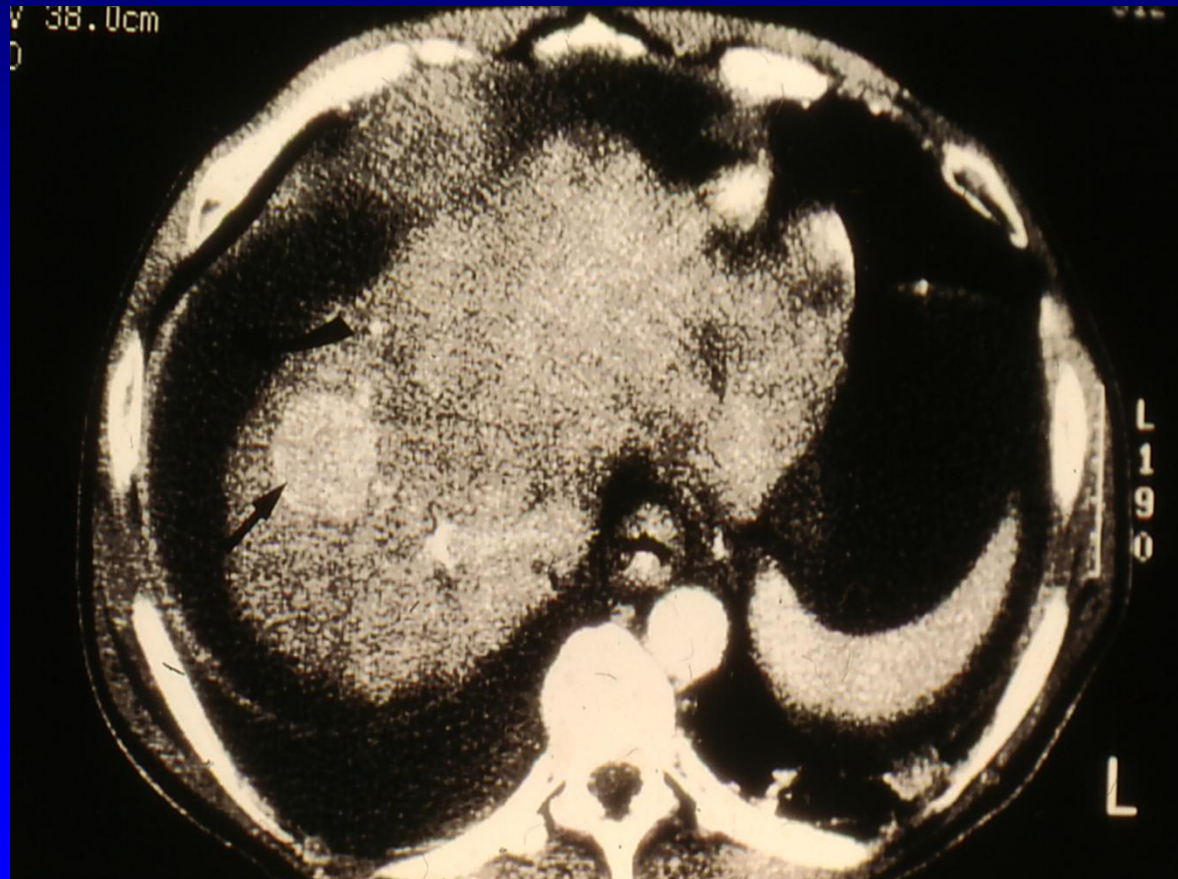
Arterial enhancement



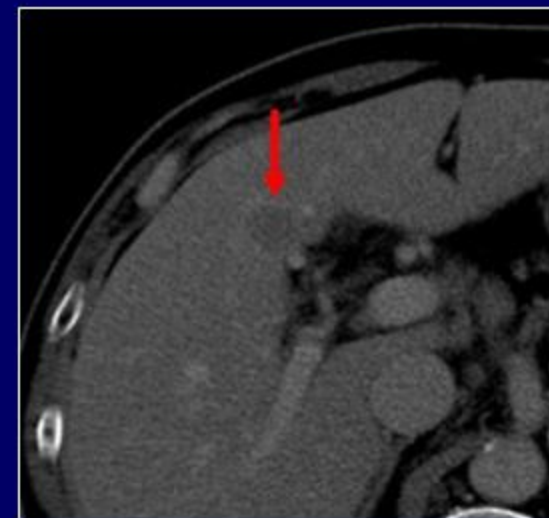
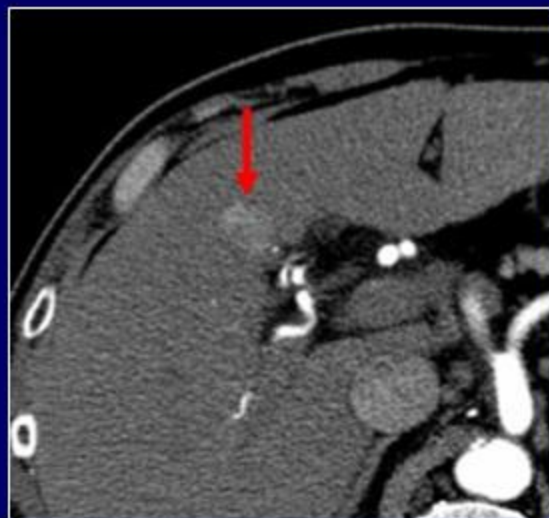
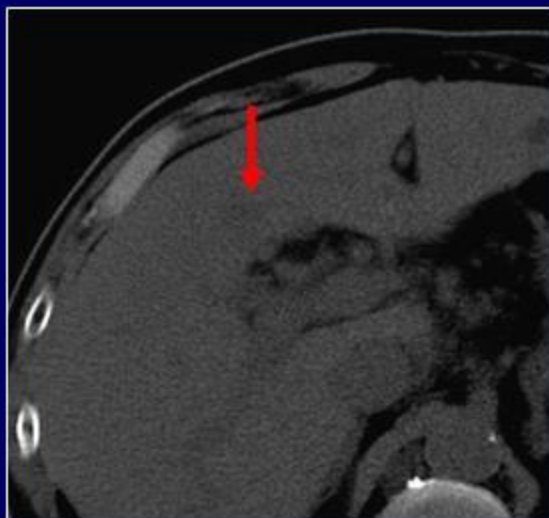
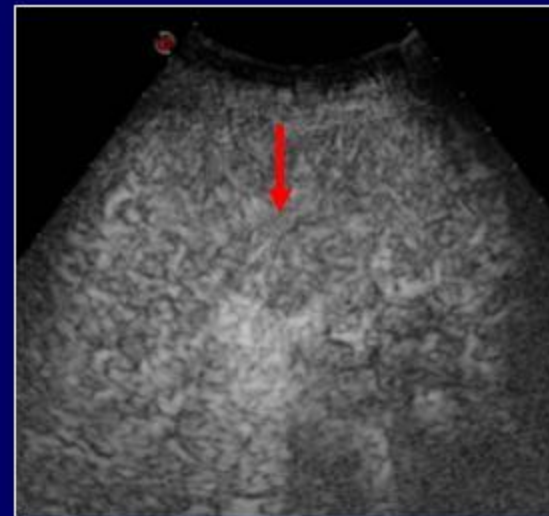
Washout

Lesions 2cm or less	Sensitivity	Specificity
Contrast Enhanced	52-91%	87-93%
CT/ MRI	62-80%	97-98%

ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



HCC: Typical Vascular Pattern

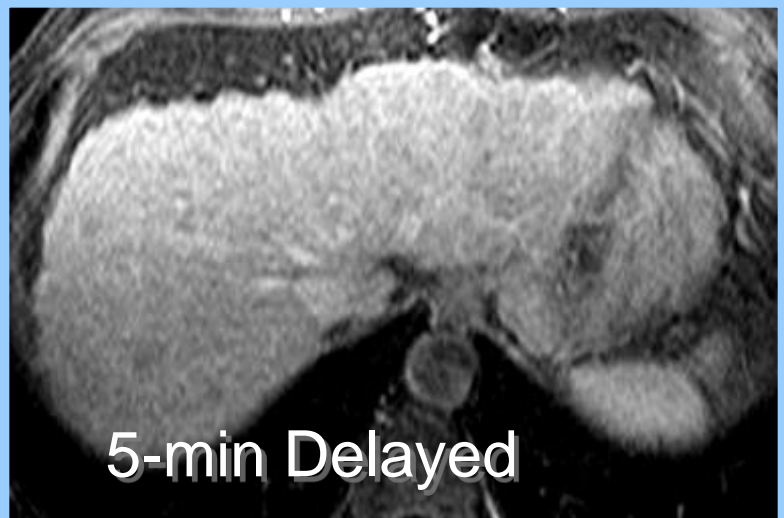
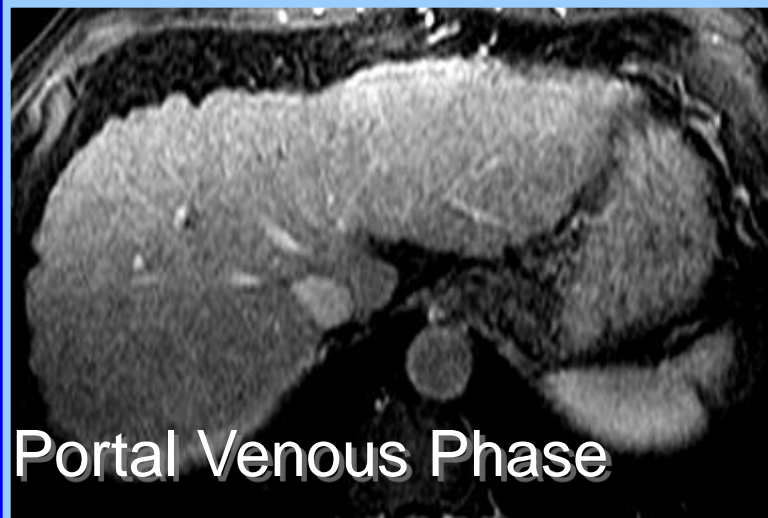
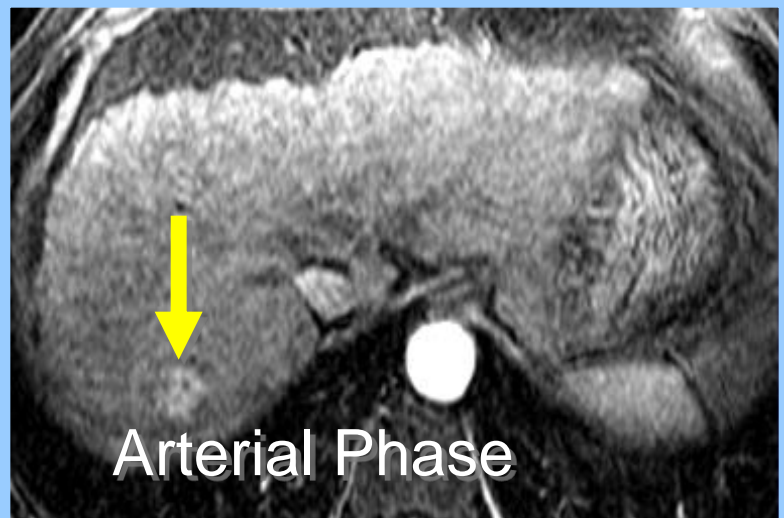
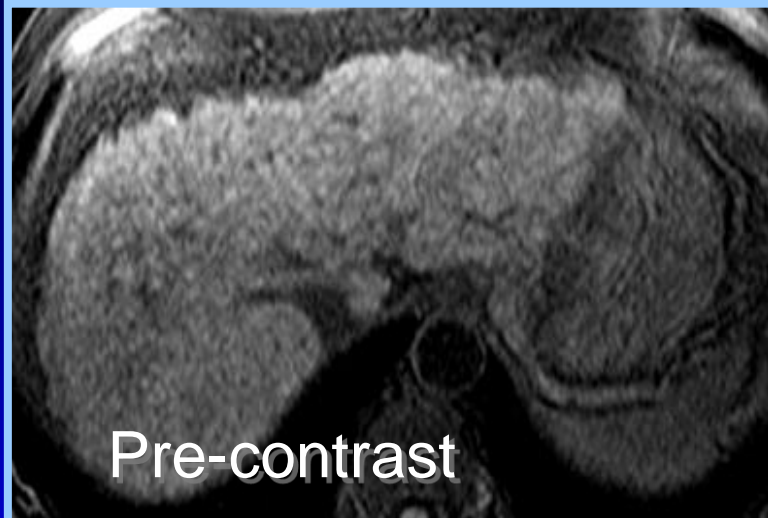


Baseline

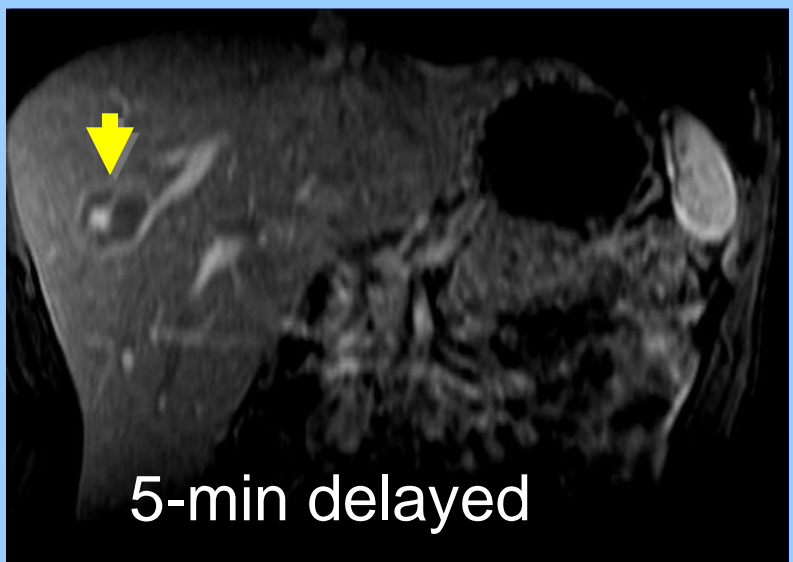
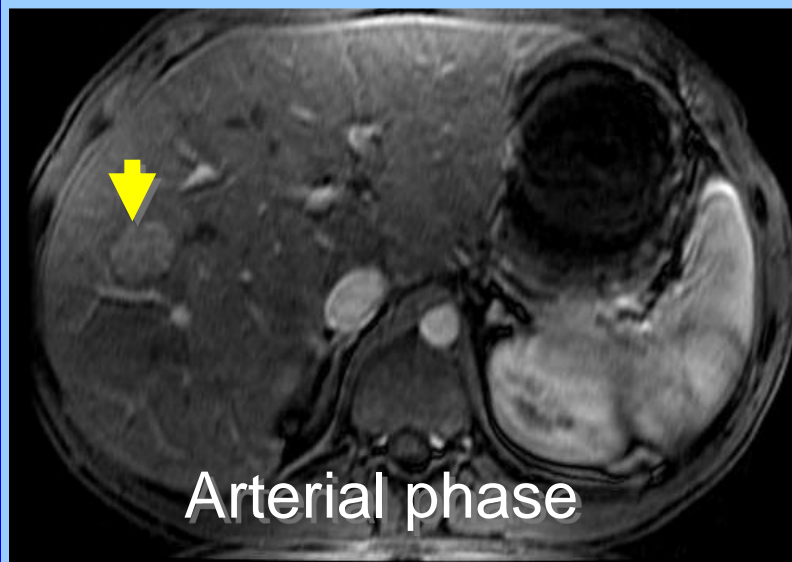
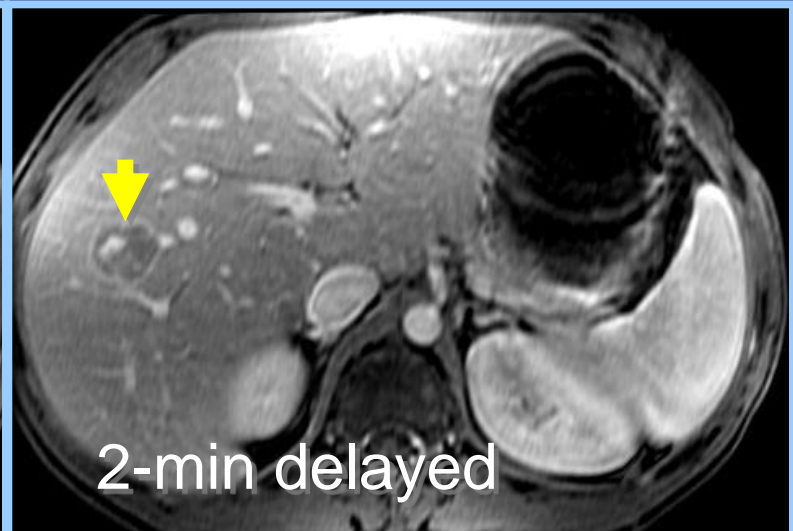
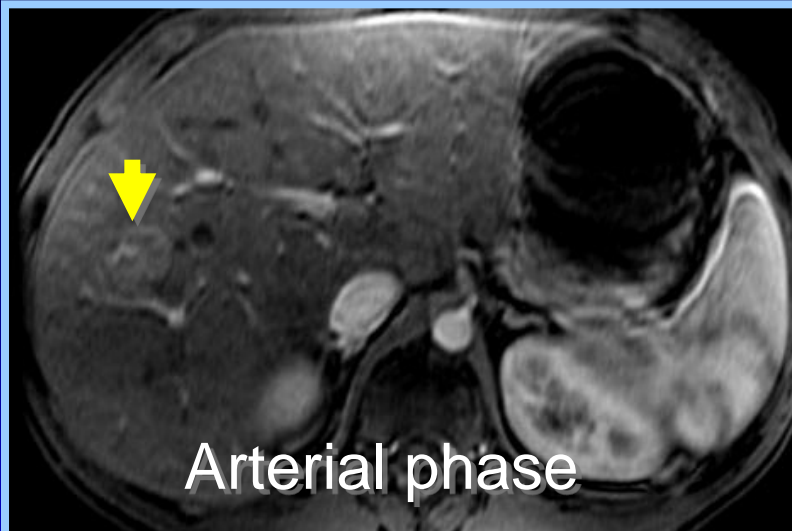
Arterial phase

