

Rak wątrobowokomórkowy

Hepatocellular carcinoma

Marek Krawczyk

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

Summary: Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the common malignant tumors worldwide. HCC is the fifth leading cause of death on a worldwide basis. The major risk factors for development of HCC are now well defined: chronic viral hepatitis B, C and D, toxins and drugs (e.g. alcohol, aflatoxins, anabolic steroids) and metabolic liver diseases (e.g., hereditary hemochromatosis, alpha 1-antitrypsin deficiency). Hepatocarcinogenesis is a multi-step process involving different cellular alteration leading to malignant transformation of the hepatocyte. Clinical presentation is not typical and different, depending on stage at discovery and the geographic location of the patient. Paraneoplastic syndromes including erythrocytosis, hypoglykemia and porphyria cutanea tarda are described. AFP is widely used HCC screening test. Routine imaging with USG, CT scan and MRI is the diagnostic procedure and follow abnormal laboratory tests. After that a needle biopsy may be performed, when indicated. The optimal treatment for HCC is surgical resection with the curative intent. However, even after a margin-negative excision, intrahepatic recurrence develops in 70 percent of patients. Most of them represent either multi-focal disease or new primary cancers. This unacceptable results has justified increasing rate of liver transplantation for cancer patients. Percutaneous ethanol injection has been widely performed as an alternative to surgery in patients with small HCCs. Radiofrequency ablation produces thermal destruction with an electric current that passes to the tumor via electrode tip, resulting in heat generation and coagulative necrosis. Transcatheter arterial chemoembolisation is one of the popular and effective treatments for patients with unresectable HCC.

Słowa kluczowe: patogeneza • czynniki ryzyka rozwoju HCC • klasyfikacja guzów wątroby • objawy kliniczne • diagnostyka obrazowa guzów wątroby i metody terapeutyczne

Key words: pathogenesis • risk factors • classification and staging of hepatic tumor • clinical features • radiographic evaluation and therapy modalities

Adres do korespondencji: Marek Krawczyk, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: hepaclin@wum.edu.pl

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma* – HCC) dotyczy około 90% wszystkich chorych z pierwotnymi guzami wątroby. W całej populacji jest 5-tym najczęściej występującym nowotworem. 5% wszystkich chorych na nowotwory choruje na raka wątrobowokomórkowego. Szacuje się, że rocznie umiera na świecie na raka wątrobowokomórkowego ponad 500 000 chorych, a w Polsce ponad 2500. Znacznie częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet.

Częstość występowania tego nowotworu jest uwarunkowana geograficznie z ogromną przewagą krajów dalekiego wschodu. Średnio na świecie występowanie HCC dotyczy ok. 15 osób na 100 000, ale np. w Mongolii, ten współczynnik może wynosić nawet 99 na 100 000. W krajach basenu Morza Śródziemnego

jest to 11–20, podczas gdy w Skandynawii poniżej 5 na 100 000 mieszkańców. W Polsce oblicza się częstość zachorowania u mężczyzn na 5, a wśród kobiet 3 na 100 000 osób.

Najczęstszym czynnikiem sprzyjającym rozwojowi HCC jest marskość wątroby, w tym przede wszystkim zakażenie wirusowe wątroby. Obecnie podkreśla się, że zakażenie wirusem C jest głównym czynnikiem ryzyka i w ten sposób tłumaczy się wzrost zachorowań, choć do tej pory zwracano uwagę przede wszystkim na zakażenie wirusem B. Łącznie zakażenie HBV i HCV dotyczy około ¾ chorych na HCC. Na wzrost współczynnika występowania HCC ma niewątpliwie także rozwój diagnostyki, jak również poprawa umiejętności i sposobów leczenia chorych na marskość. To wszystko powoduje, że jeszcze co najmniej 3 dekady będzie się obserwować narastanie liczby chorych na HCC.

Czynniki ryzyka

Marskość wątroby

U 80–90% chorych HCC rozwija się na podłożu wątroby marskiej lub o znacznym stopniu włóknienia mięszu. Do dzisiaj nie wiadomo, czy zależy to od procesów regeneracyjnych zachodzących w marskiej wątrobie, czy też ten sam czynnik, który prowadzi do marskości bezpośrednio jest czynnikiem powodującym rozwój raka wątrobowokomórkowego. Marskość na podłożu wirusowego zapalenia wirusami hepatotropowymi prowadzi częściej do HCC niż np. pierwotna żółciowa marskość wątroby. Nakładanie się wielu czynników na marskość pozapalną, w tym spożywanie dużej ilości alkoholu czy genetyczna hemochromatoza zwiększają ryzyko powstania HCC. Należy również pamiętać o takich prostych czynnikach ryzyka jak płeć męska, czy zaawansowany wiek (upływ czasu trwania marskości).

Zakażenie wirusem C

W krajach świata zachodniego 70% chorych na HCC ma dodatni wynik antyHCV. Oblicza się, że rozwój HCC następuje po ok. 30 latach od zakażenia wirusem C. Należy więc przypuszczać, że w najbliższych dwóch dekadach liczba chorych z HCC co najmniej podwoi się. Szczególnie rośnie to zagrożenie u chorych z podwyższonymi wartościami transaminazy alaninowej (ALT). Zagrożenie rozwojem HCC u chorych z HCV wzrasta wraz ze współistnieniem zakażenia wirusem B, HIV, nadużywaniem alkoholu, cukrzycą, otyłością i wiekiem (>60 r.ż.) [1,2]. Z kolei badania biologii molekularnej nie potwierdziły interferencji HCV – RNA w genom hepatocytów. Brak szczepionki uodparniającej przeciw HCV powoduje, że jedynym czynnikiem zmniejszającym ryzyko rozwoju HCC u chorych z HCV jest skuteczne leczenie przeciwwirusowe.

