




Hepatoselüler kanserli hastalarda lokal bölgesel tedaviler ve sorafenib kombinasyonunun etkinlik ve güvenilirliği: tek merkez deneyimi

Efficacy and safety of combined locoregional therapy and sorafenib in hepatocellular carcinoma: single-center experience


Harun Muğlu¹ 

Erdem Sünger¹ 

Mehmet Haluk Yücel¹ 

Maral Martin Mıldanoğlu¹ 

Ebru Engin Delipoyraz¹ 


Jamshid Hamdard¹ 


Hakan Özçelik¹ 


Özgür Açıkgoz¹ 

Ahmet Bilici¹ 

Ebru Karcı¹ 

Ömer Fatih Ölmez¹ 

Özcan Yıldız¹ 

Cengiz Erol² 

¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Medipol Üniversitesi, Radyoloji Ana Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: Hepatoselüler karsinom, dünya genelinde önemli bir sağlık sorunu olan bir karaciğer kanseridir. Çoğu hasta unrezektabl evrede tanı alır. Lokal bölgesel tedaviler ve sorafenib gibi sistemik tedaviler, Hepatoselüler kanser tedavisinde kullanılan önemli yöntemlerdir. Bu çalışmada, Lokal bölgesel tedaviler ve sorafenib kombinasyonunun Hepatoselüler kanser hastalarındaki etkinliği ve güvenilirliği retrospektif olarak araştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2018-2023 yılları arasında Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde takip edilen 20 Hepatoselüler kanser tanılı hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların tümüne Lokal bölgesel tedaviler ve sorafenib tedavisi uygulandı. Progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım süreleri, yan etkiler ve prognostik faktörler değerlendirildi.

Bulgular: Kombinasyon tedavi sonrası objektif yanıt oranı %90, hastalık kontrol oranı %95 olarak bulundu. Ortanca progresyonsuz sağkalım 11,1 ay, ortanca genel sağkalım 18,6 ay olarak saptandı. Çok değişkenli analizde, progresyonsuz sağkalım için lokal bölgesel tedavi tipi ve nakil varlığı, genel sağkalım için ise ECOG performans durumu bağımsız prognostik faktörler olarak belirlendi. En sık görülen yan etki dermatolojik yan etkiler oldu.

Sonuç: Çalışmamız, Hepatoselüler Kanser hastalarında Lokal bölgesel tedaviler ve sorafenib kombinasyonunun güvenli ve etkili olabileceğini göstermektedir. Bu kombinasyon, progresyonsuz sağkalım ve genel sağkalım sürelerini uzatabilir. Ancak, bu konuda daha büyük, prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: Genel sağkalım, Hepatoselüler karsinom, lokal bölgesel tedavi, sorafenib.

ABSTRACT

Aim: Hepatocellular carcinoma represents a significant global health concern, with a substantial proportion of patients presenting at an unresectable stage. Locoregional therapies and systemic agents such as sorafenib have emerged as pivotal modalities in the management of Hepatocellular carcinoma. This retrospective study aimed to evaluate the efficacy and safety of combining Locoregional therapies with sorafenib in patients diagnosed with Hepatocellular carcinoma.

Sorumlu yazar: Harun Muğlu

İstanbul Medipol Üniversitesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı,
İstanbul, Türkiye

E-posta: hm1635@hotmail.com

Başvuru tarihi: 18.10.2024

Kabul tarihi: 20.11.2024

Materials and Methods: A cohort of 20 Hepatocellular carcinoma patients followed at Medipol Mega University Hospital between 2018 and 2023 was retrospectively analyzed. All patients underwent Locoregional therapies in conjunction with sorafenib treatment. Progression-free survival and overall survival rates, adverse events, and prognostic factors were assessed.

Results: Upon receiving combination therapy, an objective response rate of 90% and a disease control rate of 95% were observed. Median progression-free survival was determined to be 11,1 months, while median overall survival was 18,6 months. Multivariate analysis revealed that Locoregional therapies type and transplantation status were independent prognostic indicators for progression-free survival, whereas ECOG performance status was an independent prognostic factor for overall survival. Dermatological adverse events were the most frequently reported.

Conclusion: Our findings suggest that the concurrent administration of Locoregional therapies and sorafenib may offer a safe and effective therapeutic strategy for patients with Hepatocellular carcinoma. This combined approach has the potential to prolong progression-free survival and overall survival. However, to definitively establish the clinical benefits of this regimen, larger-scale, prospective trials are warranted.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, overall survival, locoregional therapy, sorafenib.

