

Hepatosellüler Karsinomda Yeni Tanı ve Tedavi Yöntemleri

Ozan YAZICI, Kadir BAHAR

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

EPİDEMİYOLOJİ

Hepatosellüler karsinom (HCC) genelde kronik karaciğer hastalığı zemininde oluşan karaciğerin primer bir tümörüdür. Sıklığı son yıllarda kronik hepatitlerde artışa paralel olarak artan siroz ile giderek artmaktadır. HCC tanı ve tedavisinde zorluklar halen tam anlamıyla aşılanamıştır. Bu açıdan HCC'nin önemi giderek artmaktadır.

HCC dünyadaki 5. en sık görülen kanser olup, kanser ile ilişkili ölümlerde ise 3. sırada gelmektedir (1). Türkiye'deki durum ile ilgili tam olarak sayısal bir veri olmamakla beraber artan kronik hepatit hastalıkları sıklığı ile birlikte HCC insidans ve prevalansının hızla arttığı görülmektedir. Yaşa göre ayarlanmış HCC insidansı 65 yaş ve üstünde 1993 yılında 100.000 kişide 14 iken, 1999 yılında bu sayı 100.000 de 18.1 kişiye yükselmiştir (2).

HCC tanısı zor bir hastalık olup, genelde; serum markerları, bir ya da daha fazla görüntüleme yöntemi ve histolojik doğrulama gerekmektedir. HCC'ye yönelik patogomonik semptomların olmaması ve karaciğerin büyük fonksiyonel rezervi sebebiyle hastalar genelde geç tanı almaktadır.

HCC'de medyan sağkalım 6-20 ay arasındadır (3). Kompanze sirozu olan bir kişide asit, ensefalopati,

sarılık ya da varis kanaması gibi dekompanzasyon bulguları ortaya çıktığında HCC'den şüphelenmek gerekir. Bu komplikasyonlar da sıklıkla tümörün hepatik ya da portal vene uzanımıyla ya da tümör tarafından oluşturulan arteriovenöz şant sonucudur (4).

Bazı hastalarda karın ağrısı, kilo kaybı, palpabil kitle, diyare, obstruktif sarılık, intraperitoneal kanama, paraneoplastik semptomlar (hipoglisemi, eritrositoz, hiperkalsemi, deri (bulguları gibi) tespit edilebilir (5).

TANI

HCC tanısında AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) rehberi kabul görmektedir (6). Rehberde göre bilinen kronik hepatit B'si ya da başka etyolojiye bağlı sirozu olanlarda insidental ya da taramalar esnasında karaciğerde kitle tesbit edilirse; bu kitlenin muhtemelen HCC olduğu vurgulanmaktadır. Böyle bir hastada HCC tanısını koymaya yönelik adımlar kitlenin boyutuna göre yapılandırılmıştır;

- Taramalar esnasında tesbit edilen nodül 1 cm den küçükse 3-6 ayda bir ultrason ile takip edilmeli, 2 yıla kadar nodül boyutunda artma olmazsa, hasta rutin tarama programına geçebilir.

- 1-2 cm nodül tesbit edilen sirotik karaciğer en az iki tane dinamik görüntüleme (dinamik tomografi, kontrast ultrason, MRI) yöntemiyle ileri araştırma yapılmalıdır. En az iki teknikte tipik görüntü (örneğin: hipervasküler + portal/venöz fazda washout) mevcut ise lezyon HCC olarak tedavi edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinde tipik görüntü yoksa lezyona biopsi yapılmalıdır.
- Nodül 2 cm'den büyükse ve dinamik görüntüleme yönteminde tipik görüntü mevcut ise, HCC tanısı için biyopsi gereksizdir. Alternatif olarak AFP > 200 ng/ml üstünde ise de biyopsiye gerek yoktur. Eğer görüntülemeye vasküler profil karakteristik değilse ya da nodül non-sirotik karaciğerde tesbit edildiyse, biyopsi yapılmalıdır.