Zakażenie wirusem B

Zarówno obserwacje epidemiologiczne, jak i badania na poziomie molekularnym wskazują, że zakażenie wirusem B jest czynnikiem karcinogennym. Szczepienia ochronne, jak wykazały badania w niektórych krajach w sposób spektakularny obniżyły nawet o 60% zapadalność na HCC [3]. HBV – DNA jest znajdowane w genomie hepatocytów zmienionych nowotworowo, mimo, że nie stwierdza się zmian w markerach serologicznych zakażenia HBV. Ponadto zagrożenie rakiem wątrobowokomórkowym wzrasta wraz nasileniem replikacji wirusa [4].

Inne czynniki wirusowe

Nie udokumentowano dotychczas by zakażenie HDV, HAV i HEV były same czynnikami ryzyka dla rozwoju HCC.

Alkohol

Picie alkoholu ponad 50–70 g/dzień 13-krotnie zwiększa ryzyko rozwoju HCC. Należy jednak pamiętać, że u ok. 70% chorych taka sytuacja współistnieje z zakażeniem wirusem C.

Niealkoholowe stłuszczenie wątroby

Otyłość, zwłaszcza w powiązaniu z cukrzycą prowadzi do tzw. *non-alcoholic fatty liver (NAFLD)* i usposabia do powstania HCC.

Aflatoksyna

Aspergillus flavus jest grzybem pleśniowym, który zanieczyszcza niewłaściwie przechowywaną żywność w Azji i w Afryce. Grzyb ten jest bogaty w aflatoksynę. Powoduje ona mutację genu p53 i rozwój HCC w zdrowej wątrobie, ale także poprzez nakładanie się na inne czynniki prowadzące do HCC [5].

Choroby metaboliczne

Hemochromatoza należy do klasycznych schorzeń metabolicznych, które prowadzą do HCC występującego aż 20% częściej w marskości rozwijającej się na tym tle. Do innych schorzeń metabolicznych zwiększających ryzyko powstania raka wątrobowokomórkowego należą: niedobór alfa-1-antytrypsyny, porfiria, tyrozydemia, rzadziej choroba Wilsona. Mutacja genu p53 jest prawdopodobnym mechanizmem powstania raka.

Gruczołak, leki antykoncepcyjne i anaboliki

Gruczołak powstający na podłożu długotrwałego stosowania leków antykoncepcyjnych lub androgenów jest rzeczywistym zagrożeniem powstania HCC u ok. 10% chorych [6].

Patologia

W wątrobie marskiej są widoczne różnej wielkości guzki. Zwykle guzki mniejsze niż 2 cm nie są rakiem wątrobowokomórkowym, choć wykazują znacznego stopnia dysplazję. Guzki większe niż 2 cm są z kolei bardzo często rakiem wątrobowokomórkowym. Makroskopowo na przekroju mają ogniska z wylewami krwawymi, obecnością żółci, stłuszczeniem i ogniskami martwicy. Są ogniskami hiperwaskularnymi. Wyróżnia się trzy rodzaje HCC:

- jednoogniskowy, rosnący rozprężająco;
- typ naciekający;
- typ rozlany, wielogniskowy.

Zmiany jednoogniskowe są często miękkimi guzami. Każdy rodzaj zmian może zawierać włóknistą torebkę. Dotyczy ok. 80% ognisk HCC. Częstość znajdowania ognisk raka poza otorebkowaną zmianą zależy od wielkości guza. Dla ognisk <2 cm częstość zmian poza ogniskiem HCC wynosi ok. 30%, dla zmian >2 cm wzrasta do ok. 65%. Istotnym jest, że ponad 50% HCC jest zmianami wielogniskowymi. Wielogniskowość wiąże się z faktem karcinogenezy w wielu miejscach uszkodzonej wątroby. Innym czynnikiem występowania jednoczasowo kilku zmian jest przenoszenie się komórek raka poprzez układ wrotny. Rak wątrobowokomórkowy może być bardzo zróżnicowany. Guzy dobrze zróżnicowane mogą być zbudowane prawie z normalnych hepatocytów, mieć strukturę beleczkową i budowę płacikową. W biopsji zmiana taka jest bardzo trudna do rozpoznania. Charakterystyczną cechą HCC jest jego powinowactwo i inwazyjność w stosunku do układu wrotnego. Jest to bardzo zły czynnik rokowniczy. Powoduje to możliwość rozprzestrzeniania się w mięszu wątroby, ale również narastanie skrzepliny w naczyniach wrotnych w obu kierunkach, niekiedy z zakrzepicą pnia żyły wrotnej i gwałtownym narastaniem nadciśnienia wrotnego, a następnie z krwotokami z żyłaków i gwałtownym wodobrzuszem.

Naciekanie żył wątrobowych jest o wiele rzadsze, choć zdarza się, że czop nowotworowy infiltruje w kierunku żyły głów-

Tabela 1. Klasyfikacja TNM guzów wątroby.

Stopień zaawansowania	Guz	Zmiany w węzłach chłonnych	Przerzuty
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
IVa	T4	Każde N	M0
IVb	Każde T	Każde N	M1

nej dolnej, a nawet przedsionka. Jest to droga powstawania przerzutów do płuc.

Najrzadziej HCC nacieka drogi żółciowe, bądź je uciska, a nawet może doprowadzić do zatykania przewodów wątrobowych tkankami martwiczymi.

