

Hepatosellüler Karsinoma Sistemik Tedavi

Dr. Ulaş Darda Bayraktar
Memorial Şişli Hastanesi

Sadece sorafenib var ...dı

- P-glikoprotein, glutatyon-S-transferaz, ısı şok proteinlerinde yüksek ekspresyon; p53'teki mutasyonlar nedeniyle genelde kemo-rezistans
- Küratif değil hayatı uzatmaya yönelik sistemik tedaviler
- Sorafenib, regorafenib, lenvatinib ... c-met inhibitörleri
- Tedaviden çok hasta ve hastalığın davranışı önemli

Sağ kalım çok farklı

Özellik	Puan
Asit	2
Karın ağrısı	2
Kilo kaybı	2
Child-Pugh C	5
Child-Pugh B	2
Serum alkalin fosfataz > 200 U/L	3
Total bilirubin > 2.9 mg/dL	3
Total bilirubin 1.9 – 2.9 mg/dL	1
Üre >25 mg/dL	2
Portal ven trombozu	3
Diffüz dağılmış tümör	4
Tümör >5 cm	3
Akciğer metastazları	3
Serum AFP >400 ng/mL	4

Skor	3-ay SK (%)
0-2	>81
10-12	51-59
16	33
>23	<10

Kemoterapi – Tekli ajan

- Antrasiklinler (doksorubisin, epirubisin, mitoksantron): %20' yakın yanıt oranı
- Fluoroprimidinler: %20'e yakın. Sorafenib kapesitabinden üstün (Med Oncol 2013)
- Gemsitabin, irinotekan etkinliği daha da az
- Kombinasyonlar (Sisplatin-gemsitabin, doksorubisin-gemsitabin, XELOX, GEMOX) %20 civarında yanıt oranı
- PIAF: Sisplatin, interferon-a, doksorubisin, 5-FU kombinasyonunda tam patolojik yanıtlar mevcut. Toksikite yüksek

Hedefe yönelik tedaviler

- EGFR ve c-met yolakları
- Artmış VEGF ekspresyonu

Sorafenib

- SHARP alışması (CP A hastaları)
- 2 x 400 mg
- Yanıt oranı %2
- GSK: 10.7 vs. 7.9 ay (sorafenib vs. plasebo)
- İshal ve deri döküntüleri
- Asya'daki ikinci Faz III çalışmasında da anlamlı fark bulundu

Sorafenib

- Subgrup analizlerinde GSK'daki iyileşme:
 - HCV > HBV > alkol-ilişkili
- CP C hastalarında kullanılmamalı
- CP B hastalarında yan etkileri daha fazla
- Onkologlar, hepatologlara göre daha düşük dozda başlama ve daha kısa süre devam etme eğiliminde
- Total bilirubin 1.8 mg/dL üzerinde ise 2 x 200 mg başlanabilir
- Sorafenib ile doksorubisin kombinasyonu avantajlı değil

TACE ve Sorafenib

- Faz III, CP A, TACE sonrası $>25\%$ küçülme, sorafenib vs. plasebo, Eur J Cancer 2011
 - Medyan progresyona kadar geçen zaman 5.4 ay
 - GSK ve progresyona kadar geçen zamanda fark yok
 - Hastaların 50% 'sinden fazlası TACE bitiminden 9-13 hafta sonrası başlamış
- Sorafenib ile TACE aynı anda verildiğinde (Faz II, 192 hasta), Int J Cancer 2015
 - Progresyonsuz sağ kalım 384 gün
- Sorafenib TACE ile beraber kullanıldığında progresyonu geciktirebilir ama kür sağlamıyor

Lenvatinib

- VEGFR 1-3, FGF 1-4, PDGFR-A, ret, kit inhibitörü
- Faz II'de %37 kısmi yanıt, medyan GSK 19 ay
- Faz III REFLECT çalışması:
 - İlk basamak sorafenib 1x400 mg vs. lenvatinib 1 x12 mg
 - Yanıt oranı: %9 vs. %24
 - Medyan GSK: 12.3 vs. 13.6 ay
 - Tansiyon: L > S
 - El-ayak sendromu: S > L

Regorafenib

- RESORCE çalışması
 - Sorafenib ile radyolojik progresyon sonrası, CP A
 - Regorafenib 1x160 mg 21/28 gün vs. plasebo
 - Medyan GSK: 10.6 vs. 7.8 ay
 - Hastalık kontrol yüzdesi: %65 vs. %36
 - Yüksek tansiyon, el-ayak sendromu, ishal

Diğerleri

- VEGF yolağı: Bevasizumab, sunitinib, aksitinib, ramusirumab
 - BEV tek başına %10 civarı yanıt, kemoterapi ile kombine
 - Sunitinib Faz III çalışmada sorafenibe göre GSK daha düşük
 - Aksitinib ikinci basamak Faz II'de plaseboya göre anlamlı fark göstermedi
 - Ramusirumab ikinci basamakta GSK'da plaseboya göre fark sağlamadı

Diğerleri

- EGFR yolağı
 - Erlotinib: Sorafenib ile beraber kullanımı Faz III'de GSK avantaj sağlamadı. Tek ajan olarak bazı yanıtlar görüldü
 - Setuksimab: GEMOX ile kombine %65 hastalık kontrol oranı
- C-met yolağı:
 - Tivantinib: İkinci basamakta Faz III çalışma sonucu plaseboya göre fark göstermedi (kesin sonuç değil)
 - Kabozantinib: Faz II'de etkinliği mevcut. İkinci basamak Faz III devam ediyor

Diğerleri

- İmmünterapi
 - Nivolumab: CP A veya B, sorafenib sonrası veya tolere edemeyen 262 hasta
 - %20 yanıt oranı ve %50 stabil hastalık
 - Medyan GSK 15 ay
 - Pembrolizumab için Faz III devam ediyor – ikinci basamak