

Hepatosellüler Karsinomda Tedavi Yaklaşımları

Yeşim YILDIRIM¹, Özgür ÖZYILKAN¹, Hamdi KARAKAYALP², Mehmet HABERAL²

¹ Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı

² Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anilim Dalı

ÖZET

Hepatosellüler karsinoma (HCC) özellikle viral hepatit insidansı yüksek olan Asya ve Uzak Doğu'da sık görülen bir tümördür. Viral hepatitlere bağlı kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişen HCC da tedavi gerektiren sadece tümörün kendisini değil aynı zamanda altta yatan karaciğer hastalığıdır. Cerrahi rezeksiyon, küratif bir yöntem olmasına rağmen sirozun varlığı hastaların %90'ında rezeksiyona engel olmaktadır. Bununla beraber sıklıkla yaygın ya da çoklu lezyonlara rastlanıldığı için, hastalar küratif rezeksiyona uygun olmamaktadırlar. Karaciğer transplantasyonu hem altta yatan kronik karaciğer hastalığının tedavisinde hem de HCC tedavisinde kür sağlayıcı bir tedavidir, merkezimizde genişletilmiş kriterlerle yapılan karaciğer transplantasyonlarda oldukça başarılı sonuçlar alınmaktadır.

Cerrahi girişime uygun olmayan hastalarda lokal ablatif tedaviler gündeme gelmektedir. Transarteriel kemoembolisasyon (TACE), perkütan alkol enjeksiyonu (PAE) ya da radyofrekans ablasyon (RF) sık kullanılan yöntemler olup, küçük solid lezyonlarda etkili olabilmektedir.

Ekstrahepatik yayılım varlığında, cerrahi rezeksiyona uygun olmayan hastalarda sistemik kemoterapiler kullanılmaktadır. Sisplatin, doksorubisin, etoposid ve 5-Flourourasil gibi pek çok ilaç tek başına ya da kombine olarak kullanılmış ancak yanıt oranları %8-18 ile sınırlı kalmıştır. Sisplatin, interferon-alfa-2b, doksorubisin ve 5-flourourasil (PIAF) kombinasyonu ile bu grup hastalarda yüksek yanıt oranı elde edilmiş olmasına rağmen doksorubisinle karşılaştırıldığında sağ kalım avantajı sağlamadığı görülmüştür. Ciddi morbiditesi olması nedeniyle bu kombinasyonun henüz standart olarak kabul edilmemektedir. Son yıllarda HCC da etkinliği gösterilen bir ajanda, Raf kinaz inhibitörü olan sorafenibdir. Faz III çalışmada plaseboya karşı anlamlı olarak sağ kalım avantajı sağladığı gösterildiğinden dolayı, sorafenib HCC'un tedavisinde umut verici gibi görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hepatosellüler karsinom, Tedavi

ABSTRACT

Management of Hepatocellular Carcinoma

Hepatocellular carcinoma is common especially in Asia and Far East where the incidence of viral hepatitis is very high. Treatment of HCC includes the treatment of underlying chronic liver disease caused by viral hepatitis and the tumor itself. Although, surgical resection is the curative treatment procedure for the disease, presence of cirrhosis hinders the resection at about 90% of patients. Besides, owing to diffuse and multiple lesions, most of the patients are not suitable for the curative resection. Liver transplantation can cure both the underlying chronic liver disease and the HCC. Liver transplantation are performed according to expanded criteria and successful results have been obtained at our center.

Local and ablative treatments are put on to the agenda in patients whom are not suitable for surgical intervention. Transarterial chemoembolisation (TACE), percutaneous alcohol injections (PAI) and radiofrequency ablation (RF) are the most common procedures that are effective in small solitary lesions.

Systemic chemotherapies are used in the case of extrahepatic dissemination or in patients with unresectable disease. Cisplatin, doxorubicin, etoposide and 5-fluorouracil have been used both as a single agent and in combinations but the response rates are limited between 8 to 18%. In this group of patients although the higher response rate was achieved with the combination of cisplatin, interferon- α -2b, doxorubicin and 5-fluorouracil (PIAF), no survival advantage was obtained when compared with doxorubicin. This combination has not been accepted as a standard because of its severe morbidity. Recently sorafenib, a Raf kinase inhibitor, was shown to be effective in HCC. Owing to survival advantage in a phase III trial when comparing to placebo, sorafenib seems to be promising agent in HCC.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Treatment