Przerzuty HCC spotyka się w płucach, rzadziej w układzie kostnym, gruczołach nadnerczowych, nerkach mózgu czy trzustce. Klasyfikacja raków wątrobowo-komórkowych opiera się na klasyfikacji TNM (Tabela 1).

Pierwotny guz

- T1 pojedynczy guz <2 cm, bez zmian w naczyniach
- T2 pojedynczy guz <2 cm, ale z naciekaniem naczyń; lub zmiany wieloogniskowe, ale w jednym płacie i o średnicy <2 cm i bez naciekania naczyń; lub guz >2 cm, pojedynczy bez naciekania naczyń
- T3 pojedynczy guz o średnicy >2 cm, z naciekaniem naczyń; lub wieloogniskowe zmiany o średnicy <2 cm, w jednym płacie, ale z naciekaniem naczyń
- T4 wieloogniskowe zmiany w obu płatach; lub każdy guz z naciekaniem na duże pnie wrotne lub żył wątrobowych; lub z naciekiem na inne narządy lub pęcherzyk żółciowy; lub z przerwaniami torebki Glissona

Węzły chłonne

- N0 – bez przerzutów
- N1 – z przerzutami do węzłów chłonnych

Przerzuty

- M0 – bez przerzutów
- M1 – z ogniskami przerzutowymi

Objawy kliniczne

Objawy kliniczne raka wątrobowokomórkowego są zależne od dwóch czynników: stopnia złośliwości guza nowotworowego i wydolności mięszu wątroby. Współcześnie powinno się wszystkich chorych z czynnikami ryzyka rozwoju raka poddawać rutynowym badaniom kontrolnym w celu wykrycia zmian bezobjawowych, bo tylko w takiej sytuacji istnieje możliwość skutecznego leczenia.

Objawy kliniczne HCC u chorych na marskość można podzielić na następujące sytuacje kliniczne:

1. Krwawienie z pękniętego guza do jamy otrzewnej. Dotyczy to chorych z HCC położonymi podtorebkowo lub rosną-

cymi egzofitycznie. Chorzy skarżą się na nagły, ostry ból w nadbrzuszu. Rozwijają się objawy hypowolemii (dotyczy ok. 50% chorych) i podrażnienia otrzewnej. Samoistne pęknięcie występuje u 5–15% chorych [7].

2. Inne objawy, które nie są charakterystyczne dla HCC to: krwawienie z żyłaków przełyku lub gwałtowne nastanie wodobrzusza pojawiające się w sytuacji wnikania tkanki nowotworowej do pnia lub dużych gałęzi żyły wrotnej; zator tętnicy płucnej (występuje rzadko i tylko wówczas, gdy nowotwór penetruje do żył wątrobowych); objawy związane z naciekaniem dróg żółciowych występują rzadko, w około 1–2% chorych.
3. Należy pamiętać również, choć występują one rzadko, o „paranowotworowych” objawach, takich jak poliglobulia, hiperkalcemia czy hipoglikemia.
4. W przypadku zaawansowanych zmian pojawia się osłabienie, utrata masy ciała, brak apetytu, gorączka.

Inny obraz kliniczny dotyczy chorych z rakiem wątrobowokomórkowym rozwijającym się w wątrobie zdrowej. Zwykle ujawnia się jako duży guz, dopiero gdy uwypukla powłoki nadbrzusza, bądź też sprawia chorym ból poprzez naciekanie np. na przeponę, lub daje objawy uciskowe na sąsiednie narządy. Objawom tym mogą towarzyszyć dolegliwości niespecyficzne jak utrata masy ciała, apetytu, osłabienie.

Przedmiotowo chorzy na marskość demonstrują objawy marskości jak wodobrzusze, krążenie oboczne widoczne w powłokach jamy brzusznej, żyłki przełyku. Bardzo rzadko guz jest wyczuwalny podczas badania jamy brzusznej, raczej wyczuwa się powiększenie wątroby i śledziony.

Badania laboratoryjne

Do typowych markerów raka wątrobowokomórkowego należy alfafetoproteina (AFP). Jej wzrost obserwuje się w bardzo szerokim zakresie od 500 ng/ml do ponad 10 000 ng/ml. W przypadku chorych na marskość wzrost jest charakterystyczny dla tej choroby. Warto podkreślić, że wzrost AFP w 95% wiąże się z rozwojem guza, ale aż ok. 40% pacjentów choruje na raka wątrobowokomórkowego bez podwyższenia stężenia AFP [8]. Niemniej wysokie stężenia AFP wskazują na dużą agresywność nowotworu, naciekanie naczyń wrotnych itp. Rokowanie u tych chorych jest gorsze. Z kolei 30% chorych na marskość może mieć mierne stopnia podwyższenie AFP bez obecności guza i wówczas wskazuje to na aktywny proces zapalny w wątrobie i współistnienie często z podwyższeniem aktywności transaminaz.

W badaniach skriningowych chorych na marskość AFP obok USG jamy brzusznej jest wskazówką do konieczności dalszej diagnostyki.

Jeśli guz uciska na drogi żółciowe wzrasta stężenie bilirubiny (choć może być wykładnią niewydolności wątroby), podwyższoną jest aktywność fosfatazy alkalicznej, gammaglutamylotranspeptydazy.

Badania wizualizacyjne

Celem tych badań jest:

1. Ustalenie wielkości, liczby zmian i ich topografii.
2. Różnicowanie z innymi zmianami ogniskowymi w wątrobie.
3. Ustalenie stopnia uszkodzenia mięszu wątroby.