Portal venous phase

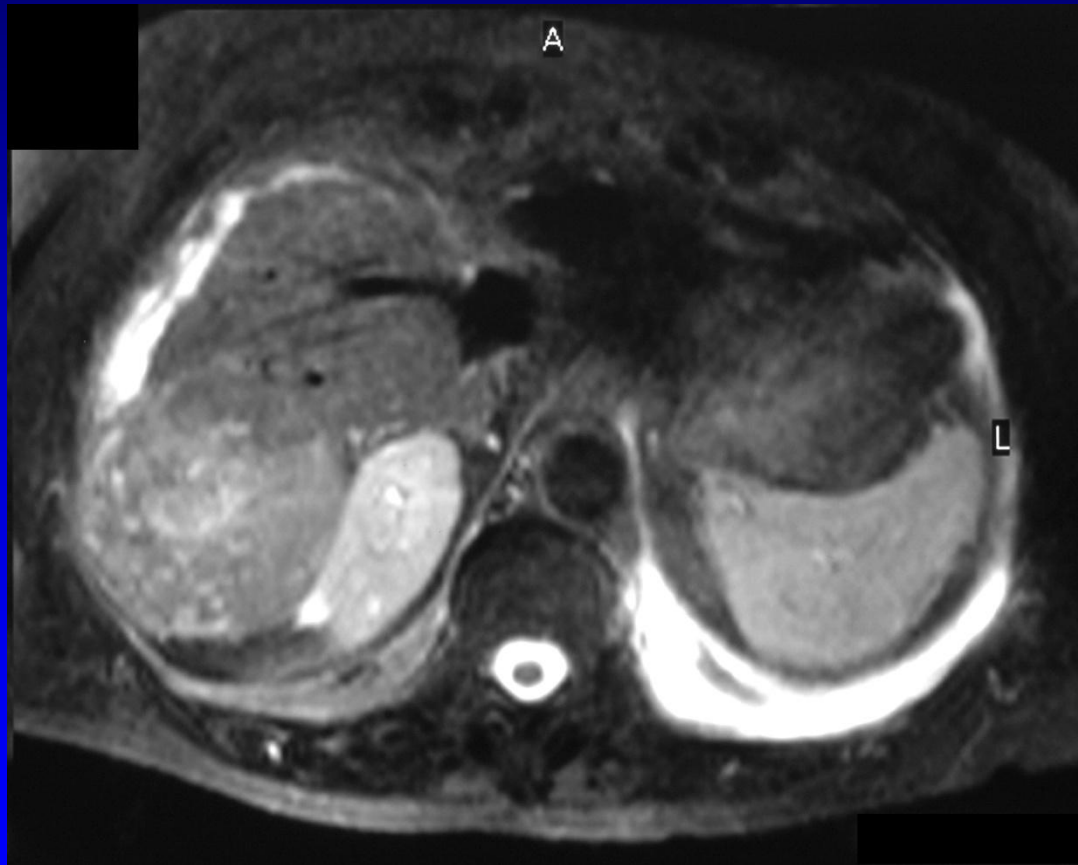
Triple Phase Imaging of Hepatocellular Carcinoma



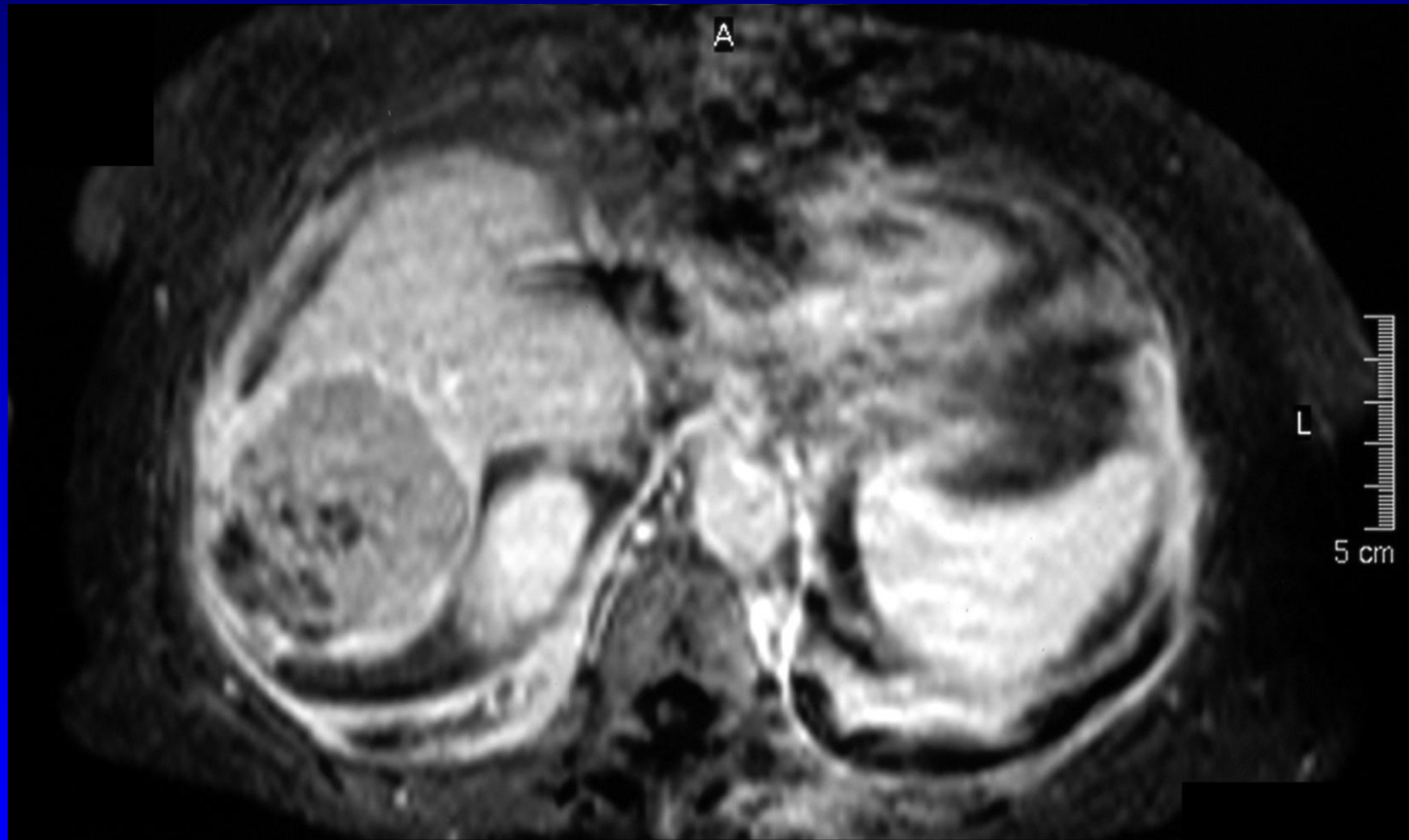
Washout in HCC



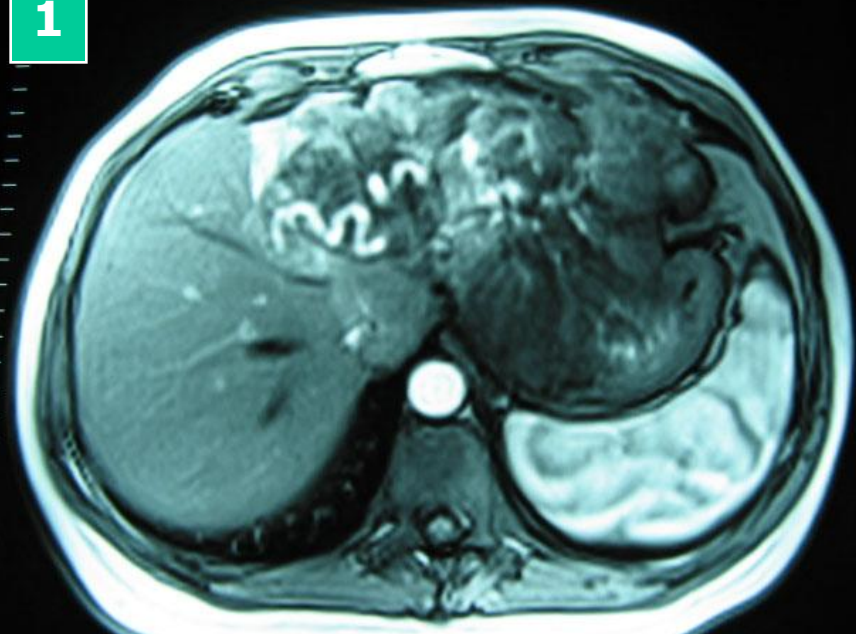
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