GİRİŞ

Hepatoselüler Karsinom (HSK) dünyada en sık görülen beşinci kanserdir. Hastaların çoğu anrezektabl evrede tanı almaktadır (1). Bu evredeki hastalarda lokal bölgesel tedavi (LBT) seçenekleri olarak, Trans arteriyel kemo-embolizasyon (TAKE), Trans arteriyel radyo-embolizasyon (TARE), Radyofrekans ablasyon (RFA), Mikrodalga ablasyon (MDA) gibi LBT'ler kullanılmaktadır. Lokal ablasyon stratejileri genellikle uygun konumlarda üç cm'ye kadar olan küçük tümörleri tedavi etmek için kullanılır. Üç cm'den büyük tümörlere genellikle arteriyel embolizasyon işlemleri yapılmaktadır (2, 3). TAKE, ablasyon veya transplant ile tedavi edilemeyen ileri ve anrezektabl HSK hastaları için sağkalım avantajına sahip LBT yöntemlerinden biridir. Portal ven trombozu olmayan hastalarda uygun bir yaklaşımdır (4). TARE, mikrosferler yttrium-90 (Y-90) ile empenye edilir ve tümörün kan dolaşımı yoluyla yönlendirilir. HSK'nın arteriyel hipervasküleritesi, bu partiküllerin yüksek oranda tümöral alımına izin vererek, iskemiye neden olmadan yüksek radyasyon dozları kullanabilme avantajı sağlar. Yan etki bakımından TAKE'ye göre daha tolerabl bir yöntemdir. Transplantasyona köprülemede "down staging" yaparak katkı sağlamanın yanında yüksek radyasyon ile radyasyon hepatektomisi de yapılabilmektedir (5-7). Ancak, LBT'ye rağmen nüks riski yüksektir. Karşılammamış bir medikal ihtiyaç mevcuttur. LBT sonrası gelişen iskemi ve tümör mikro çevresinde meydana gelen değişiklikler nedeniyle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) vb. moleküllerin arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Preklinik

modellerde, LBT ile anti-anjiyojenik ajanların kombinasyonunun tümör hacminde ve damar yoğunluğunda azalma, tek başına LBT'ye kıyasla sağkalımları uzattığı gözlemlenmiştir (8-10).

Sorafenib bir anti-VEGF inhibitörü multi-kinaz inhibitörüdür. Sorafenib tedavisinin plasebo ile kıyaslandığı SHARP çalışmasında, ileri evre HSK hastalarında hem progresyonsuz sağkalım (PSK) hem genel sağkalım (GS) faydası gösterildi. Sorafenib, dünya genelinde en yaygın kullanılan ve en çok çalışılan sistemik tedavilerden biridir (11, 12). Çalışmamızda, merkezimizde takip ve tedavi edilen HSK tanılı hastalardaki LBT ve sorafenib tedavisinin kombine kullanımda PSK ve GS üzerine olan etkilerinin analiz edilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

2018-2023 yılları arası Medipol Mega Üniversite Hastanesi'nde takipli başlangıçta opere edilemeyen 18 yaş üstü, histolojik kanıtlanmış HSK tanılı 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Tek merkezli retrospektif bir gözlem çalışması olarak tasarlandı. Tedavi sonrası nakil olabilen hastalar da dahil edildi. Sorafenib tedavisi 2x400mg dozunda LBT'den yedi gün önce başlandı ve LBT'den sonra tolerasyona göre dört ile yedi gün sonra başlandı. Hastalarda LBT ve sorafenib tedavilerinin kombinasyonunun etkinliği ve sağkalımlar üzerine etkinliği değerlendirildi. Medipol Üniversitesi etik kurulundan onay alındı. Etik kurul sayı: E-10840098-202.3.02-5683, Karar No: 870 olarak belirlenmiştir. Kategorik değişkenler, hasta sayısı ve her bir kategorideki hasta yüzdesi belirlendi ve tedavi grupları arasındaki istatistiksel farkları test etmek için Ki-

Kare veya Fisher testi kullanıldı. PSK ve GS oranları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı ve log-rank testi PSK ve GS oranlarında gruplar arasında muhtemel farklılıkları karşılaştırmak için kullanıldı. Cox regresyon modeli kullanılarak sağkalım ile değişkenler arasındaki tek değişkenli ve çok değişkenli ilişki araştırıldı. %95 güven aralığında (95% CI) hazard oranları hesaplandı. Tüm testlerde p değeri için 0,05 istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi. Analizler SPSS 22 versiyonu kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaşı 59 (37-78) olup, %70'i Child A, %65'i ise Barcelona Clinic Liver Cancer

(BCLC) evre B idi. Hastaların çoğunda (%60) majör vasküler invazyon varken (MVI), %70 hastada tümör boyutu 5-10 cm idi. LBT olarak, %65 hastada TAKE, %30 hastada kombine tedavi uygulanırken, altı hastaya (%30) LBT ve sorafenib sonrası karaciğer nakli yapılabildiği (Tablo-1).