Tabela 2. Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego.

Wielkość guza	Postępowanie diagnostyczne
<1 cm	Kontrolne USG i AFP 1 × na 6 miesięcy
1–2 cm	USG, KT, RM, biopsja
>2 cm	USG, KT, MR

- Ocena naczyń wątroby, w tym przede wszystkim drożności układu wrotnego.
- Ustalenie stopnia nadciśnienia wrotnego, stwierdzenie splenomegalii, istnienia żyłaków przełyku, wodobrzusza.
- Wykorzystywanie do badań skriningowych.
- W oparciu o wyniki badań wizualizacyjnych ustalenie właściwego leczenia.

Liczba zmian, ich wielkość, istnienie ognisk satelitarnych, stwierdzenie zmian pozawątrobowych, naciekanie układu wrotnego, żył wątrobowych, czy dróg żółciowych determinuje zakres możliwości terapeutycznych. Do klasycznych badań wizualizacyjnych należą: ultrasonografia, tomografia komputerowa i rezonans magnetyczny. Rzadziej wykonuje się angiografię lub scyntyografię.

Ultrasonografia

USG należy do podstawowych badań. W doświadczonych rękach wykrywa się dzięki USG przezbrzuszej 85–95% zmian o średnicy >5 cm i 60–80% zmian o średnicy 1 cm. HCC o średnicy około 1 cm jest guzkiem hypoechogennym lub homoechogennym. Wraz ze wzrostem wielkości staje się zmianą hyperechogenną, a najczęściej heteroechogenną. Połączenie badania z badaniem dopplerowskim pozwala niekiedy uwidocznienie naczyń doprowadzające krew do guzka, ale przede wszystkim ocenić naciekanie na naczynia wrotne, czy żyły wątrobowe. Ponadto badanie USG uwidacznia wiele cech marskości wątroby i jej powikłań jak wodobrzusze, krążenie oboczne, splenomegalia itp.

W ostatnich latach USG zostało wzbogacone o możliwość badań kontrastowych. Dożylnie podaje się preparaty, które doprowadzają do powstania w krwioobiegu bardzo drobnych cząsteczek gazu uwidaczniających w sposób jeszcze bardziej dokładny zmiany ogniskowe w wątrobie, ich wielkość, lokalizację itp.

Tomografia komputerowa

Spiralna tomografia komputerowa (KT), zwłaszcza przy użyciu wielorzędowych aparatów umożliwia bardzo precyzyjną ocenę zmian ogniskowych w wątrobie. Badanie rozpoczyna się przed podaniem kontrastu, a następnie wykonuje się zdjęcia w fazie tętnicznej, wrotnej i mięszonej [9]. Typowe ogniska HCC są hypodensyjne, ale wraz ze zmianą wielkości zmienia się obraz zwłaszcza, że w wielu ogniskach raka wątrobowokomórkowego dochodzi do wylewów krwawych, obszarów martwicy. Torebka guza, jeśli istnieje, to jest najlepiej widoczna w fazie wrotnej lub późnej. Podczas badania ocenia się także drożność naczyń wrotnych, żylnych oraz ich anatomie (angio KT). W CT widoczne są także cechy charakterystyczne dla marskości wątroby.

Tabela 3. Skala Child'a i Pugh'a.

Liczba punktów	1	2	3
Stężenie albuminy (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Stężenie bilirubiny (g/dl)	1–2	2–3	> 3
Czas protrombinowy (sek)	<4	4–6	>6
Encefalopatia (stopień)	Nie ma	I–II	III–IV
Wodobrzusze	Nie ma	Niewielkie	Nasilone
Punkcja	5–6	7–9	10–15
Skala wg Childa	Child A	Child B	Child C

Rezonans magnetyczny

Rezonans magnetyczny (RM) zwiększa możliwości diagnostyczne. W fazie T1 HCC ma wygląd hypointensywny (w naczewnictwie potocznym podaje się jako obniżony sygnał), podczas gdy w T2 jest hyperintensywny. Dobrze widoczna jest torebka guza. Należy jednak pamiętać, że małe zmiany, o średnicy poniżej 1,5 cm mogą być hypointensywne w obu fazach. Badanie ma większą wartość, gdy zostanie podany kontrast. Najczęściej jest to gadolinium.

Połączone badania KT i RM pozwalają ustalić rozpoznanie u >80% chorych. Niemniej wiarygodność tych badań jest zależna od wielkości zmian i dla guzków <1 cm wynosi ok. 34% [10].

Angiografia

Rola tego badania została w erze rozwoju USG, CT i RM zmniejszona. Obecnie raczej wykorzystuje się go do chemoembolizacji oraz niekiedy do leczenia chorych z pękniętym guzem (techniki radiologii interwencyjnej).

Rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego

Panel ekspertów w 1999 r. i w 2001 r. w Barcelonie [11,12] podał kryteria rozpoznania HCC. Zmiany ogniskowe w wątrobie marskiej o średnicy <1 cm widoczne w USG są zmianami nowotworowymi w 50% przypadków. Różnicowanie ich zarówno za pomocą komputerowej tomografii, rezonansu magnetycznego, jak i biopsji jest wątpliwe. W tej sytuacji zaleca się wykonywanie co 6 miesięcy ultrasonografii. W przypadku powiększenia się zmiany do wielkości pomiędzy 1–2 cm konieczna jest wnikliwa diagnostyka z wykorzystaniem spiralnej tomografii, rezonansu magnetycznego, ewentualnie biopsji. Zmiany ogniskowe (Tabela 2) o średnicy >2 cm jeśli w dwóch badaniach (w różnych układach np. USG i KT lub KT i MR) wykazują cechy hyperwaskularyzacji i AFP jest >400 ng/ml są rozpoznawane jako HCC. W przypadku zmian pomiędzy 1–2 cm średnicy należy rozpoznanie ustalić wykonując biopsję. Rutynowe wykonywanie biopsji nie ma uzasadnienia, gdyż fałszywie negatywne wyniki dotyczą grupy 30–40% chorych [13], a wynik negatywny nie zwalnia z wykluczenia rozpoznania nowotworu.

