

*Piotr Małkowski<sup>1</sup>, Marek Pacholczyk, Beata Łągiewska, Leszek Adadyński,  
Dariusz Wasiak<sup>1</sup>, Artur Kwiatkowski, Andrzej Chmura, Jarosław Czerwiński<sup>1</sup>*

## RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY – EPIDEMIOLOGIA I LECZENIE

<sup>1</sup> Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego

Kierownik: Piotr Małkowski

oraz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej,

Akademii Medycznej w Warszawie

*Rak wątrobowokomórkowy jest piątym, co do częstości występowania, w świecie, nowotworem złośliwym, a jako przyczyna zgonu, spośród nowotworów zajmuje czwarte miejsce. Największą liczbę zachorowań odnotowuje się w krajach rozwijających się, w krajach zachodnich oraz Japonii. Zapadalność na HCC ulega zwiększeniu. Najistotniejszym czynnikiem ryzyka powstania HCC są wirusowe zapalenia wątroby oraz marskość. Wczesne rozpoznanie choroby jest kluczowe w poprawieniu wyników leczenia. Zapobieganie powinno polegać na zapobieganiu wirusowym zakażeniom oraz ich leczeniu. Leczenie chirurgiczne, w tym przeszczepienie wątroby (LT) jest najskuteczniejszą metodą, ale jedynie u 15-30% chorych. Ostatnie badania potwierdzają również skuteczność innych, miejscowych metod ablacyjnych, jako metod potencjalnie leczących.*

*Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy (HCC), czynniki ryzyka, zapobieganie, leczenie, resekcje wątroby, przeszczepienie wątroby, metody ablacyjne*

*Key words: carcinoma hepatocelulare (HCC), risk factors, prevention, treatment, liver resection, liver transplantation, loco-regional treatment*

### WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy jest piątym, co do częstości występowania w świecie nowotworem złośliwym, a jako przyczyna zgonu, spośród nowotworów, zajmuje czwarte miejsce. Jego częstość występowania rośnie. Największą liczbę zachorowań odnotowuje się w krajach rozwijających się, w krajach zachodnich oraz Japonii. Zapadalność na HCC ulega również zwiększeniu. Łącznie rozpoznawanych jest od pół miliona do miliona nowych przypadków rocznie, z czego 80% przypada na kraje azjatyckie (1, 2, 3).

## CZYNNIKI RYZYKA

Od 80-90% przypadków HCC rozwija się w marskiej wątrobie. Najistotniejszym czynnikiem etiologicznym jest przewlekłe zapalenie wątroby wywołane wirusem B oraz C. Rola zapalenia wątroby typu D nie jest jasna. Przyjmuje się, że zakażenie HDV występujące łącznie z zakażeniem HBV zwiększa ryzyko karcynogenezy. Natomiast zapalenie wątroby typu A i E, jako nieprzewodzące do przewlekłej jej niewydolności, nie mają na nią wpływu (3). Rola przewlekłego zakażenia wirusami hepatotropowymi B i C w karcynogenezie nie jest dokładnie poznana. Przyjmuje się, że w przypadku wirusa B jego DNA ma zdolność integracji z genomem zakażonego hepatocyta, co indukuje procesy nowotworzenia. RNA wirusa C nie wykazuje takich zdolności integracyjnych z chromosomami komórek wątrobowych gospodarza, a hepatokarcynogeneza w przypadku HCV wywołana jest wpływem niektórych białek wirusa na apoptozę oraz proliferację hepatocytów oraz przewlekłym stanem zapalnym i towarzyszącym mu procesom regeneracyjnym w marskiej wątrobie. Ten ostatni mechanizm towarzyszy również powstawaniu nowotworów w zakażeniu HBV. Liczne badania udowodniły synergistyczny wpływ na nowotworzenie koinfekcji zakażenia wirusem B i C oraz alkoholu (3, 5). Do innych czynników ryzyka zaliczane są niektóre wrodzone hepatopatie, stłuszczenie wątroby, jej alkoholowe uszkodzenie, aflatoksyny, nadmiar żelaza lub mikrocytyn w diecie oraz niektóre hormony.

Udowodniono, że spożywanie produktów zbożowych oraz orzechów zanieczyszczonych aflatoksynami wytwarzanymi przez *Aspergillus flavus* (Afryka, Azja) może powodować rozwój HCC, szczególnie gdy dotyczy to chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B. W niektórych regionach Chin, w których ludność korzysta z wody zawierającej niebieskozielone algi produkujące toksyczne mikrocytyny, zapadalność na HCC jest bardzo wysoka. W Afryce, zwyczajowe spożywanie przez plemię Bantu domowej produkcji alkoholu, przechowywanego w żelaznych pojemnikach, doprowadza, podobnie jak w przypadku hemochromatozy, do znacznego zwiększenia poziomu żelaza, co w połączeniu z marskością wątroby nasila przemianę nowotworową (3, 4, 6). Stosowanie anabolicznych hormonów sterydowych u mężczyzn oraz estrogenów u kobiet zwiększa również ryzyko wystąpienia raka wątroby (4). Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że wirusowe zapalenie wątroby (wzw), nadużywanie alkoholu oraz cukrzyca typu drugiego wykazują synergizm w rozwoju raka wątrobowokomórkowego. Stwierdzono również częstsze występowanie HCC u mężczyzn, po czterdziestym roku życia oraz u palących papierosy (4, 5).

## CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA I ŚMIERTELNOŚĆ

Częstość zachorowań na HCC zależy od strefy geograficznej, jak również od poziomu życia mieszkańców, co związane jest z różnym występowaniem czynników etiologicznych (tab. I). Największa jest w środkowej Afryce, Chinach, Korei, Wietnamie oraz na Tajwanie, najmniejsza w Stanach Zjednoczonych i krajach północno-zachodniej Europy. W Japonii oraz krajach śródziemnomorskich, takich jak Włochy i Hiszpania, częstość występowania HCC oscyluje pomiędzy wspomnianymi wartościami. 80% zachorowań związanych jest z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby; pozostałe 20% stanowią chorzy z marskością wątroby innego pochodzenia, metabolicznymi hepatopatiami, alkoholicy lub przyjmujący hormony. Przyjmuje się, że u 25% spośród 385 milionów ludzi na świecie

Tabela I. Czynniki etiologiczne HCC w różnych regionach  
Table I. Etiology of HCC

<b>Etiologia</b>	<b>Region</b>
<b>WZWB</b>	<b>Azja, Afryka</b>
<b>WZWC</b>	<b>Europa, USA, Japonia</b>
<b>Alkohol</b>	<b>Europa, USA</b>
<b>Ałtokożyna</b>	<b>Wsch. Azja, Afryka</b>

zakażonych HBV, rozwinie się HCC. Spośród 170 milionów zakażonych HCV: 20% będzie miało marskość wątroby, a roczne ryzyko rozwoju HCC waha się od 8% w Japonii do 1,9% w USA) (6, 7).

Zapadalność na HCC u chorych z przewlekłym wzv wynosi 0,46% rocznie. Ryzyko powstania nowotworu u chorych z marskością wątroby wynosi od 1% do 6% rocznie (1). Średnia, standaryzowana częstość występowania HCC na świecie wynosi 14,6 przypadków na 100 000 mieszkańców dla mężczyzn i 4,9 dla kobiet i waha się od 2. /100 000 w Północnej Ameryce do 80/100 000 w Chinach czy 100 w Afryce. Uwidacznia się wyraźna przewaga mężczyzn w zapadalności na raka wątrobowokomórkowego niezależnie od przynależności etnicznej. I tak poszczególne wartości występowania oscylują od: 7,6 dla mężczyzn i 2,6 dla kobiet w krajach rozwiniętych do: 17,8 dla mężczyzn i 6,1 dla kobiet w krajach rozwijających się (4). (tab. II). Według doniesień literatury amerykańskiej liczba zachorowań ciągle rośnie. Rośnie również liczba zgonów spowodowana HCC. W USA liczba nowych przypadków wzrosła dwukrotnie w latach 1975-1995, a śmiertelność w latach 1980-1998 uległa zwiększeniu od 1,54/100 000 do 2,58/100 000. Trzykrotnie również zwiększyła się w ostatnim dziesięcioleciu śmiertelność w przebiegu przewlekłego zapalenia HCV (głównie z powodu HCC i niewydolności wątroby) (5). Rosną również koszty leczenia chorych na HCC (1, 4). Tendencje te potwierdzają autorzy australijscy, włoscy oraz chińscy (3, 4, 6). Szacuje się, że w roku 2005 zachorowało na HCC w USA 18 000 ludzi, a zmarło z powodu nowotworu 15 420 (1). Przyjmuje się, że liczba nowych zachorowań na świecie przekracza 560 000 rocznie, a liczba zgonów sięga 1 miliona (2). W Polsce według przybliżonych danych liczba zakażonych HCV sięga 600-700 tys. (8). Według tych danych oraz częstości występowania HCC w tej części Europy, można przypuszczać, że w naszym kraju rocznie rozpoznawanych jest od 1500 do 6000 nowych przypadków HCC; z tym, że są to przybliżone kalkulacje. Naturalna historia HCC nie jest dokładnie poznana. W nieleczonym prze-

Tabela II. Średnia częstość występowania HCC w różnych regionach  
Table II. Geographic distribution of HCC