LBT ve sorafenib sonrası yanıtla bakıldığında; beş hastada tam yanıt (%25), 13 hastada parsiyel yanıt (%65) ve bir hastada (%5) stabil hastalık elde edilmiş. Objektif yanıt oranı (OYO) %90 iken, hastalık kontrol oranı (HKO) %95 idi. Tedavi ile AFP düşüşü istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0,002) (Tablo-2).

Tablo-1. Hasta Bazal Özellikleri.

Hasta Sayısı(n)	20
Cinsiyet (%)	Kadın %25, Erkek 75
HBV, HCV, Diğer (%)	HBV veya HCV pozitifliği %85
Yaş (medyan, n)	59
ECOG-PS	ECOG-PS 0 %70, ECOG-PS 1 %30
Child-Pugh Sınıflaması	Child A %70, Child B %30
BCLC Evresi	Evre A %5, Evre B %66, Evre C %25, Evre D %5
LN Tutulumu (%)	%45
Majör Vasküler İnvazyon (%)	%60
Minör Vasküler İnvazyon (%)	%65
Tümör Çapı(cm)	≤5 cm %5, 5-10 cm %70, ≥ 10 cm %25
TAKE (%)	%5
TARE (%)	%65
Kombine	%30
Tablo-1 devamı	
Lokal Bölgesel Tedavi sayısı (ortalama)	2 (1-5)
Karaciğer Nakli (%)	%30

*HBV: Hepatit B Virüsü, HCV: Hepatit C Virüsü

†ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group, Performans Statütüsü

‡BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer

§ TAKE: Transarteriyel Kemoembolizasyon

¶ TARE: Transarteriyel Radyoembolizasyon

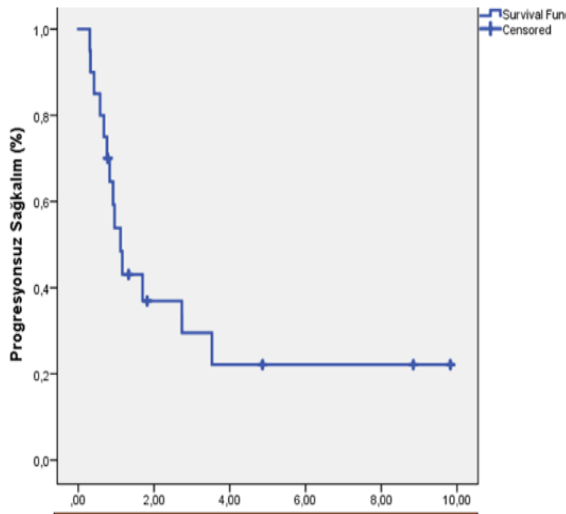
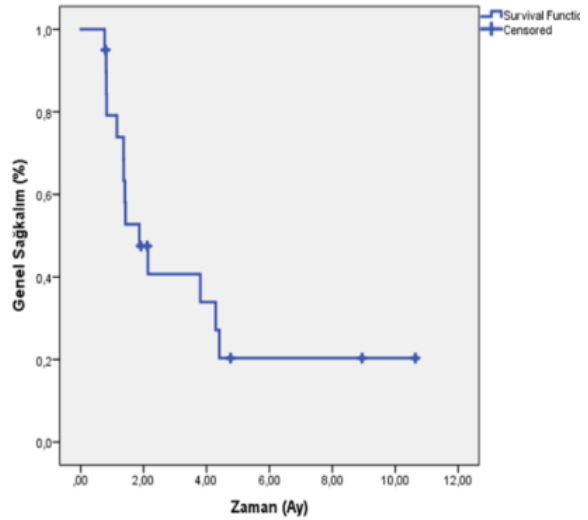
Tablo-2. Yanıt Oranları

Tam Yanıt (%)	%25
Kısmi Yanıt (%)	%65
Stabil Hastalık (%)	%5
Progresif Hastalık (%)	%5
Objektif Yanıt Oranı (%)	%90
Hastalık Kontrol Oranı (%)	%95
Tedavi Öncesi AFP (ortalama, IU/L)	585(2-105840)
Tedavi Sonrası AFP (ortalama, IU/L)	24(2-69000)
§ AFP: Alfa-fetoprotein	