GİRİŞ

Hepatosellüler karsinom özellikle Asya ve Uzak Doğu'da sık görülen, mortalitesi ve morbiditesi yüksek bir tümördür. HCC sıklıkla Hepatit B ve hepatit C virus enfeksiyonlarına bağlı olarak gelişen kronik karaciğer hastalığı zemininde gelişmektedir. Hepatik rezeksiyon soliter lezyonlarda etkili bir tedavi yöntemi olmasına rağmen, altta yatan siroza bağlı olarak karaciğer rezervinin yetersizliği nedeniyle ancak sınırlı sayıda vakada uygulanabilmektedir. İleri evrede hastalarda ise henüz etkili standart bir tedavi belirlenmemiştir. Bu derlemede, HCC tedavisinde yeri olan cerrahi yaklaşımlar, lokal tedaviler ve sistemik kemoterapi yöntemleri özetlendi.

Hepatosellüler Karsinomda Cerrahi Girişimler

HCC da cerrahi tedavi yöntemleri kama rezeksiyon, segmentektomi, lobektomi ya da transplantasyon olarak sıralanabilir. Hastalar rezeksiyon öncesi helikal tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri ile ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Cerrahi rezeksiyona uygunluk kriterleri merkezden merkeze değişmekle birlikte genellikle sirotik olmayan karaciğerde periferik yerleşimli 5 cm den küçük soliter lezyonlar cerrahi rezeksiyona uygundur (1). HCC da hastalığa eşlik eden siroza bağlı olarak karaciğer rezervinde azalma olması, hastaların bir kısmında cerrahi olanağını kısıtlamaktadır. Cerrahi öncesi hepatik rezervin değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu amaçla indosiyenin testi kullanılabilir. Indosiyen yeşili sistemik olarak yayılır ve hepatik retansiyon 15. dakikada ölçülür. Eğer hepa-

tik retansiyon %10'un altındaysa her türlü rezeksiyonun iyi tolere edilebileceği söylenmektedir (2). Son yıllarda ise hepatik rezervi değerlendirmede Child-Pugh-Turcotte sınıflandırmasının daha kullanışlı olduğu belirtilmektedir(3). Buna göre Child A sirozu olan hastalar genel olarak sınırlı hepatik rezeksiyonu tolere edebilmektedir (4). Evre I, Child B ve C sirozlu hastalarda ise rezeksiyon yerine uygun vakalarda transplantasyon tercih edilmelidir (3). Hepatik rezeksiyonun mortalitesi 1990'larda %13 civarında iken (5), bu rakam 2003'e gelindiğinde %5 düzeylerine gerilemiştir (6). Rezeksiyon sonrası sağ kalım ilk 1 yılda ortalama %55-80 iken, üçüncü yılda %42-49, 5. yılda ise %25-39 olarak bildirilmiştir (7). Uzun süreli sağ kalım nökslerle ilişkili olup 1. yılda hastaların yaklaşık %20'sinde, 5. yılda ise %75'inde nöks saptanmaktadır (1,8) Tümörün büyüklüğü, derecesi, sayısı, satelit nodüllerin varlığı, vasküler invazyon durumu, cerrahi sınırların durumu ve alfa-fetoprotein düzeyleri nöksün ortaya çıkmasında etkili faktörlerdir (4).

Karaciğer transplantasyonu HCC da küratif bir tedavi seçeneği olması nedeniyle oldukça önemlidir. Rezeksiyona uygun olmayan hastalarda, ekstrahepatik metastaz ve makrovasküler invazyon olmaması durumunda tek bir tümör varsa ≤ 5 cm ve ≤ 3 tümörün varlığı durumunda en büyük boyutu ≤ 3 cm olması Milan kriterleri olarak belirlenmiştir ve bu kriterlere uygun hastalarda yapılan transplantasyonlarda %70-75 oranında 5 yıllık sağ kalım arasında elde edildiği belirtilmiştir (9). Ancak bir çok merkezde bu kriterlerin ötesine geçilmektedir (tek tümör boyutu ≤ 6.5 cm ve ≤ 3 tümörün varlığı durumunda en büyük boyutu ≤ 4.5 cm ve toplam tümör yükü ≤ 8

Tablo 1. Hepatosellüler karsinomlu hastalarda karaciğer transplantasyonu için genişletilmiş kriterler (11)