Prognozowanie przeżycia

Dotychczasowe klasyfikacje jak skala Child'a i Pugh'a (Tabela 3) zostały uznane, jako o ograniczonym znaczeniu rokowniczym. Poniżej przedstawiono dwie bardziej współ-

Tabela 4. Skala Okudy.

Wielkość guza	Występowanie wodobrzusza	Stężenie albuminy	Stężenie bilirubiny	Istnienie obrzęków	Grupa
Guz <5 cm	Nie ma	Norma	Norma	Nie ma	I
Guz >5 cm	Nie ma	Norma	Norma	Nie ma	II
Guz >5 cm	Obecne	Obniżone	Podwyższone	Obecne	III

Tabela 5. Skala prognostyczna.

Nazwa skali	CLIP	Liczba punktów	CUPI	Liczba punktów
Morfologia guza	Zmiany wieloogniskowe <50%	1	TNM I i II	-3
	Zmiany wieloogniskowe >50%	2	TNM III	-1
	Zakrzepica żyły wrotnej	1		
Stężenie alfafetoproteiny	AFP >400 ng/l	1	AFP >500 ng/ml	3
	Child-Pugh A	0	Bilirubina <34 umol/ml	0
	Child-Pugh B	1	Bilirubina <34–51 umol/ml	3
	Child Pugh C	2	Bilirubina >51 umol/ml	4
			Fosfataza zasadowa >200 IU/l	3
Stan ogólny			Przebieg bezobjawowy	-4
Liczba punktów		0 do 6		-7 do 12

czesne i lepiej odpowiadające rzeczywistości w prognozowaniu przeżycia chorych z HCC.

W rozważaniach klinicznych pomocna bywa również skala Okudy (Tabela 4), która jeszcze dzisiaj bywa wykorzystywana w podejmowaniu decyzji o operacji. Chorzy z grupy I są kwalifikowani do operacji, w grupie II decyzja jest indywidualna, a w grupie III operacja jest przeciwwskazana.

Inne proponowane skale prognostyczne przedstawiono w Tabeli 5. Im mniej punktów wynika z obliczeń tym rokowanie jest lepsze.

Testy skriningowe

Najlepsze wyniki leczenia uzyskuje się w grupie chorych, u których guz nie przekracza 3 cm. Z kolei wiadomym jest, że podwojenie masy guza następuje w ciągu 6–12 miesięcy. W oparciu o te dane zaleca się wykonywanie w grupie chorych podwyższonego ryzyka (płeć męska, chorzy na marskość, zakażenie wirusem B i C, hemochromatoza, nadużywanie alkoholu) raz na 6 miesięcy oznaczeń AFP i USG jamy brzusznej. Wzrost stężenia AFP lub zmiany w USG upoważniają do wykonania pełnej diagnostyki z wykorzystaniem KT i RM. Należy jednak podkreślić, że najnowsze opinie chirurgów amerykańskich odrzucają alfafetoproteinę, jako istotny wskaźnik, uważając, że każdy guzek o średnicy >1 cm w wątrobie marskiej powinien być traktowany jako wczesna postać HCC i bardzo dokładnie oceniany [14].

Te ogólne zalecenia mają swoje ograniczenia. Np. Chorzy w grupie B i C Childa nie są kandydatami do resekcji wątroby. Sens wykonywania kontrolnych badań u tych chorych

byłby wówczas, gdybyśmy mogli zapewnić im transplantację wątroby w przypadku ustalenia wskazań, a bardzo często takiej możliwości nie ma. Tak więc naprawdę wykonywanie screeningu jest uzasadnione u chorych grupy A wg klasyfikacji Childa i ewentualnie B.

Leczenie

Możliwości terapeutyczne zależą od wielkości guza, stanu ogólnego chorego i stanu jego wątroby. Obecnie dysponuje się wieloma opcjami leczniczymi począwszy od resekcji wątroby, przez przeszczepianie, niszczenie guza wysokimi i niskimi temperaturami, alkoholizację czy też chemoembolizację.

HCC w wątrobie zdrowej

Guz ten rozwija się zwykle u młodych chorych. W większości jest to zmiana ogniskowa pojedyncza. W tej grupie pacjentów potencjał regeneracyjny wątroby jest bardzo duży.

Postępowaniem z wyboru u tych chorych jest resekcja wątroby, która może być w przypadku takich wskazań bardzo rozległa. Z kolei transplantacja ze względu na niebezpieczeństwo nawrotu choroby (leczenie immunosupresyjne) jest co najmniej dyskusyjna.

HCC u chorych na marskość

Takie czynniki jak wieloogniskowość zmian, znacznego stopnia uszkodzenie mięszu wątroby i ryzyko nawrotu lub raczej ujawnienia się nowotworu w innej części wątroby limitują możliwości leczenia chorych na HCC, który powstał w wątrobie marskiej.

Tabela 6. Kwalifikacja chorego do resekcji wątroby.