Tablo-3. Sorafenib İlişkili Yan Etkiler

Tüm Yan etkiler (%)	%60
Dermatolojik (Derece, %)	Derece-1 %16,7 Derece-2 %75 Derece-3 %8,3
Gastrointestinal (Derece, %)	Derece-1 %66,7 Derece-2 %33,3
Yan etki nedeniyle tedavi kesilmesi (%)	%10
Ortanca Sorafenib Süresi (ay)	7,6(4-35,6)

Ortanca PSK süresi 11,1 ay (%95 CI 7,7-14,5) ve ortanca GS 18,6 aydı (%95 CI 9,2-28,1). (Şekil-1 ve 2). Tek değişkenli analizde, PSK için, MVI varlığı (p=0,04), lenf nodu (LN) varlığı (p=0,01), BCLC evresi (p=0,013), tümör çapı (p=0,033), ECOG PS (p=0,012) ve tedavi sonrası AFP düşüşü anlamlı prognostik faktörlerdi. Diğer taraftan, GS için LN varlığı (p=0,028), ECOG PS (p=0,003) ve tedavi sonrası AFP (p=0,012) tek değişkenli analizde anlamlı prognostik faktörler olarak saptandı. Çok değişkenli analizde ise, PSK için LBT tipi (p=0,019, HR: 0,10, %95 CI 0,08-0,65) ve nakil varlığı (p=0,016, HR: 1,34, %95 CI 0,99-5,67), GS için ise yalnızca ECOG PS (p=0,048, HR: 12,8, %95 CI 1,02-21,3) bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu. Ortanca sorafenib kullanım süresi: 7,6 aydı (4-35,6). En sık görülen yan etki dermatolojik yan etki olup, derece üç (%8,3), derece iki (%75) ve derece bir (%16,7) gözlemlendi. Hastaların %66'sında derece bir gastrointestinal yan etki gözlemlendi (Tablo-3).

**Şekil-1.** Progresyonsuz sağkalım.**Şekil-2.** Genel sağkalım.

TARTIŞMA

Sorafenib ve LBT kombinasyonunun hem sıralı hem de eş zamanlı uygulamanın güvenli ve uygulanabilir olduğu gösterilen bir dizi tek kollu faz I ve II çalışmalarda değerlendirilmiştir. Sorafenib eş zamanlı LBT uygulanan hastalarda VEGF artışı, sorafenibin potansiyel VEGF baskılamasını sağlayarak tümör progresyonu önleyebilir. Nitekim LBT sonrasında VEGF düzeyinin arttığı, LBT'den sonra sorafenib başlanması ile VEGF düzeyinde düşüş olduğu faz I ve faz II çalışmalarda gösterildi (13-15).

Faz II START çalışmasının Asyalı hastalarda yapılan ara analizi, TAKE ve sorafenib eş zamanlı verildiğinde olumlu sonuçlar vermiştir. Kombinasyon tedavisinde HKO %91,2, OYO %52,4, 18. ayda %90'ın üzerinde GS oranı elde edildi (16).

Koreli bir Faz II çalışmasında PSK süresinin sadece yedi ay olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada altı aylık PSK oranı %52 ve ortalama GS süresi 20,8 ay olarak bulunmuştur (17).

Faz III Asya çalışması, TAKE'ye yanıt veren hastalarda sorafenib kullanımının PSK süresini önemli ölçüde uzatmadığını ortaya koymuştur

(sorafenib + TAKE: 5,4 ay -e karşı TAKE: 3,7 ay). Bunun nedeni, TAKE'den sonra sorafenib verilmesine kadar geçen uzun zamandır. Çalışmada hastaların %60'ında randomizasyondan önce dokuz haftadan fazla tedavi gecikmesi yaşanmıştır (18).

Bizim çalışmamızda sorafenib ve LBT kombinasyon tedavisinde OYO %90, HKO %95, ortanca PSK süresi 11,1 ay (%95 CI 7,7-14,5) ve ortanca GS süresi 18,6 aydı (%95 CI 9,2-28,1). Ortanca sorafenib kullanım süresi 7,6 ay ve yan etki nedeniyle sorafenib kesilmesi %10 olarak gözlemlendi. Bu bulgular faz-II START çalışması ve Faz-II Kore çalışması ile uyumlu idi.

SONUÇ

BCLC evre-B ve evre-C HSK hastaları günümüzde TAKE, TARE veya kombine kullanımı (TAKE+TARE) ile tedavi edilmektedir. Erken veya orta evrelerde, lokal tedaviler ile

tedavi edilen HSK hastalarında, sistemik bir tedavinin eklenmesi, neoadjiyonezi azaltarak nüks süresini ve muhtemelen sağkalımı uzatabilir (19, 20).