1. Karaciğer rezeksiyonuna uygun olmayan
2. Makrovasküler invazyon saptanmayan,
3. Ekstrahepatik (abdominal organlarda, çevresel lenf nodlarında, akciğer ve kemik) metastazı olmayan vakalarda, tümörün boyutundan ve sayısından bağımsız olarak
4. Tümör hücresi içeren asiti olmayan hastalarda

cm) (10). Yapılan bir çalışmada ise HCC da karaciğer transplantasyonu için, tümör boyutundan ve sayısından bağımsız olarak sadece major damar invazyonu ve ekstrahepatik yayılım olmaması esas alınmıştır (11). Haberal ve ark tarafından 2003 ile 2006 yılları arasında toplam 26 hastaya genişletilmiş bu kriterlerle karaciğer transplantasyonu yapılmıştır (12). Ortanca 16.5 ay takip süresince %100 sağ kalım oranına ulaşılmıştır (12). Karaciğer transplantasyonu HCC da küratif olabilecek tek tedavi yöntemi gibi görünmektedir. Ancak verici yetersizliği, transplantasyon listesinde bekleyen hastalar için olumsuzluklara neden olmaktadır. Özellikle 1 yıldan uzun süre beklemekte olan hastalarda progresyon gözlenmekte ve sağ kalımın 1 yıldan az bekleyenlere göre daha az olduğu belirtilmektedir (10). Bu süreçte transplantasyon adaylarında tümör progresyonunu yavaşlatmak amacıyla uygulanacak lokal ablatif tedavilerin bekleme listesindeki düşüş oranını azaltacağı öne sürülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda lokal ablatif tedavilerin bekleme dönemindeki düşüş oranını azaltmadığı gösterilmiştir (13). Transplantasyon öncesi uygulanan bu tedavilerin posttransplant sağ kalıma etkilerini araştıran randomize kontrollü çalışma henüz yoktur, fakat vaka kontrollü yapılan 2 çalışmada transplantasyon öncesi uygulanan TACE ile tümörün evresinin azaltılabilmesine rağmen bu hastalarda posttransplantasyon sağ kalım avantajı gösterilememiştir (14,15). Karaciğer transplantasyonda diğer bir seçenekte canlı vericiden yapılan naklidir. Bekleme sürecine gerek duyulmadan ve hastalarda ileri evre karaciğer yetmezliği gelişmeden uygulanabilir. Standart seçim kriterleri belirlenmemiş olmasına rağmen, ya-

pılan canlı verici transplantasyonlarında, kadavradan yapılan transplantasyonlarla karşılaştırılabilir sağ kalım oranları bildirilmiştir (4,12).

HCC'un nüks riskinin oldukça yüksek olmasından dolayı küratif cerrahi girişimler sonrasında adjuvan tedavi uygulamaları gündeme gelmiştir. Yapılan randomize klinik çalışmalarda sistemik adjuvan kemoterapi, hepatik arter bazlı kemoterapi ya da embolizasyon, immunolojik ajanlar ve radyasyon gibi tedavi yöntemleri denenmiştir. Bu çalışmaların sonuçlarına bakıldığında küratif cerrahi girişimler sonrasında gerek sistemik kemoterapilerin gerekse hepatik artere yönelik girişimlerin toplam ya da hastalısız sağ kalıma katkısı olmadığı belirtilmiştir (16).

Lokal ve Ablatif Tedaviler

Rezeksiyona uygun olmayan 5 cm'den küçük HCC'un tedavisinde lokal tedaviler önemli yer tutmaktadır. Bu tedaviler sıklıkla palyasyon amaçlı kullanılmakla beraber seçilmiş vakalarda iyi sonuçlar elde edilmektedir (17).

Bu yöntemler, TACE, Yttrium-90 intra-arteriel hedeflenmiş radyoterapi, PAE, radyofrekans RF ve mikrodalga koagülasyon terapidir. Karaciğer tümörleri hepatositlerin aksine beslenmesini portal sistemden değil hepatik arterden sağlarlar. TACE, tümörü besleyen hepatik arter dalımın, lipiodol içinde bulunan kemoterapetik ilaç ile embolizasyonu yöntemidir. Kemoterapetik ilaç olarak sıklıkla doksorubisin, sisplatin ya da mitomisin C kullanılmaktadır. Rezeksiyona uygun olmayan hastalara uygulanan konservatif tedaviler ile TACE uygulamasının

Tablo 2. Tek ilaç kemoterapi rejimlerinde yanıt oranları (22)

İlaç	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)
Etoposit	24	18
Sisplatin	35	17
Doksorubisin	41	17
Capesitabin	37	13
Vinblastin	25	8
Mitoksantron	35	0

karşılaştırıldığı 7 randomize çalışmanın meta analizinde, TACE ile istatistiksel olarak anlamlı sağ kalım avantajı elde edildiği belirtilmiştir (18). Rezeksiyona uygun olmayan bu hastalarda TACE ile ortanca 2 yıllık sağ kalım elde edilmiş olmasına rağmen hastaların nadiren operasyona uygun hale geldiği bildirilmiştir.