Serum Markerları

AFP (Alfa Fetoprotein): AFP gebelikte fetal karaciğer ve yolk sac tarafınca üretilen bir glikoproteindir. HCC'nin büyüklüğü, prognoz ve evresi ile ölçülen AFP miktarı korele değildir. Gebelikte, gonadal tümörlerde, akut ya da kronik viral hepatitlerde yükselir (7). Yüksek riskli hastalarda >500 mcg/L genelde HCC için tanısal kabul edilir (8). Küçük HCC lerin %40 kadarında AFP normal sınırlarda ölçülür (9). AFP'nin cut of değeri >20 mcg/L alındığında sensitivitesi: %41-65, spesifitesi: %80-94 arasında değişmektedir (10).

Yeni Serum Markerları

AFP'nin HCC tanısında özgül olmaması çalışmalarda yeni tanısal serum markerları arayışına yol açmıştır. Araştırılan yeni markerlardan biri de AFP'nin Lens culinaris agglutinin-reaktif fraksiyonu (AFP-L3)'tür. AFP-L3'te AFP'ye göre ek alfa 1-6 fukoz zinciri vardır (11). Malign hücrelerde üretilir. AFP – L3 total AFP miktarının %10'undan fazla ise pozitif kabul edilir.

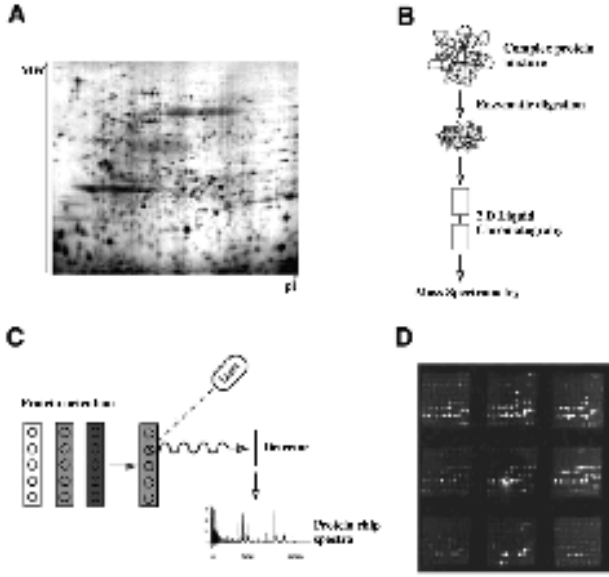
Son yıllarda çalışmalarda sıkça araştırılan diğer bir marker olmaya aday molekül ise DCP (Des gamma karboksi protrombin); anormal protrombin proteini, HCC hücrelerinde kazanılmış posttranslasyonel defekt sonucu oluşan protrombin prekürsördür.

1999-2001 yılları arasında 99 unrezektabl HCC vakasında; sırayla AFP-L3, DCP, AFP sensitivite %61, %72, %67 olarak bulunmuş, üç marker kombine edilince sensitivite %85.9'a yükselmiştir. Portal ven invazyonu olan vakalarda AFP-L3 ve AFP seviyelerinde anlamlı farklılık tesbit edilmiştir. (P:0.0059, P:0.0360). DCP anlamlı olarak metastaz ile ilişkili (P:0.0368) bulunmuştur. AFP-L3 ve AFP seviyeleri ile sağkalım arasında anlamlı ilişki (P:0.0150 ve P:0.0020) tesbit edilmiştir. Sonuç olarak her üçünün kombine edilmesi HCC tesbit etmede tek ve ikili kombinasyonlara üstün bulunmuştur (11). Başka bir çalışmada 685 hastada, HCC ilk tanısında ve tedaviden sonra AFP, AFP-L3 ve DCP seviyelerine bakılmış, AFP >20 ng/dl, AFP-L3 >%10, DCP >40 mAU/ml ise pozitif kabul edilmiştir. 337 hastada (%55) AFP, 206 hastada (%34) AFP-L3, 371 hastada (%54) DCP yüksek saptanmıştır.

Tek marker yükselenlerde AFP-L3 oranı diğerlerine göre daha yüksek bulunmuştur. DCP, büyük tümör ve portal ven invazyonu yüksek prevalansta tesbit edilmiştir (12).