Lokal tedaviler ve moleküler hedefli ilaçların birleştirilmesi, HSK tedavisinde yeni bir yaklaşım olup, hala açık kalmış birçok soru bulunmaktadır. Hedefli tedavilerin kullanım zamanı ve sayısı, lokal tedavi döngü sayısı ve uygulama sıklığı açığa kavuşturulamayan konular olarak görülmektedir. HSK tanılı hastalarda LBT'lere sorafenib'in eklenmesinin yararlı olabileceğini düşünmekteyiz. Bu tarz hastalar multidisipliner tümör konseylerinde tartışılmalı ve kombinasyon tedavilerinin potansiyel etkisi göz önünde bulundurulmalıdır. Bu konuda daha fazla hasta içeren faz-III klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çıkar çatışması: Çalışmanın herhangi bir aşamasında finansal veya kişisel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International journal of cancer*, 2010;127(12):2893-917.
2. Njei B, Rotman Y, Ditah I, Lim JK. Emerging trends in hepatocellular carcinoma incidence and mortality. *Hepatology*, 2015;61(1):191-9.
3. Couri T, Pillai A. Goals and targets for personalized therapy for HCC. *Hepatology international*, 2019;13:125-37.
4. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *The Lancet*, 2002;359(9319):1734-9.
5. Riaz A, Gates VL, Atassi B, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Ryu RK, et al. Radiation segmentectomy: a novel approach to increase safety and efficacy of radioembolization. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 2011;79(1):163-71.
6. Ozkan ZG, Poyanli A, Ucar A, Kuyumcu S, Akyuz F, Keskin S, et al. Favorable survival time provided with radioembolization in hepatocellular carcinoma patients with and without portal vein thrombosis. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2015;30(3):132-8.
7. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies: part 1: technical and methodologic considerations. *Journal of vascular and interventional radiology*, 2006;17(8):1251-78.
8. Niu G, Chen X. Vascular endothelial growth factor as an anti-angiogenic target for cancer therapy. *Current drug targets*, 2010;11(8):1000-17.
9. Kaseb AO, Morris JS, Hassan MM, Siddiqui AM, Lin E, Xiao L, et al. Clinical and prognostic implications of plasma insulin-like growth factor-1 and vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 2011;29(29):3892-9.
10. Zhang W, Kim R, Quintini C, Hashimoto K, Fujiki M, Diago T, et al. Prognostic role of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation*, 2015;21(1):101-11.
11. Labeur TA, Ten Cate DW, Bart Takkenberg R, Azahaf H, van Oijen MG, van Delden OM, et al. Are we SHARP enough? The importance of adequate patient selection in sorafenib treatment for hepatocellular carcinoma. *Acta Oncologica*, 2018;57(11):1467-74.

12. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *New England journal of medicine*, 2008;359(4):378-90.
13. Dufour J-F, Hoppe H, Heim MH, Helbling B, Maurhofer O, Szucs-Farkas Z, et al. Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *The oncologist*, 2010;15(11):1198-204.
14. Chung YH, Han G, Yoon JH, Yang J, Wang J, Shao GL, et al. Interim analysis of START: Study in Asia of the combination of TACE (transcatheter arterial chemoembolization) with sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma trial. *International journal of cancer*, 2013;132(10):2448-58.
15. Erhardt A, Kolligs F, Dollinger M, Schott E, Wege H, Bitzer M, et al. TACE plus sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the multicenter, phase II SOCRATES trial. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2014;74:947-54.
16. Shim JH, Park JW, Kim JH, An M, Kong SY, Nam BH, et al. Association between increment of serum VEGF level and prognosis after transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma patients. *Cancer science*, 2008;99(10):2037-44.
17. Park J-W, Koh YH, Kim HB, Kim HY, An S, Choi J-I, et al. Phase II study of concurrent transarterial chemoembolization and sorafenib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology*, 2012;56(6):1336-42.
18. Kudo M, Imanaka K, Chida N, Nakachi K, Tak W-Y, Takayama T, et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *European journal of cancer*, 2011;47(14):2117-27.
19. Gadaleta C, Mattioli V, Colucci G, Cramarossa A, Lorusso V, Canniello E, et al. Radiofrequency ablation of 40 lung neoplasms: preliminary results. *American journal of roentgenology*, 2004;183(2):361-8.
20. Gadaleta CD, Solbiati L, Mattioli V, Rubini G, Fazio V, Goffredo V, et al. Unresectable lung malignancy: combination therapy with segmental pulmonary arterial chemoembolization with drug-eluting microspheres and radiofrequency ablation in 17 patients. *Radiology*, 2013;267(2):627-37.