PAE, hepatik rezervi uygun olan, 2 cm'den küçük, hepatik kubbeden uzakta yerleşimli solid tümörü olan vakalarda yapılabilmektedir. (19). Bu teknikte, tomografi ya da ultrason eşliğinde tümör içine %95 lik alkol enjeksiyonu yapılır. Üç yıllık sağ kalım Child-Pugh A sirozlu hastalarda %79 iken Child-Pugh C sirozu olanlarda %12'dir (17).

RF, düşük voltajlı alternatif elektrik akımı ile dokunun ısıtılması ve hücrelerin öldürülmesi ile etki eder. Çapı 2 cm'ye kadar olan tümörlerde %85 lik tam yanıt oranı sağlanabilmektedir (20). Tümör çapı 4 cm den küçük solid lezyonu olan vakalarda RF ile toplam ve hastalısız sağ kalım oranlarının PAE ile karşılaştırıldığında daha iyi olduğu görülmüştür ve RF günümüzde PAE 'nun yerini almıştır (21).

Sistemik Kemoterapi

Sistemik kemoterapi performansı iyi olan hastalarda ekstrahepatik hastalık varlığında, cerrahi yada lokal ablatif tedavilere uygun olmayan lokalize hastalıkta ve ana portal ven trombozu olan hastalarda endikedir. Ancak HCC hücreleri oldukça iyi diferansiyasyon gösteren hücreler olup, bir çok ilaç direnç mekanizmasına sahiplerdir. Özellikle multidrug resis-

tans geni ve bu genin ürünü olan P-proteini sentezlenmesi ile HCC kemoterapiye dirençli hale gelmektedir. HCC da sisplatin, doksorubisin, etoposit ve 5-Florourasil bir çok kemoterapetik ilacın etkinliği araştırılmıştır. Bu ilaçlarla yanıt oranları %8-18 arasında değişmektedir (Tablo 2) (22). Bu ilaçların ikili kombinasyonlarıyla yada interferonla yapılan kombine tedavilerde yanıt oranları tek ilaçlı rejimlerle benzer olarak bulunmuştur (Tablo 3) (22). Yakın zamanda 4'lü ilaç kombinasyonu ile yapılan bir çalışmada sisplatin, rekombinant interferon-alfa, doksorubisin ve 5-florourasil (PIAF) kullanılmış ve %26'lık bir yanıt oranı elde edilmiştir. Yapılan faz III çalışmada bu kombinasyonun etkinliğinin doksorubisin ile karşılaştırılmıştır (23). Ortanca sağ kalım PIAF uygulanan kolda 8.67 ay, doksorubisin alan kolda 6.83 ay ve yanıt oranları bu iki kolda sırasıyla %20.9 ve %10.5 olarak bulunmuştur. Ancak gerek ortanca sağ kalımdaki gerekse yanıt oranları arasındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. PIAF alan kolda daha fazla 3 ve 4 derece kemik iliği toksisitesi gözlenmiştir.

HCC'un oldukça vasküler bir tümördür. Bu nedenle faz I/II çalışmalarda bevacizumab ve thalidomid gibi antianjiojenik ilaçların etkinlikleri denenmiştir (24-25). HCC da epidermal büyüme faktörlerinin aşırı eksprese edildiği bilinmektedir. Erlotinib gibi bu reseptörlere özgül tirozin kinaz inhibitörleri ile %10'luk bir yanıt oranı gözlenmiştir (26). Yeni geliştirilen kinaz inhibitörleri bir çok tümörde etkili bulunmaktadır. Bu yeni ajanlardan biride sorafenib'tir. Sorafenib, multikinaz inhibitörü olup Raf kina-

Tablo 3. Kombine kemoterapilerde yanıt oranları (22)

İlaçlar	Hasta sayısı	Yanıt oranı (%)
5-Florourasil + Doksorubisin	38	13
Sisplatin+ interferon- α -2b	30	13.3
5-Florourasil+ interferon- α -2b	28	18
PIAF	50	26