Sağlıklı hücreden kanser hücresine dönüş, proteomlarda taşınan bilgide değişir. Bu noktadan hareketle HCC tanısında yeni serum markerlarını tesbit etmede araştırmalar yeni bir alana yönelmiştir, bu yeni alan kanser proteomics olarak adlandırılır. Kanser proteomic protein ekspresyon, yapısı ve posttranslasyonel modifikasyonları tanımlamayı amaçlar; kompleks protein karışımlarını ayırmak için yüksek rezolüsyonlu ayırma teknikleri kullanılır (örneğin mass spectrometresi). Protein profili, proteinlerin transkripsiyonel ve posttranskripsiyonel modifikasyona bağlı protein ekspresyonundaki değişiklikleri tesbit etmeye imkan sağlar. Yapılan çalışmalarda normal kişilerin ve HCC hastalarının serum protein profili ve normal doku, prekanseröz ve erken evre tümör dokusunda protein profili bakılmış. Şekil-1'de kullanımda olan 4 adet proteomic teknolojisi gösterilmiştir (13).

Proteomic dergisinde 2003 yılında yayınlanan bir çalışmada 2-D PAGE/MS analizi C3 komplement fragmanları ve apolipoprotein A1 spesifik isoformları



Şekil 1. A) İki boyutlu poliakrimid jel elektroforezi (2-D PAGE), **B)** Çokboyutlu protein tanımlama teknolojisi, **C)** Yüzey-zenginleştirilmiş lazer desorpsiyon ionizasyon (SELDI) ve **D)** Protein mikro-okları (13)

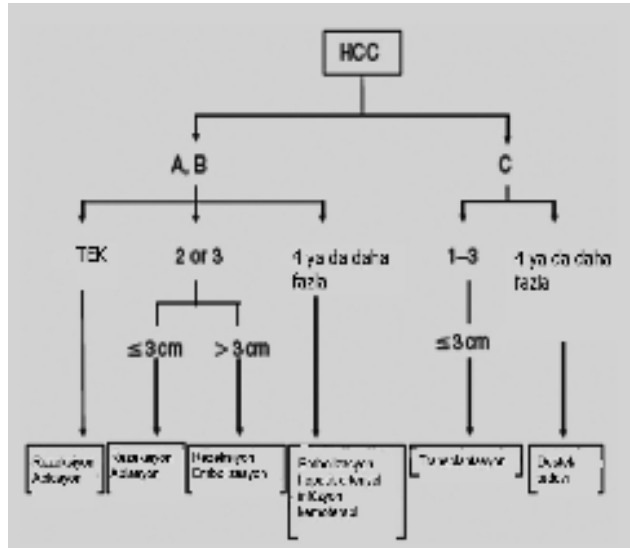
HCC hasta serumunda normal bireylere göre az olduğu tesbit edilmiştir. Aynı çalışmada SELDI yöntemiyle 2384 proteomic özelliğin 250 tanesi HCC ve sirotik hastalarda farklı olduğu bulunmuştur (14). Birçok çalışmada tanımlanan 83 farklı protein bakıldığında %48'nin sitoplazmik, %19 mitokondrial, %10 plazmatik, %8 endoplazmik retikulum komponentleri olduğu saptanmıştır (15-17).

PATOGENEZ

HCC patogenezi çok basamaklı bir olaydır, bir çok faktörün patogeneze rol aldığı düşünülmektedir. HCC'de önemli olabilecek patofizyolojik yollar, APC/beta catenin, c-myc yolağı, beta catenin mutasyonu (HCC'lerin %20 sinde), p53 mutasyonu, kromozom 4q,8p,11p,13q,16q,17p'de heterozigotite kaybı, steroid reseptörlerin (%48 estrogen reseptör: +, %18 progesteron reseptör: +, %82 androjen reseptör: +). Bilindiği gibi HCC hipervasküler tümördür, son çalışmalarda anjiogenezin HCC patogenezinde önemli mekanizma olduğu vurgulanmaktadır ve bu yolağı inhibe edecek yeni moleküller araştırılmaktadır.

TEDAVİ

Günümüzde HCC tedavisinde karaciğer rezeksiyonu, karaciğer nakli, radyofrekans ablasyon (RFA), perkutan alkol ya da asetik asit ablasyonu, transarteriyel kemoembolizasyon (TACE), kryoablasyon, radyasyon terapisi, sistemik kemoterapi kullanılmaktadır. Şekil-2'de HCC tedavi algoritması özetlenmektedir (19).