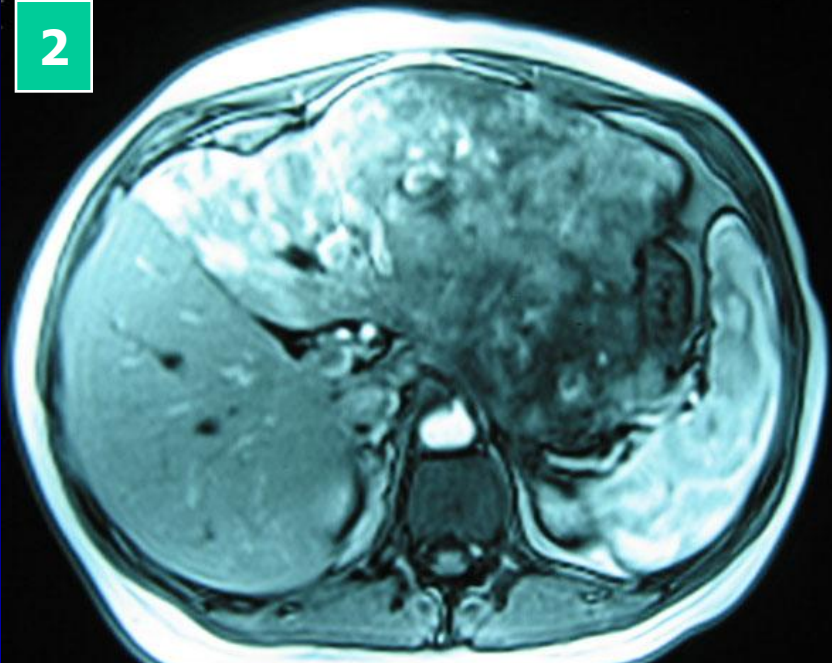
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ



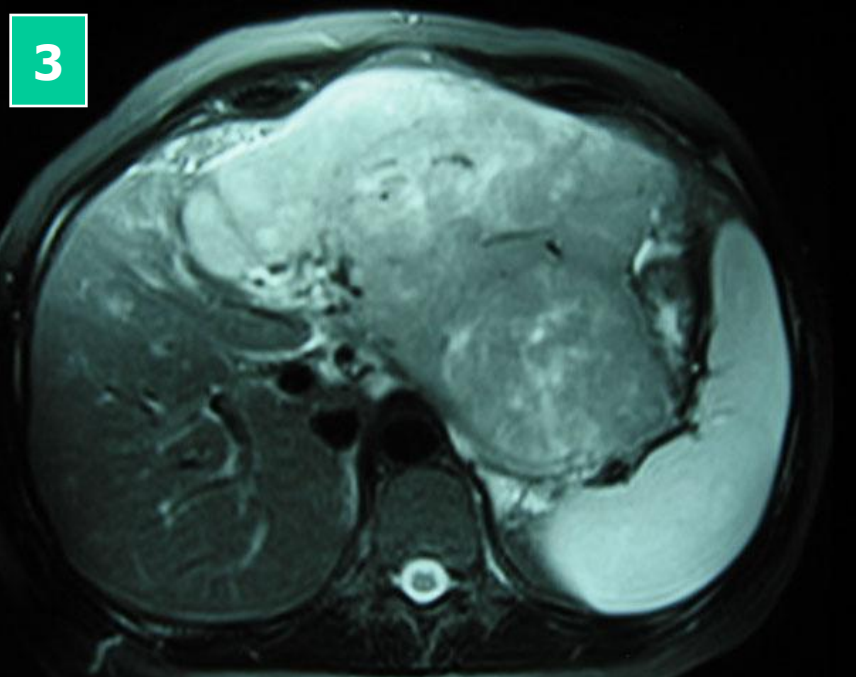
1



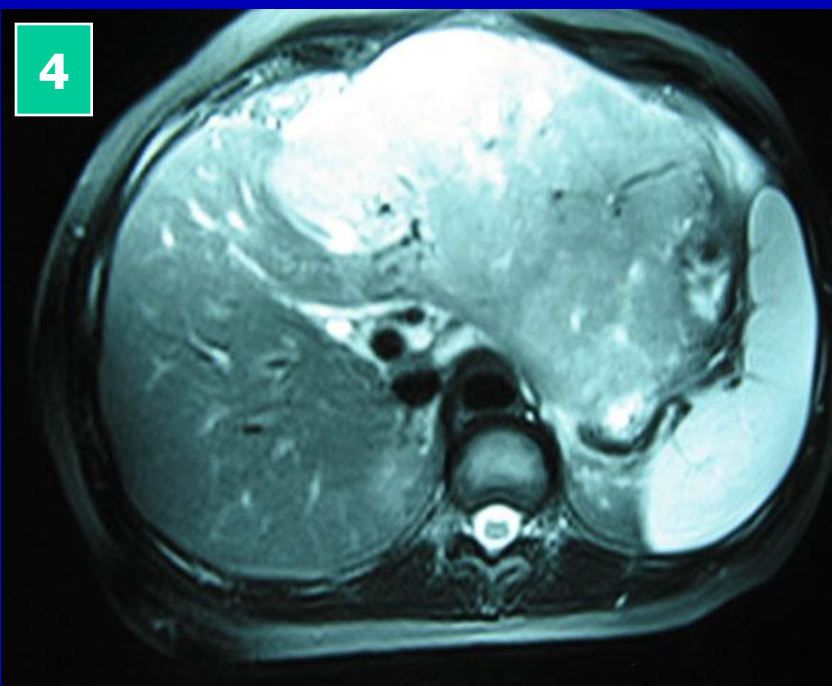
2



3



4



Dynamic MRI Spiral CT for Diagnosis of HCC

Variables	Dynamic MRI	Spiral CT
Sensitivity	76% (58/76)	61% (43/70)
Specificity	75 % (18/24)	66% (12/18)
PPV	90% (58/64)	87% (43/49)
NPV	50% (18/36)	30% (12/39)
LR positive test	3.04	1.79

n= 55 cirrhotics (29 with HCC)

1



2



3



α1-εμβρυική πρωτεΐνη

- **Γλυκοπρωτεΐνη MB 69.000**
- **Παραγωγή:** Κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής από το ήπαρ, το λεκιθικό ασκό και το γαστρεντερικό επιθήλιο
- **Χρόνος ημίσειας ζωής :** 3.5-6 ημέρες
- **Κλινικά χρήσιμο:** εμβρυικό νεόπλασμα όρχεος, ΗΚΚ

Η α_1 εμβρυϊκή πρωτεΐνη στη διάγνωση του ΗΚΚ

- **> 400ng/ml.** (Ευαισθησία 39-64%, Ειδικότητα 76-91%, Θετική προγνωστική αξία 9-32%). Σπάνια ανιχνεύονται σε άλλες παθήσεις του ήπατος
- Η διάγνωση καθυστερημένη
- Τα 2/3 των ΗΚΚ με διάμετρο <4 εκ : <200 IU/L
- Το 20% δεν παρουσιάζουν ποτέ αύξηση
- Η προοδευτική αύξηση είναι διαγνωστική ΗΚΚ ακόμη και εάν δεν έχει φθάσει τα παραπάνω επίπεδα