	Resekcja wskazana
Child A	tak
Child B	wątpliwa
Child C	nie
Transaminazy podwyższone <2 krotnie	tak
Wodobrusze obecne	nie
Nadciśnienie wrotne znacznego stopnia	nie
Liczba płytek krwi <100 000 w 1 mm ³	nie

Tabela 7. Czynniki usposabiające do nawrotu raka wątrobowokomórkowego.

L.p.	Rodzaj czynnika
1.	Stopień marskości wątroby
2.	Liczba zmian większa niż 1
3.	Średnica guza >5 cm
4.	Brak torebki guza
5.	Małe zróżnicowanie histopatologiczne guza
6.	Istnienie guzków satelitarnych
7.	Naciekanie na naczynia
8.	Guzy rosnący przez naciekanie
9.	Niewystarczający margines podczas resekcji
10.	Konieczność przetaczania krwi podczas operacji

Chorzy w grupie C wg klasyfikacji Childa (Tabela 6) nie są kandydatami do resekcji wątroby. Chorzy w grupie B mogą być kwalifikowani do resekcji w ograniczonym zakresie. Jedynie pacjenci z prawidłowym stężeniem bilirubiny, bez wodobrusza, z prawidłowym wskaźnikiem protrombinowym mogą być poddani leczeniu operacyjnemu.

W przeszłości przed decyzją o resekcji wątroby wykonywano różne testy oceniające wydolność wątroby. Współcześnie korzysta się najczęściej z testu z zielenią indocyaninową oceniającą retencję barwnika po 15 min. Za przeciwwskazanie do resekcji uważa się podwyższenie transaminaz, wodobrusze, znaczne nadciśnienie wrotne, zmniejszona liczba płytek krwi.

Zakres wykonywanych resekcji jest ograniczony. Rzadko wykonuje się hemihepatektomię. W sytuacji, gdy istnieje szansa na regenerację wątroby (chorzy w grupie A) przed zabiegiem wykonuje się embolizację gałęzi żyły wrotnej, by doprowadzić do zwiększenia masy wątroby, która pozostanie. Przerost jest zauważalny w ciągu 2–6 tygodni od zabiegu. Z analizy wynika, że mniejsza niebezpieczeństwo powłok po resekcji nawet o 50%.

Resekcje wątroby są obarczone znacznym odsetkiem nawrotów raka [15]. Wynika to z faktu, że przyczyną powstania raka jest zmieniony mięsz raka wątroby. I tak nawrót w ciągu

Tabela 8. Kryteria transplantacji wątroby.

	Kryteria mediolańskie	Kryteria San Francisco
Liczba zmian i wielkość (średnica)	1 <5 cm 2–3 <3 cm	1 <6,5 cm 2–3 <4,5 cm, średnica wszystkich zmian <8 cm
Stosunek do naczyń żylnych	Nie ma naciekania	Istnieje naciekanie
Istnienie zmian pozawątrobowych	Nie ma zmian pozawątrobowych	Nie ma zmian pozawątrobowych

gu 1 roku wynosi 40%, w ciągu 2 lat – 60%, a okresie 5 lat nawet 80%. Czynniki, które usposabiają do nawrotu choroby podano w Tabeli 7.

Przeszczepianie wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego

Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem, który może być leczony przeszczepianiem wątroby. Wykonując transplantację usuwamy zmiany rozpoznane i nierozpoznane przed operacją, ale także wycinamy całą wątrobę, której tkanka jest niejako podłożem powstania raka. W transplantacji chorych z HCC zmieniała się strategia postępowania. W latach 80. kwalifikowano chorych z nowotworami, którzy ze względu na wielkość nie mogli być poddani resekcji. Powodowało to szybkie nawroty choroby nowotworowej uwidaczniającej się nie zawsze w samym narządzie, a częściej poza nią. Obecnie najlepsze wyniki po transplantacji uzyskuje się jeśli spełnione są tzw. kryteria mediolańskie (Tabela 8) [16,17], które precyzują wskazania do transplantacji wątroby.

5-letnie przeżycia przy stosowaniu takich kryteriów wynoszą od 70–75% [18]. Są więc podobne do wyników przeszczepień z powodu innych wskazań. Mała liczba narządów do przeszczepienia spowodowała, że czas oczekiwania na transplantację wydłuża się. W niektórych krajach stwarza się preferencje w transplantacjach dla chorych z HCC. Zaakceptowano także przeszczepianie wątroby od dawcy żywego spokrewnionego. Chorzy będący na listach oczekujących są poddawani leczeniu. Obecnie najczęściej jest to chemoembolizacja lub też termoablacja.

W niektórych ośrodkach wskazania do transplantacji z powodu raka wątrobowokomórkowego zostały poszerzone. Zaakceptowano w nich tzw. kryteria San Francisco z Uniwersytetu w Kalifornii (Tabela 8). Dane z ośrodków tych przekonują, że w tych poszerzonych wskazaniach wyniki nie są gorsze [19].

Inne sposoby leczenia chorych na raka wątrobowo-komórkowego

Chemoembolizacja

Rak wątrobowo-komórkowy jest nowotworem, który prawie w 100% jest zaopatrywany w krew tętniczą. W oparciu o ten fakt powstała metoda podaży cytostatyku do określonego naczynia tętniczego, co zwiększa jego skuteczność. Zabieg jest

połączony z embolizacją naczynia tętniczego doprowadzającego krew do guza. W efekcie uzyskuje się podwójny efekt leczniczy. Cytostatyki podaje się razem z lipiodolem, który z hepatocytów nowotworowych wypłukiwany jest znacznie później niż ze zdrowej tkanki wątrobowej. Do chemoembolizacji (*ang. transarterial chemoembolisation* – TACE) używa się takich leków jak: dokсорubicyna, mitomycyna C, epirubicyna bądź cisplastylna.