Şekil 2. HCC tedavi algoritması (19)

Sistemik Tedavi

- Hormonal tedavi
- Kemoterapi
- Biyolojik ve biyokimyasal tedavi
- Moleküler hedefli tedaviler

Hormonal Tedavi

Birçok çalışmada HCC'de birden fazla hormon reseptör pozitif olduğu bulunmuştur. Östrojen ve HCC arası ilişkiyle ilgili birçok kanıt mevcuttur. Sürekli östrojen verilmesiyle hepatik adenoma ve az miktarda HCC ile ilişkilidir. 1995-2002 yılları arasında yapılan 5 büyük randomize çalışmada, 1144 hastada, tamoksifenin HCC tedavisinde etkisiz olduğu kanıtlanmıştır.

Randomize, plasebo-kontrollü çalışmada, 70 ileri evre HCC günde 2 kez 250 mcg kısa etkili oktreotidi 2 hafta, takibinde uzun etkili oktreotidi her 4 haftada bir enjeksiyon 6 doz (n=35); plasebo (n=38). Med-

yan sağkalım açısından iki grup arasında fark bulunmamıştır (1.93 vs 1.97 ay) (18).

Kemoterapi

HCC'de sistemik kemoterapi ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır fakat kemoterapötik ajanlardan hiç birinin etkili olduğu gösterilememiştir. En sık olarak etkinliği araştırılmış ajan doksorubisindir. Ayrıca gemsitabin, cisplatin, paklitaksel, irinotekan, mitomisin, etoposid, interferon gibi birçok ajan denenmiş fakat hiç birinin etkinliği gösterilememiştir.

Biyolojik Ajanlar

Thalidomid ilk defa gebelerde anti-emetojenik olarak kullanılmış, fakomeliye yol açtığı için kullanımdan kaldırılmıştır. Son yıllarda kanser tedavisinde kullanıma girmiştir, birçok çalışmada bir çok kanserde thalidomid denenmektedir. Thalidomid mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Anti anjiyojenik aktivite, sitokinlerin modülasyonu yoluyla etki ettiği düşünülmektedir. Fakat birçok çalışmada thalidomidin HCC tedavisinde etkisiz olduğu gösterilmiştir.

Moleküler Hedefli Tedaviler

HCC vasküler tümördür, artmış vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), artmış mikrodamar dansitesi tesbit edilmiştir. Yüksek VEGF ekspresyonu azalmış sağkalımla ilişkili saptanmıştır. Anjiyogenez inhibisyonu önemli, bir çok anti-anjiyojenik ilaç klinik çalışmalarda kullanılmaktadır.

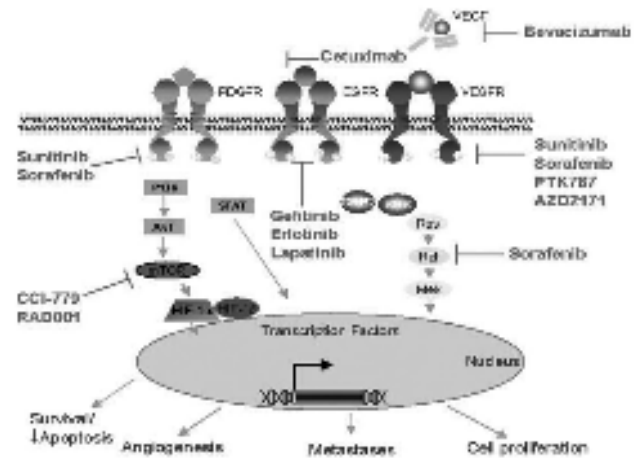
Sorafenib

Oral kullanılan multikinaz inhibitördür, Raf kinazı inhibe eder, VEGF2-3 ve PDGF reseptörlerinin tirozin kinazını inhibe eder. Büyüme durdurucu etkisi vardır, apoptozu indükler, ayrıca anti apoptotik protein Mcl-1'li azaltır. Faz 3 plasebo kontrollü, Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol (SHARP) çalışmasında 602 ileri evre HCC, daha önce sistemik tedavi almamış, performans statusu 0-2, child A siroz olan hastalar çalışmaya alınmış. Çalışmada hastalar iki kola ayrılmış, 299 hastaya Sorafenib 400 mg, 2x1 oral yolla (n=299) verilmiş, plasebo kolunda 303 hasta (n=303) varmış. Çalışmanın primer amacı gruplardaki toplam sağkalımı belirlemek, se-