za ve reseptör tirozin kinaza etki göstermektedir. Yakın zamanda yapılan bir faz III çalışmada opere edilemeyen ve daha önce herhangi bir tedavi uygulanmamış HCC'lu hastalarda sorafenibin etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır (27). Bu hastalara uygulanan günde iki kez 400 mg sorafenib ile 10.8 aylık median sağ kalım elde edilirken plasebo kolunda ise 8 aylık median sağ kalım tespit edilmiş olup, aradaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (27). Bu çalışma ile sorafenibin HCC' da kullanımına FDA tarafından onay verilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 30: 1434-1440, 1999.
2. Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kazaku T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 169: 589, 1995.
3. Bartlett DL, Carr BI, Marsh JW. Cancer of Liver. In : *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). 6th ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2001: 1162-1177.
4. Roayaie S, Schwartz M. Liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. In *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Perry MC (ed). Alexandria, VA 2005; 324-28.
5. Tsuzuki T, Sugioka A, Ueda M, et al. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 107: 511, 1990.
6. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in cirrhotics and noncirrhotics. Evaluation of clinicopat-

hologic features and comparison of risk factors for long term survival and tumour recurrence in single centre. *Aliment Pharmacol Ther* 17[suppl 2]: 199, 2003.

7. Monden M, Sakon M, Gotoh M, et al. Selection of therapeutic modalities for hepatocellular carcinoma in patients with multiple hepatic lesions. *Cancer Chemother Pharmacol* 31: [Suppl]: S 38-44, 1992.
8. Chen WT, Chau GY, Lui WY, et al. Recurrent hepatocellular carcinoma after hepatic resection: Prognostic factors and long-term outcome. *Eur J Surg Oncol* 30: 414-420, 2004.
9. Steinmuller T, Jonas S, Neuhaus P. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 17 [Suppl 2]: 138, 2003.
10. Freeman RB. Transplantation for hepatocellular carcinoma: The Milan criteria and beyond. *Liver Transp* 12 [Suppl 2]: 8-13, 2006.
11. Karakayali H, Moray G, Sozen H, Dalgic A, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 38: 575-578, 2006.
12. Haberal M, Emiroglu R, Karakayali H, et al. Expanded criteria for hepatocellular carcinoma and liver transplantation. *Int Surg* 92: 110-115, 2007.
13. Lesurtel M, Müllhaupt B, Pestalozzi BC, et al. Transarteriel chemoembolization as bridge to liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence based analysis. *Am J Transplant* 6: 2644-2650, 2006.
14. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, et al. Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A prospective study. *Ann Surg* 240: 900-909, 2004.
15. Oldhafer KJ, Chavan A, Fruhauf NR, et al. Arteriel chemoembolisation before liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: marked tumor necrosis, but no survival benefit? *J Hepatol* 29: 953-959, 1998.

16. Schwartz JD, Schwartz M, Mandelli J, Sung M. Neoadjuvant and adjuvant therapy for resectable hepatocellular carcinoma: Review of the randomized clinical trials. *Lancet Oncol* 3: 593-603, 2002.
17. Lliapi E, Geschwind JH. Image-guided interventions for treatment of hepatocellular carcinoma: Intra-arterial and locoregional ablative techniques. *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Perry MC (ed). Alexandria, VA 2005; 318-323.
18. Llovest JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 362: 1907-1917, 2003.
19. De Sanctis JT, Goldberg SN, Mueller PR. Percutaneous treatment of hepatic neoplasms: A review of current techniques. *Cardiovascular Intervent Radiol* 21: 273-296, 1998.
20. Sironi S, Livraghi T, Meloni F, et al. Small hepatocellular carcinoma treated with percutaneous RF ablation : MR imaging follow-up. *Am J Roentgenol* 173: 1225-1229, 1999.
21. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma \leq 4 cm. *Gastroenterology* 127: 1714-1723, 2004.
22. Abou-Alfa GK. Current and novel therapeutics for hepatocellular carcinoma. In: *American Society of Clinical Oncology Educational Book*. Perry MC (ed). Alexandria, VA 2004; 192-197.
23. Ye W, Mok TS, Zee B, et al. A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon α -2b/doxorubicin/Fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Nat Cancer Inst* 97: 1532-38, 2005.
24. Schwartz JD, Schwartz M, Goldman J, et al. Bevacizumab in hepatocellular carcinoma in patients without metastasis and without invasion of portal vein. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstr 4088).
25. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. *Am J Clin Oncol* 23: 319-321, 2000.
26. Philip PA, Mahoney M, Thomas J, et al. Phase II Trial of erlotinib (OSI-774) in patients with hepatocellular or biliary cancer *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 (abstr 4025).
27. Lvolet J, Ricci S, Mazzerefeob V et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2007; 25(supp 18):LBA1.

Yazışma Adresi

Dr. Yeşim YILDIRIM
Sivas Numune Hastanesi
Tıbbi Onkoloji Kliniği
SİVAS

e-mail: dryesimyildirim@yahoo.com

Tel: (0.346) 221 01 30