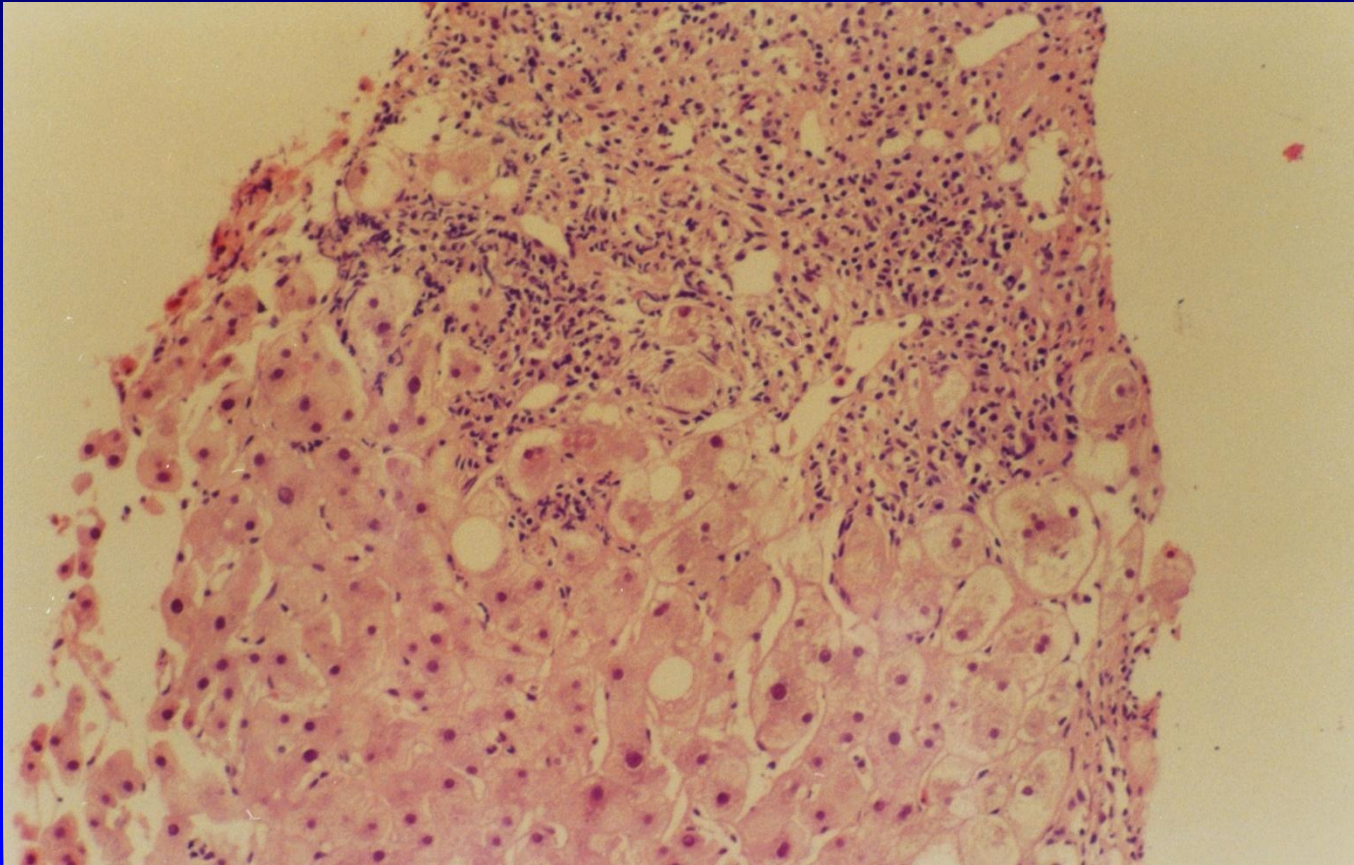
Η α_1 εμβρυϊκή πρωτεΐνη στη διάγνωση του ΗΚΚ

- Διάγνωση (+) υπό όρους
- Πληθυσμιακός έλεγχος (-)
- Έγκαιρη διάγνωση (-)
- Παρακολούθηση θεραπείας (\pm)
- Πρόγνωση (\pm)

ΕΡΩΤΗΣΗ

- Α. Τα επίπεδα της α_1 εμβρυικής πρωτεΐνης είναι διαγνωστικά του ΗΚΚ
- >100 ng/ml
- >400 ng/ml
- >20 ng/ml
- >1000 ng/ml

Ιστολογική διάγνωση



HCC Diagnosis

Performance Characteristics of Histopathology for HCC

	Sensitivity	Specificity
Cytology	80-75%	69-73%
Histology	61-89%	82-88%
Cytology + Histology	75-90%	100%

Post biopsy seeding



Original Article

Gene Expression in Fixed Tissues and Outcome in Hepatocellular Carcinoma

Yujin Hoshida, M.D., Ph.D., Augusto Villanueva, M.D., Masahiro Kobayashi, M.D., Judit Peix, A.S., Derek Y. Chiang, Ph.D., Amy Camargo, B.A., Supriya Gupta, B.S., Jamie Moore, M.A., B.S., Matthew J. Wrobel, M.S., Jim Lerner, B.S., Michael Reich, B.S., Jennifer A. Chan, M.D., Jonathan N. Glickman, M.D., Ph.D., Kenji Ikeda, M.D., Masaji Hashimoto, M.D., Goro Watanabe, M.D., Maria G. Daidone, Ph.D., Sasan Roayaie, M.D., Myron Schwartz, M.D., Swan Thung, M.D., Helga B. Salvesen, M.D., Ph.D., Stacey Gabriel, Ph.D., Vincenzo Mazzaferro, M.D., Jordi Bruix, M.D., Scott L. Friedman, M.D., Hiromitsu Kumada, M.D., Josep M. Llovet, M.D., and Todd R. Golub, M.D.

Βιοψία από περιοχή εκτός ΗΚΚ

N Engl J Med
Volume 359(19):1995-2004
November 6, 2008

Gene Expression in Fixed Tissues and Outcome in Hepatocellular Carcinoma

- Η γονιδιακή έκφραση στην πέριξ περιοχή συσχετίζεται με καθυστερημένες υποτροπές που στην πραγματικότητα είναι νέοι ΗΚΚ

Πρώιμη Διάγνωση ΗΚΚ

- Σε ήδη εγκατεστημένη κίρρωση δεν υπάρχει τρόπος να εξαφανισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ. Η μόνη λογική αντιμετώπιση είναι η πρώιμη διάγνωση.

([J Hepatol 2001;35:421](#), [Ann Intern Med 1999;131:696](#), [J Hepatol 2001;34:593](#))

Η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ

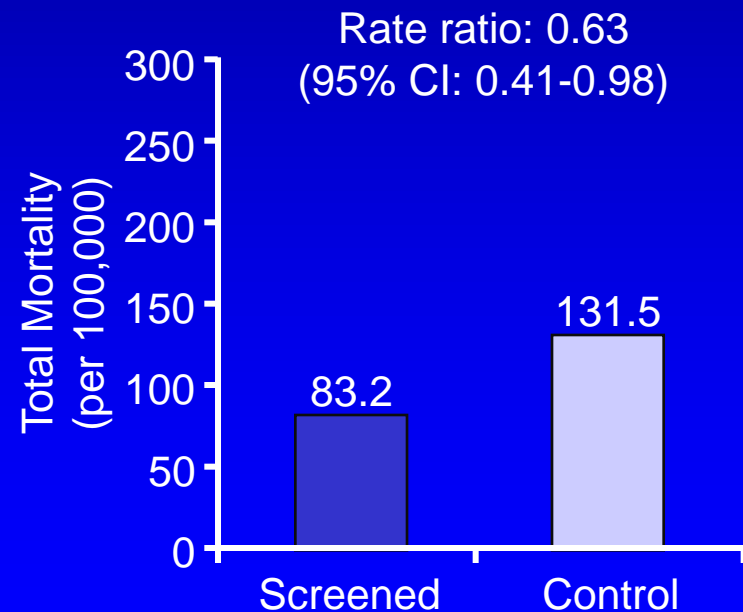
- Όλοι οι κίρρωτικοί
- Σε χρόνια ΗΒV λοίμωξη:
 - Άνδρες > 40 ετών
 - Γυναίκες > 50 ετών
 - Οικογενειακό ιστορικό

Η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ

- Ο έλεγχος με **υπερηχογράφημα 6 μήνες** (διπλασιασμός του όγκου: **1-19 μήνες - διάμεση 6 μήνες**) αποσκοπεί στην ανάδειξη του νεοπλασματος σε μικρό (**διάμετρος < 3 εκ**) μέγεθος, που μπορεί να αντιμετωπισθεί αποτελεσματικότερα με χειρουργική ή περιοχική θεραπεία.

Surveillance for HCC

- Objective: to reduce mortality from HCC
- Single randomized controlled trial showed that surveillance of HBV carriers with semiannual AFP and ultrasound reduced HCC-related mortality by 37%
- 18,816 people with HBV infection or history of chronic hepatitis in urban Shanghai, China, enrolled
- Surveillance group: US and AFP every 6 mos (n = 9373)
- Control group: no surveillance (n = 9443)



α1FP σαν Εξέταση Πρώιμης Διάγνωσης ΗΚΚ

- Δεν είναι ιδιαίτερα καλή:

Διαγνωστικά Χαρακτηριστικά α1FP		
Ευαισθησία	Ειδικότητα	Θετική Προγνωστική Αξία
39-64%	76-91%	9-32%

(Hepatology 1995;22:432, J Hepatol 2001;34:603, J Hepatol 2001;34:570)

HCC Surveillance by Ultrasound

- Performance characteristics of ultrasound superior to any serologic test
 - Sensitivity: 65% to 80%
 - Specificity: > 90%

Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update.

<http://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked Practice Guidelines/HCCUpdate2010.pdf>.

Accessed September 13, 2010.