konder amacı ise progresyona kadar geçen süreyi tesbit etmekte. Sonuç olarak sorafenib kolunda toplam sağkalım 46.3 hafta, plasebo kolunda 34.4 haftaymış (p:0.00058). Progresyona kadar geçen süre sorafenib kolunda 24 hafta, plasebo kolunda 12.3 haftaymış (p:0.000007). Sorafenib ileri evre HCC'de toplam sağkalım avantajı sağlayan ilk ajandır (21) (Tablo-1).

Sunitinib

Tirozin kinaz inhibe eder (VEGF1-2, PDGF, FLK Kinaz, kök hücre faktör reseptör c-KİT, RET kinaz) ve böylelikle tümör büyümesi, progresyonu, metastaz ve anjiyogenez inhibe eder. Faz 2 çalışmada, sunitinib 37.5 mg/gün 4 hafta, 2 hafta boşluk verilerek (6 haftalık sikluslarla), 26 hastaya verilmiş, 1 hastada parsiyel remisyon (PR), 10 hastada stabil hastalık (SD) tesbit edilmiş. Medyan hastaliksız sağkalım 4.1 ay olarak belirlenmiş. Sunitinibin nötropeni, lenfopeni, trombositopeni, transaminazlarda yükselme gibi yan etkileri saptanmış (22). Avrupa/Asya yapılan çok merkezli Faz 2 bir çalışmada, 50 mg/gün sunitinib 37 hasta verilmiş, 1 hastada PR, hastaların %39 SD saptanmış. İlginç olarak her iki çalışmada da sunitinib'den sonra tümör nekrozu gözlenmiş (23).



Şekil 3. İleri evre HCC'de karsinogenezde anahtar yollar ve geliştirilmekte olan moleküler hedefli ajanlar (20)

Tablo 1. Faz 3 SHARP çalışması (22)

Variable	Sorafenib (n=299)	Placebo n=303)	HR	P
Overall response, no (%)	0	0		
PR	7 (2.3)	2 (0.7)		
SD	211 (71)	204 (67)		
PD	54 (18)	73 (24)		
Progression-free rate at 4 mo, %	62	42		
TTP, wk	24	12.3	0.58	.000007
OS, wk	46.3	34.4	0.69	.00058
Time to symptom progression (FSHI8-TSP)				.77

Bevacizumab

Rekombinan insan monoklonal antikor VEGF hedef alır, ayrıca tümöral damarsal yapıyı normalleştirerek ve tümördeki interstisyel basıncı azaltarak tümöre kemoterapi ulaşmasını artırır. Bevacizumab tek başına ve bevacizumab+ gemsitabin+oxaliplatin, bevacizumab + capecitabin ile kombine edildiği birçok çalışma etkisiz olduğu gösterilmiştir (24-27).

Anti EGFR Ajanlar

Hepatokarsinogenezde EGFR ve ligandları (EGF ve Transforming growth factor-alfa) patogeneze önemlidir. EGFR tirozin kinaz inhibitörü, erlotinib, faz 2 çalışmada 150 mg günlük oral yolla 38 hastaya verilmiş, 3 hastada PR (%9) elde edilmiş, hastalık-

sız sağkalım 6 ay, toplam sağkalım 13 ay olarak belirlenmiştir (28).

Cetuximab; EGFR karşı monoklonal antikor, faz 2 çalışmada, 30 hastaya, 400 mg/m² iv ilk doz ardından haftalık 250 mg/m² cetuximab verilmiş, cevap alınmamıştır (29). Başka bir çalışmada Cetuximab+GEMOX (Gemsitabin+oxaliplatin); 43 hastaya uygulanmış %23'ünde cevap alınmıştır (30).