Przeciwwskazaniem do chemoembolizacji jest niewydolność wątroby, zakrzepica żyły wrotnej, żółtaczkę mechaniczną i niewydolność nerek.

Do TACE kwalifikuje się chorych, którzy nie mogą być leczeni resekcją wątroby lub transplantacją (z wyjątkiem sytuacji, gdy oczekują na przeszczepienie wątroby).

Efekt chemoembolizacji jest widoczny poprzez: zmniejszenie się średnicy guza, zmniejszenie się unaczynienia tętniczego, nie pojawianie się ognisk satelitarnych.

Metody ablacyjne

Metody ablacyjne należą do tzw. *loko-regional* terapii. Wprowadzenie tych metod wiąże się z ograniczonymi możliwościami leczenia resekcją wątroby czy transplantacją tego narządu. Wśród metod tych wyróżnia się:

1. Niszczenie guza poprzez wstrzykiwanie toksycznych roztworów do zmian nowotworowych.
2. Techniki ablacyjne (niszczenie guza przegrzewaniem – termoablacja lub niskimi temperaturami – krioterapia).
3. Metody izotopowe z zastosowaniem promieniowania (np. Yttrium) z zastosowaniem mikrocząsteczek.

Metody te mają swoje ograniczenia. Jedną z nich jest wielkość guza. Zmiany o średnicy ponad 5 cm jest trudno poddać skutecznemu leczeniu wstrzykiwaniem alkoholu, czy termoablacją. Należy również pamiętać, że rak wątrobowokomórkowy bardzo często rozwija się w postaci zmian wielogniskowych.

Spośród wielu metod należących do tego rodzaju terapii najczęściej stosowane są dwie: alkoholizacja guza i termoablacja.

Alkoholizacja

Zabieg ten został wprowadzony w latach 80 i polega na przeskórnym wstrzykiwaniu absolutnego alkoholu do guza. Wykonuje się go pod kontrolą przezbrzuszną ultrasonografii obserwując zmianę echogeniczności guza aż do uzyskania hyperechogeniczności. Steżony alkohol powoduje odwodnienie komórek i doprowadza tkankę do martwicy. Zabieg można powtarzać, a zmiany większe np. o średnicy 10 cm wymagają kilkakrotnego wstrzykiwania alkoholu. Korzystne wyniki zależne są od wielkości zmiany. W przypadku zmian 3 cm udaje się uzyskać martwicę w 70%, zaś 5 cm w około 50% [20].

Termoablacja

Ablacja termiczna może być obecnie prowadzona za pomocą jednej z trzech metod:

1. Ablacja z użyciem lasera.
2. Ablacja mikrofalowa.
3. Ablacja prądem wysokiej częstotliwości.

Wśród tych metod wykorzystywaną obecnie najczęściej jest *radiofrequency* [21]. Metoda wprowadzona do leczenia guzów w 1993 r. Opiera się na zasadzie zamiany energii elektromagnetycznej w energię ciepłą. Pod kontrolą USG do wnętrza guza wprowadza się elektrodę. Bierna elektroda jest umieszczona na udzie chorego. Fała powstająca na elektrodzie wprowadzonej do guza doprowadza do wytwarzania się ciepła, które powoduje martwicę koagulacyjną tkanek. Zabieg ten ma swoje ograniczenia związane z wielkością guza (choć obecne aparaty zwiększają zakres niszczenia – specjalne wiązki elektrody lub jednoczesowe wkłucia trzech elektrod) i jego lokalizacją (zmiany w pobliżu dużych naczyń trudno jest „przebrać”, gdyż ciepło ucieka z krwią). Z kolei umiejscowienie w pobliżu dróg żółciowych może zagrażać ich uszkodzeniem. Dla guzów większych niż 3 cm termoablacja jest skuteczniejsza od alkoholizacji [22].

W raku wątrobowokomórkowym o niewielkim stopniu zaawansowania udało się osiągnąć 58% pięcioletnich przeżyć [23] przy niewielkim odsetku powikłań. Leczenie większych guzów tego typu jest jednak trudniejsze. Eksperci zajmujący się leczeniem raka wątrobowokomórkowego uznali termoablację za metodę potencjalnie leczącą, podobnie jak resekcję wątroby i jej transplantację, podkreślając jej zastosowanie u chorych u których zastosowanie metod operacyjnych nie jest możliwe. Jednym z typowych wskazań do termoablacji jest zatrzymanie rozwoju raka wątrobowokomórkowego na czas oczekiwania na narząd u chorych zakwalifikowanych do transplantacji wątroby z granicznymi kryteriami („*bridge to transplantation*”)

Pozostałe sposoby leczenia chorych na HCC

Zarówno systemowa jak również regionalna chemioterapia dotychczas nie przyniosły przełomu w leczeniu chorych na raka wątrobowo-komórkowego. Spośród nowych sposobów leczenia chemicznego wymienia się schemat o nazwie PIAF, w którym łączy się podawanie Doxorubicyny, cisplastylny, 5-fluorouracylu i interferonu [24]. Także radioterapia zewnętrzna nie poprawia szans leczenia chorych z nieoperacyjnymi HCC [25]. W trakcie badań jest stosowanie terapii przeciwciałami monoklonalnymi (Bevacizumab) [25], immunoterapii [26], czy też czynnikami wzrostu [27]. Spośród wielu wymienianych najbardziej obiecujący wydaje się być schemat PIAF.