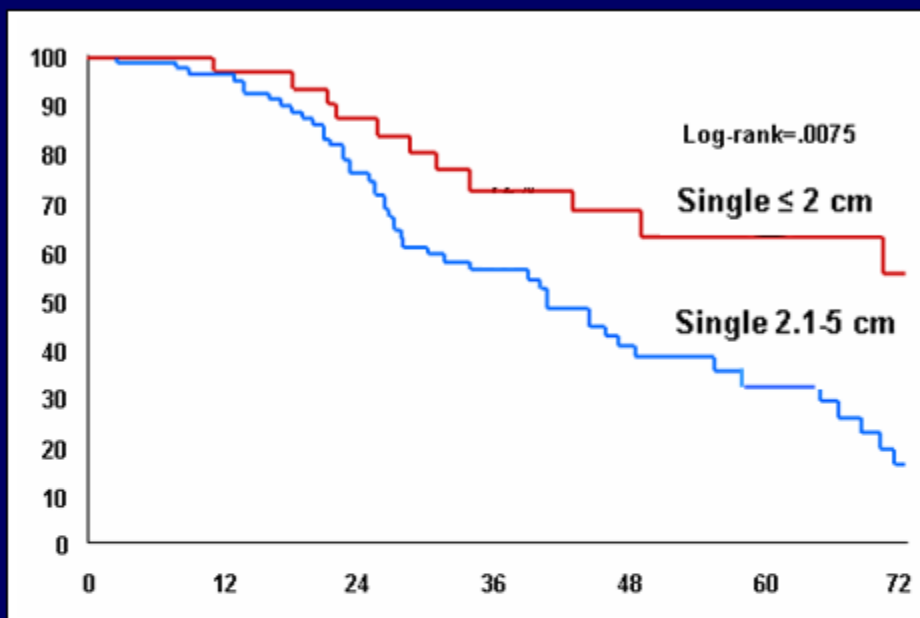
HCC Surveillance by CT Scan

- **No evidence** to support the use of CT scanning for routine HCC surveillance
 - PPV and NPV unknown
 - Accurate use of CT requires 4-phase contrast CT
 - **Radiation exposure is significant**
 - **In the absence of contrast CT, false-positive rate very high**
 - Cannot distinguish small HCC from dysplastic nodules or arterialized cirrhotic nodules
 - Flow abnormalities create diagnostic difficulty

Surveillance Interval

- **Interval depends on:**

- Tumor growth rate
- Prognosis at different sizes:
 - < 2 cm (very early)
 - 2-5 cm (early)
- Time from undetectability to 2 cm: 4-12 months



Sala M et al. BCLC. Hepatology 2004

- **Recommendations:**

- 6 months (*EASL Monothematic Conference, J Hepatol 2001*)
- 6 to 12 months (*AASLD Practice Guideline, Hepatology 2005*)
- 3 months for high-risk, 6 months for low-risk (*JSH, 2008*)
(higher risk does not mean faster tumor growth)

Combination of AFP and Ultrasound for Surveillance

- Combination increases detection, but increases false-positives and costs
- False-positive rates
 - AFP alone: 5.0%
 - Ultrasound alone: 2.9%
 - AFP/ultrasound combined: 7.5%
- Ultrasound costs \$2000 per tumor found
- AFP/ultrasound costs \$3000 per tumor found

ΕΡΩΤΗΣΗ

- Η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ σε κίρρωτικό ασθενή γίνεται με:
- Παρακολούθηση για εκδήλωση συμπτωμάτων
- Τα επίπεδα α_1 εμβρυικής πρωτεΐνης ανά 6μηνο
- Με ΗΧΟ ανά 6μηνο
- Με ΗΧΟ ανά 3μηνο

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΗΚΚ

- **ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ**
 - Αδένωμα
 - Εστιακή οζώδης υπερπλασία
 - Αγγειομυολίπωμα
- **ΚΑΚΟΗΘΕΙΣ**
 - **ΠΡΩΤΟΠΑΘΗ**
 - Χολαγγειοκαρκίνωμα
 - Αιμαγγειοενδοθηλίωμα
 - **ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΑ**
 - Αδενο-Ca
 - Νευροενδοκρινικό-Ca

Η διαφορική διάγνωση του ΗΚΚ Σε κίρρωση

- καλοήθεις (αναγεννητικοί όζοι)
- προκαρκινωμάτωδεις (δυσπλαστικοί όζοι)
- μη νεοπλασματικές (συρρέουσα ηπατική ίνωση)

Σε βλάβη <1 εκ, δύσκολη ΔΔ από τον δυσπλαστικό όζο

Η παρακολούθηση με τους υπερήχους αποτελεί την καταλληλότερη διαχείριση καθόσον στην πλειονότητα τους οι βλάβες αυτές είναι καλοήθεις