SONUÇ

Sorafenib ileri evre HCC'de umut vericidir; fakat sorafenib ve diğer ajanların rolü RFA, TACE, cerrahi rezeksiyondan sonra ve seçilmiş karaciğer naklinde adjuvan olarak denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. J Natl Cancer Inst 1980; 64: 1263-72.
2. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y, et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. Gastroenterology 2004; 127: 1372-80.
3. No authors listed. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 1998; 28: 751-5.
4. Sugano S, Miyoshi K, Suzuki T, et al. Intrahepatic arteriovenous shunting due to the hepatocellular carcinoma and cirrhosis, and its change by transcatheter arterial embolization. Am J Gastroenterol 1994; 89: 184-8.
5. Kew MC, Dos Santos HA, Sherlock S. Diagnosis of primary cancer of the liver. Br Med J 1971; 4: 408-11.
6. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology 2005; 42: 1208-36.
7. Collier J, Sherman, M. Screening for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 27: 273.
8. Wu JT. Serum alpha-fetoprotein and its lectin reactivity in liver disease: A review. Ann Clin Lab Sci 1990; 20: 98.
9. Chen, D, Sung, J, Shen, J et al. Serum alpha-fetoprotein in early stages of human hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 1984; 86: 1404-9.
10. Gupta, S, Bent, S, Kohlwe, J, Test Characteristic of alpha-fetoprotein for detecting Hepatocellular Carcinoma in patients with Hepatitis C. A systematic Review and Critical Analysis. Ann Intern Med 2003; 139: 46-50.
11. Carr BI, Kanke F, Wise M, Satomura S. Clinical Evaluation of Lens Culinaris Agglutinin-Reactive -Fetoprotein and Des-Á -Carboxy Prothrombin in Histologically Proven Hepatocellular Carcinoma in the United States. Dig Dis Sci 2007; 52: 776-82.

12. Toyoda H, Kumada T, Kiriya S, et al. Prognostic significance of simultaneous measurement of three tumor markers in patients with hepatocellular carcinoma, *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4: 111-7.
13. Chignarda N, Beretta L. Proteomics for Hepatocellular Carcinoma Marker Discovery, *Gastroenterology* 2004; 127: 120-5.
14. Steel LF, Shumpert D, Trotter M, et al. A strategy for the comparative analysis of serum proteomes for the discovery of biomarkers for, Hepatocellular carcinoma. *Proteomics* 2003; 3: 601-9.
15. Kim J, Kim SH, Lee SU, et al. Proteome analysis of human liver tumor tissue by two-dimensional gel electrophoresis and matrix assisted laser desorption/ionization-mass spectrometry for identification of disease-related proteins. *Electrophoresis* 2002; 23: 4142-56.
16. Kim W, Oe Lim S, Kim JS, et al. Comparison of proteome between hepatitis B virus- and hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5493-500.
17. Lim SO, Park SJ, Kim W, et al. Proteome analysis of hepatocellular carcinoma. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1031-7.
18. Yuen MF, Poon RTP, Lai CL, et al. A randomized placebo-controlled study of long-acting octreotide for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 36: 687-91.
19. Makuuchi M, Kokudo N, Arii S, et al. Development of evidence-based clinical guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma in Japan, *Hepatology Research* 2008; 38: 37-51.
20. Zhu AX. Development of Sorafenib and Other Molecularly Targeted Agents in Hepatocellular Carcinoma, *Cancer* 2008; 112: 250-9.
21. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib improves survival in advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial (SHARP trial). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007.
22. Zhu AX, Sahani DV, di Tomaso E, et al. A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: A-4637.
23. Faivre SJ, Raymond E, Douillard JBE, et al. Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: A-3546.
24. Schwartz JD, Schwartz M, Lehrer D, et al. Bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) for patients without metastasis and without invasion of the portal vein. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)*. 2006; 24: A-4144.
25. Malka D, Dromain C, Farace F, et al. Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: A-4570.
26. Zhu AX, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 1898-903.
27. Sun W, Haller DG, Mykulowycz K, et al. Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: A-4574.
28. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6657-63.
29. Zhu AX, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al. Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2007; 110: 581-9.
30. Louafi S, Hebbar M, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine, oxaliplatin (GEMOX) and cetuximab for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC): results of the phase II study ERGO. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2007; 25: A-4594.



ESKİ ÇİN

*Doktor hastayı nabzına bakarak muayene ederken gösterilmiş.
Bu belki de eski Çinlilerin teşhiste kullandığı en önemli unsurdu.
Courtesy of the Wellcome Trustees, Londra*