W ostatnim okresie nową nadzieję w leczeniu chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego wniósł preparat o nazwie Sorafenib. Należy on do leków zaliczanych do terapii celowanych. Lek ten jest inhibitorem kinaz, a przez to doprowadza do zahamowania rozwoju HCC. W badaniach randomizowanych wykazano, że jest to pierwszy lek stosowany w terapii systemowej, który przedłuża życie chorym na raka wątrobowokomórkowego [28,29].

Postać fibrolamelarna raka wątrobowokomórkowego

Postać fibrolamelarna raka wątrobowokomórkowego (*ang. Fibrolamellar carcinoma* – FLC) jest odmienną postacią HCC. Stanowi ok. 2% wszystkich HCC. Występuje w młodszym wieku (w przedziale 20–35 r.ż.) i nie ma preferencji do płci. Rzadko rozwija się w wątrobie u uszkodzonym mięszu, częściej w lewym płacie wątroby. Często pierwszym objawem jest wyczuwalna w lewym nadbrzuszu masa, ból, utrata apetytu i sił. Alfetoproteina bywa podwyższona u ok. 15%

chorych z FLC. W badaniach wizualizacyjnych i w budowie morfologicznej jest zwykle dużym guzem, hiperwaskularnym z ogniskiem martwicy w części centralnej i ze zwągnięciami. Jest guzem otorebkowanym. Mimo, że na ogół

w momencie rozpoznania jest dużą zmianą, to rokowanie jest lepsze, gdyż rozwój jego jest powolny, częściej jest możliwa resekcja lub transplantacja, a dodatkowo miąższ wątroby jest nieuszkodzony.

Piśmiennictwo:

1. Salomon JA, Weinstein MC, Hammit JK i wsp: Empirically calibrated model of hepatitis C virus infection in the United States. *Am J Epid*, 2002; 156: 761
2. Bruix J, Barrera JM, Calvet X i wsp: Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. *Lancet*, 1989; 2: 1004-6
3. Hang MH, Chen CJ, Lai MS i wsp: Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 1997; 336: 1855-59
4. Yang HI, Lu SN, Liaw YF i wsp: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 2002; 347: 168-74
5. Peers FJ, Bosch FX, Kaldoer JM i wsp: Aflatoxin exposure, hepatitis B virus and liver cancer in Swaziland. *Int J Cancer*, 1987; 39: 545-53
6. Leese T, Farges O, Bismuth H: Liver cell adenomas. A 12-year surgical experience from the hepatobiliary unit. *Ann Surg*, 1988; 208: 558-64
7. Yeh CN, Lee WC, Jeng LB i wsp: Spontaneous tumour rupture and prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*, 2002; 89: 1125-29
8. Ikai I, Itai Y, Okita K i wsp: Report of the 15th follow-up survey of primary liver cancer. *Hepat Res*, 2004; 28: 21-29
9. Murakami T, Kim T, Takahashi S i wsp: Hepatocellular carcinoma: multidetector row helical CT. *Abdom Imaging*, 2002; 27: 139-46
10. Burrel M, Llovet JM, Ayuso C i wsp: MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology*, 2003; 38: 1034-42
11. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*, 1999; 19: 329-38
12. Bruix J, Sherman M, Llovet JM i wsp: Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona 2000 EASL conference. *J Hepatol*, 2001; 35: 421-30
13. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J i wsp: Assessments of the benefits and risks of the percutaneous biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 2001; 35: 254-58
14. Portolani N, Chen MS, Coniglio A i wsp: Early and late recurrence after liver resection for hepatocellular carcinoma: prognostic and therapeutic implications. *Ann Surg*, 2006; 243: 229-35
15. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R i wsp: Liver Transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 693-99
16. Zieniewicz K, Kornasiewicz O, Krawczyk M i wsp: Influence of Milan criteria on the outcome of liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
17. Di Bisceglie AM: Pretransplant treatment for hepatocellular carcinoma: Do they improve outcomes? *Liver Transplantation*, 2005; 11: S10-13
18. Di Bisceglie AM: Who and how should a hepatologist screen for hepatocellular carcinoma. *American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, 2007; 195-98
19. Yao FY, Ferrell L, Bass NM i wsp: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*, 2001; 33: 1394-403
20. Takayama T: Early HCC therapy: resection, radiofrequency or transplantation. 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
21. Chen MS, Li JQ, Zheng Y i wsp: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*, 2006; 243: 321-28
22. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D i wsp: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003; 228: 235-40
23. Choi D, Lim HK, Rhim H i wsp: Percutaneous radiofrequency ablation for recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy: Long-term results and prognostic factors. *Ann Surg Oncol*, 2007; 14(8): 2319-29
24. Thomas MB: Treatment of multinodular HCC - medical therapy. 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
25. Seong J: Combination of radiotherapy with other therapies: Eastern experience. 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
26. O'Beirne J: Immunotherapy of hepatocellular carcinoma. Is there the role? 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
27. Furuse J, Chan ATC: Growth factors and non growth factors as therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. 5th International Meeting Hepatocellular Carcinoma. Eastern and Western Experiences. Houston. Texas, 11-13th January, 2007
28. Llovet JM, Villanueva A: Current management of hepatocellular carcinoma: Going for a cure. *American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, 2007; 178-84
29. Roberts LR: Emerging experimental therapies for hepatocellular carcinoma: What if you can't cure? *American Association for the Study of Liver Diseases*. Boston, 2007; 185-94