ΟΖΟΣ ΣΕ ΚΙΡΡΩΣΗ



*Υπεραγγειούμενη αρτηριακή βλάβη και
Υποαγγειούμενη βλάβη στην πυλαία φάση

Επιτήρηση

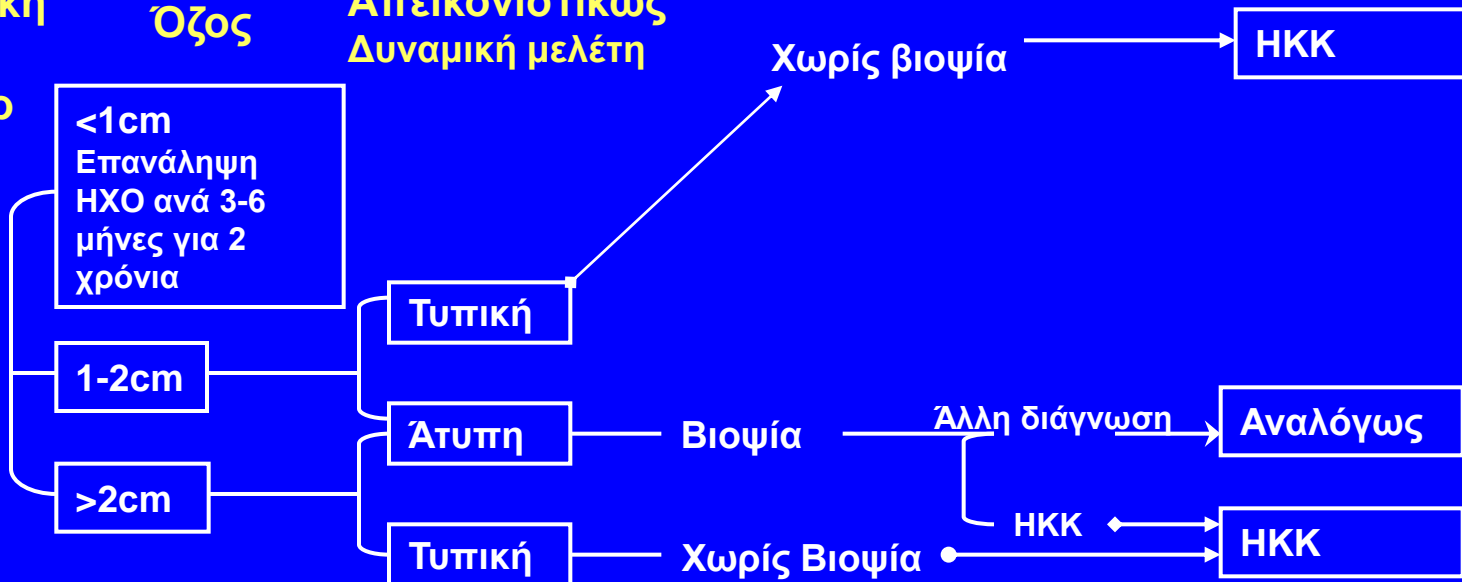
Διάγνωση

Θεραπεία

Χωροκατακτητική
εξεργασία σε
κίρρωτικό ήπαρ

Όζος

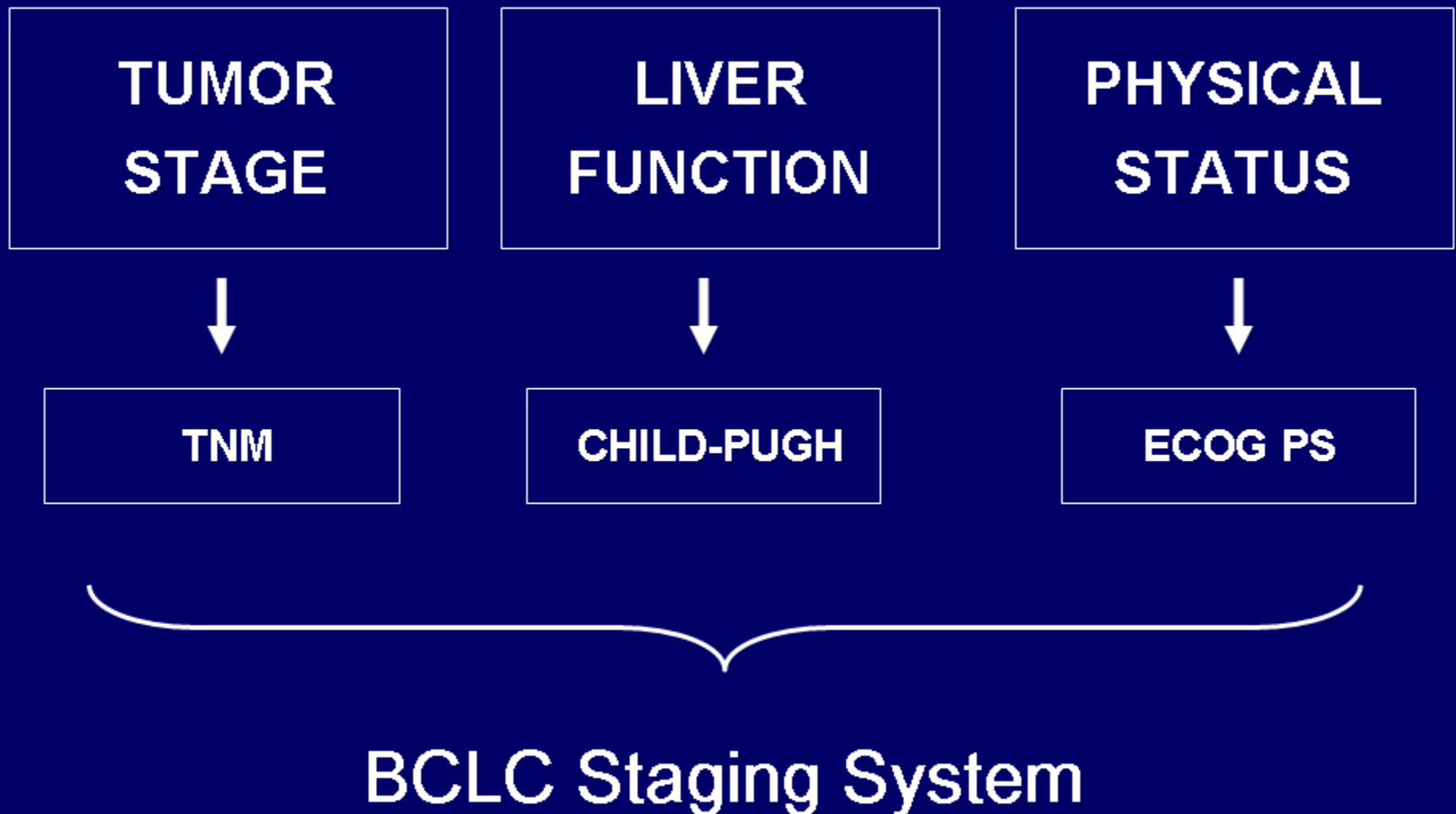
Απεικονιστικώς
Δυναμική μελέτη



Staging Systems for Hepatocellular Carcinoma

System	Hepatic function	AFP	P.S.	Tumor burden
BCLC	CTP	No	Yes	Tumor size, No. of nodules and PVT
Okuda	Ascites Albumin Bilirubin	No	No	Tumor greater or less than 50% of cross-sectional area of liver
TNM	No	No	No	No. of nodules, tumor size, presence of PVT and metastasis
CLIP	CTP	Yes	No	No. of nodules, tumor greater or less than 50% area of liver, PVT
CUPI	Ascites Bilirubin A.P.	Yes	Symptoms	TNM
JIS	CTP	No	No	TNM
GETCH	Bilirubin A.P.	Yes	Yes	PVT

Staging the HCC Patient

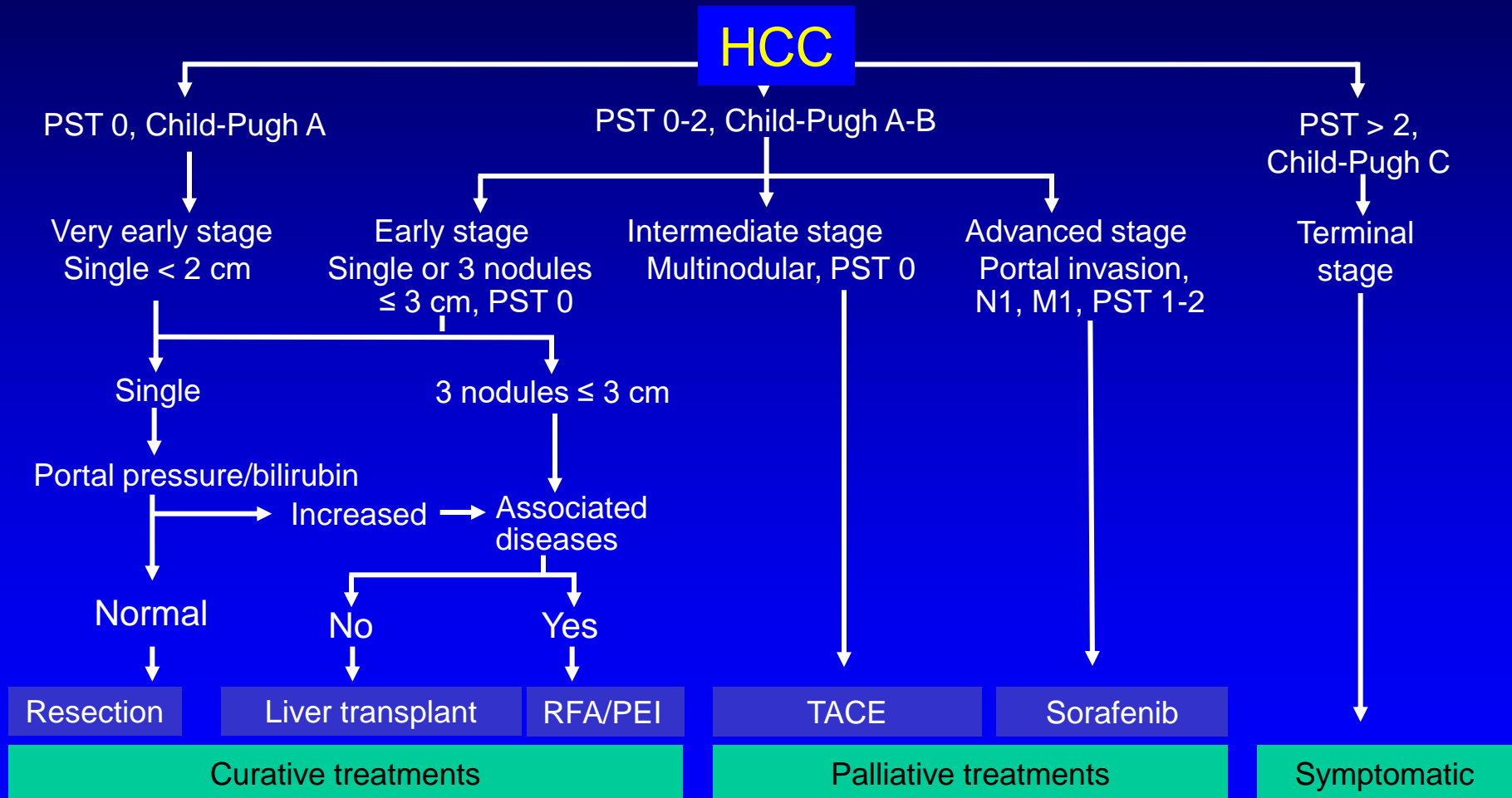


(Semin Liver Dis 1999 to J Natl Cancer Inst 2008 - endorsed by EASL and AASLD)

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΗΚΚ BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC)

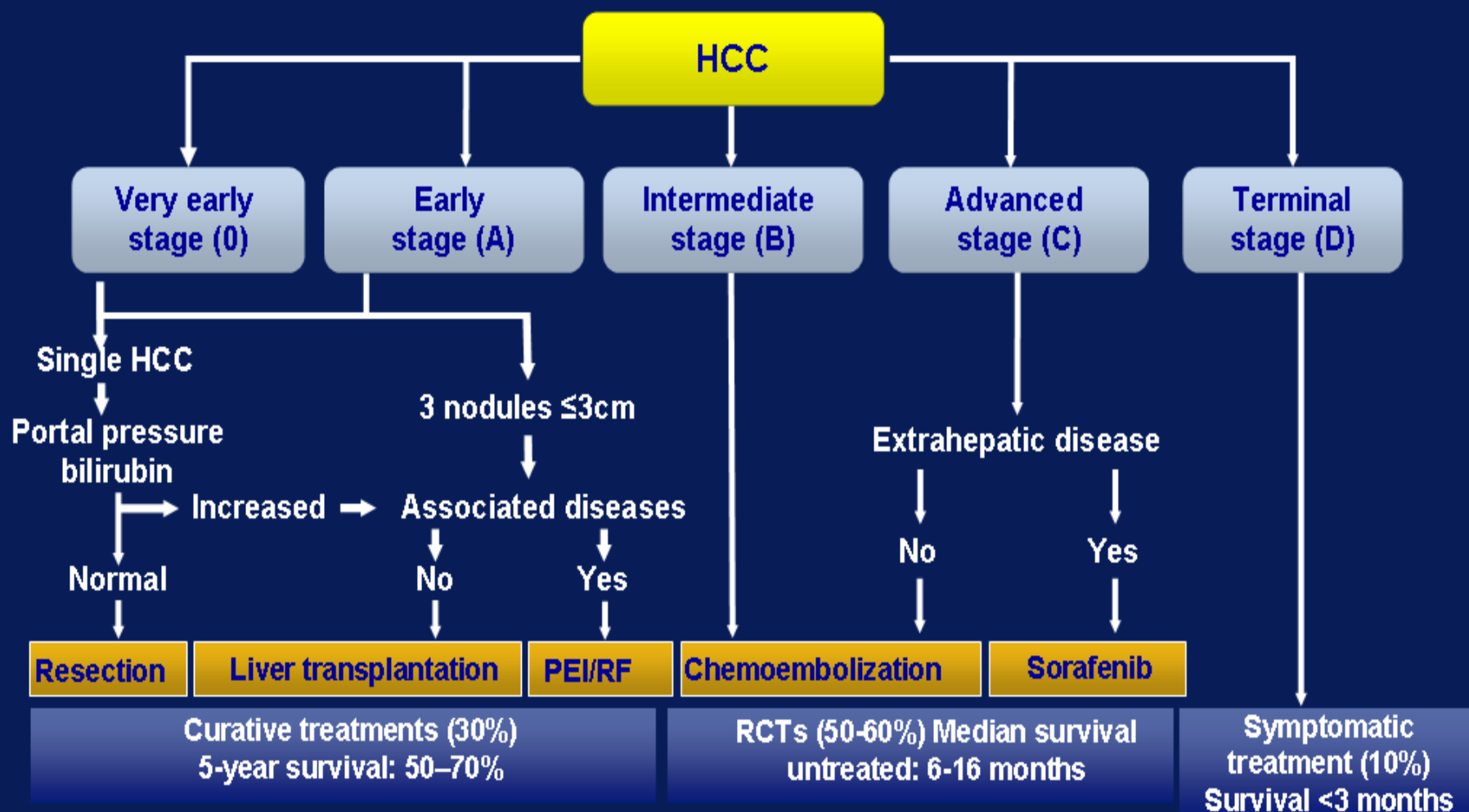
	Κατάσταση ασθενούς	Μέγεθος/Αριθμός Διήθηση	Child-Pugh
Αρχικό	0	<5 εκ, 3Χ, <3εκ	A&B
Μέσο	0	Μεγάλη-Πολλές	A&B
Προχωρημένο	1-2	Διήθηση αγγείου Εξωηπατικές	A&B
Τελικό	3-4	Οποιοδήποτε	C

AASLD Guidelines: Staging Strategy and Treatment for Patients With HCC

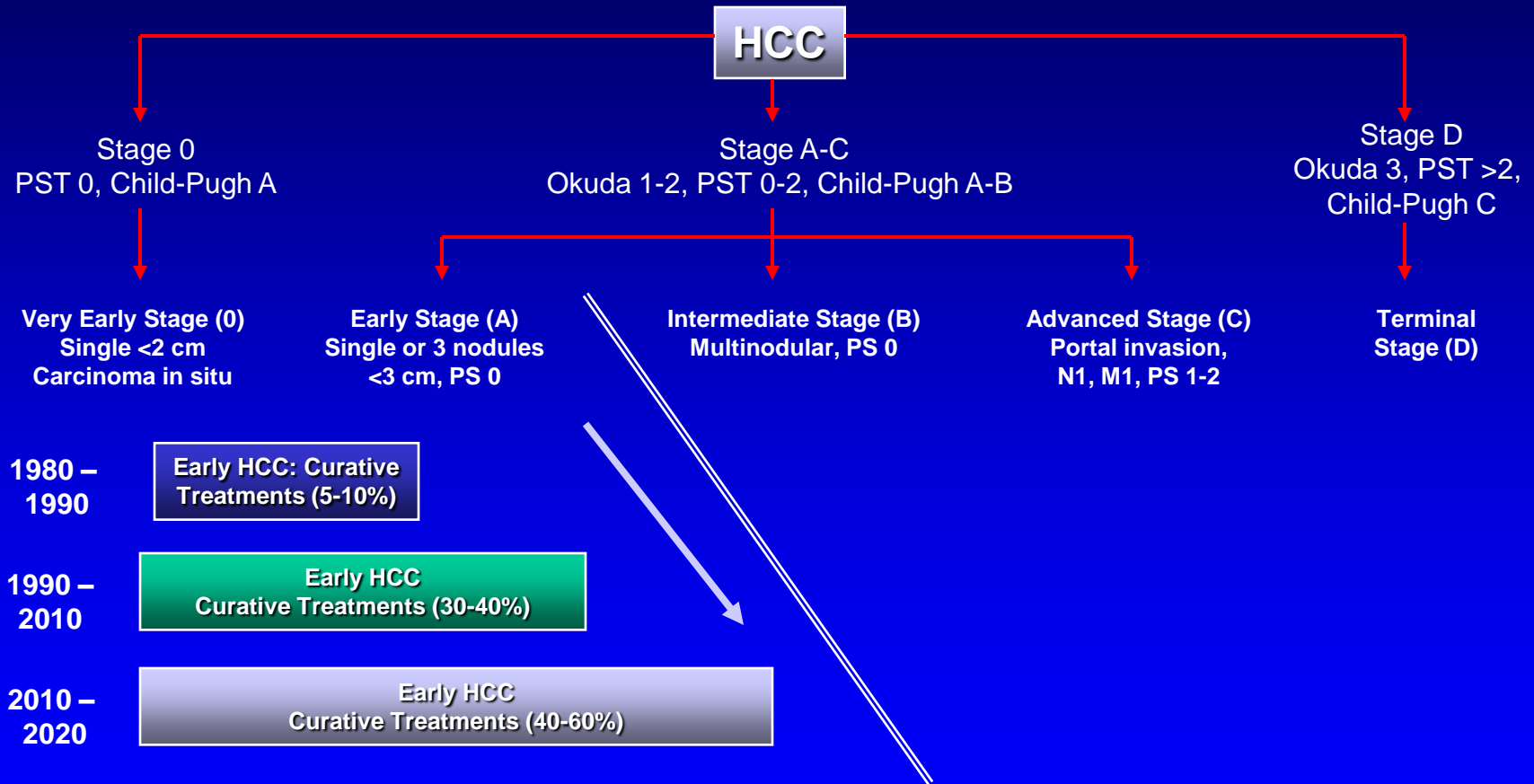


Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis.* 2010;30(1):61-74 (reprinted by permission).

Tailoring Treatment According to the Clinical Stage of HCC



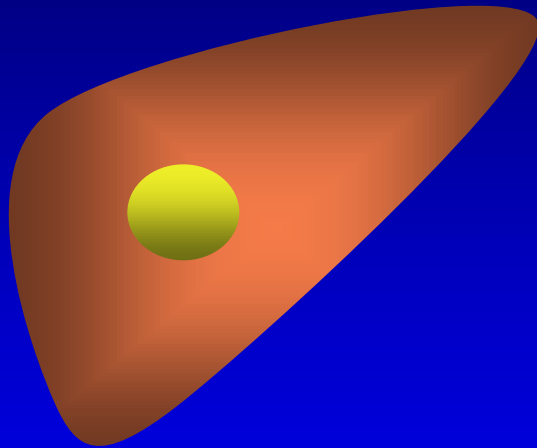
Diagnosis of Early HCC-Curative Treatments Trends in Western Countries, 1980-2020



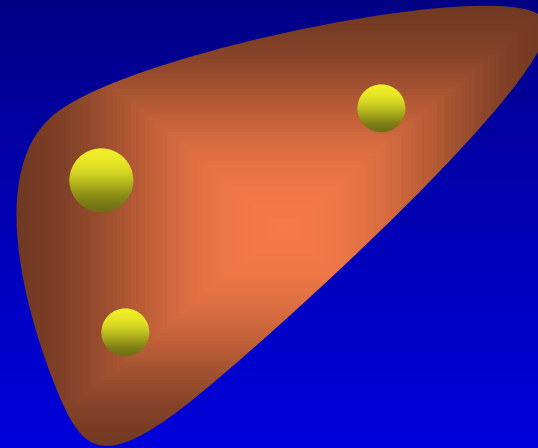
Liver Transplantation for HCC: Milan Criteria (Stage 1 and 2)

Single tumor, not > 5 cm

Up to 3 tumors, none > 3 cm



+



Absence of macroscopic vascular invasion,
absence of extrahepatic spread

- 5-yr survival with transplantation: ~ 70%
- 5-yr recurrent rates: < 15%

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