<b>Region</b>	<b>Częstość/100 000 mieszkańców, mężczyźni</b>	<b>Częstość/100 000 mieszkańców, kobiety</b>	<b>Liczba przypadków HCC rocznie</b>
<b>Azja, Północna Afryka</b>	<b>30-120</b>	<b>9-38</b>	<b>&gt;580 000</b>
<b>Japonia</b>	<b>18-38</b>	<b>3-9</b>	
<b>Phi. Europa (Włochy, Hiszpania), Argentyna</b>	<b>5-10</b>	<b>2-5</b>	
<b>Phi-Zach. Europa</b>	<b>&lt;3</b>	<b>&lt;3</b>	
<b>USA</b>	<b>&lt;3</b>	<b>&lt;3</b>	<b>18 000</b>

biegu HCC większość chorych umiera w 4 miesiące od wystąpienia pierwszych objawów. Zdaniem *Okudy* 3 lata przeżywa zaledwie 12,8% nieleczonych chorych (3, 9). Według innych autorów średni czas przeżycia tych chorych nie przekracza 11 miesięcy, podczas gdy w grupie, w której wykonywano resekcję guzów, wydłuża się do 25 miesięcy (6, 9). W badaniach przeprowadzonych w Hiszpanii trzyletnie przeżycie chorych nieleczonych chirurgicznie ze średnio zaawansowanym oraz zaawansowanym guzem wątroby wynosiło odpowiednio: 50% i 8% (6, 9).

## PROFILAKTYKA

Wobec ciągle niezadawalających wyników leczenia wiele ośrodków prowadzi badania nad sposobami ograniczenia zachorowalności na HCC. Logiczną konsekwencją ograniczenia najistotniejszych czynników etiologicznych jest zmniejszenie zapadalności na HCC. Międzynarodowa akcja szczepień przeciwko wzv typu B, prowadzona od lat osiemdziesiątych, zaowocowała spadkiem zachorowań oraz mniejszym procentowym udziałem zakażenia HBV jako rozpoznawanego podłoża HCC (4). Badania przeprowadzone na Tajwanie udowodniły, że przeprowadzenie szczepień u dzieci w sposób znaczący obniżyło liczbę rozpoznawanych raków wątrobowokomórkowych w tej grupie wiekowej (10). Tak więc szczepionka przeciwko wzv typu B stała się pierwszą szczepionką przeciwzakrzewną (6). W przypadku zakażeń HCV, do momentu wynalezienia skutecznej szczepionki, jedyną, poza przestrzeganiem szeroko pojętych zasad higieny, możliwością ograniczenia epidemii jest leczenie zakażenia. Coraz więcej dowodów przemawia za tym, że stosowanie leczenia przeciwwirusowego z zastosowaniem interferonu- $\alpha$  zmniejsza ryzyko zachorowania na HCC (4, 11). Bardzo istotnym postępowaniem profilaktycznym jest ciągła kontrola serologiczna dawców krwi (6). Wprowadzenie przez niektóre państwa afrykańskie produkcji alkoholu w odpowiednich pojemnikach ograniczyło co prawda dawkę żelaza w diecie, nie ustrzeża jednak przed drugim istotnym czynnikiem rakotwórczym, jakim jest marskość wątroby. W krajach tych ponadto stale stosuje się środki przeciwgrzybicze, zabezpieczające żywność przed aflatoksynami. W Chinach, w regionach gdzie woda zanieczyszczona jest toksycznymi algami wykonuje się głębokie odwierty celem uzyskania wody zdanej do picia (6). Innym działaniem profilaktycznym mogącym mieć wpływ na poprawę wyników leczenia HCC są wykonywane w niektórych krajach badania przesiewowe zagrożonej nowotworem populacji mieszkańców. Nie zmniejszają one co prawda liczby przypadków HCC, ale pozwalają na jego wcześniejsze rozpoznanie i wyselekcjonowanie chorych z mniejszym zaawansowaniem choroby, co ma ogromny wpływ na skuteczniejsze leczenie. Z reguły badania przesiewowe dotyczą przewlekle zakażonych HBV lub HCV po czterdziestym roku życia. Co pół roku oceniany jest poziom alfafetoproteiny (AFP) oraz wykonywane jest badanie ultrasonograficzne. Sześciomiesięczny przedział czasowy pomiędzy kolejnymi badaniami ustalony został na podstawie czasu zdwojenia masy nowotworu, który oceniany jest na od 1 do 19 miesięcy; średnio: 4-6 miesięcy (5, 7). Badania przesiewowe przeprowadzone na dużej grupie chorych udowodniły ich wpływ na znaczne, w porównaniu z grupą kontrolną, obniżenie śmiertelności w HCC. Ponadto udowodniono, że oznaczanie AFP odgrywa istotną rolę we wcześniejszym wykryciu raka, a jego poziom koreluje z wielkością guza (7, 12). Wykazano, że chorzy u których poziom AFP był wyższy od 400 ng/ml częściej mieli duże guzy, zlokalizowane w obu płatach wątroby, naciekające na żyłę wrotną, w porównaniu

z chorymi z niższym poziomem markera. Wysoki poziom AFP koreluje również z gorszym rokowaniem; przyjmuje się, że wartości powyżej 1000 ng/ml są wskaźnikiem złego rokowania (7). Monitorowanie poziomu AFP po leczeniu chirurgicznym ma duże znaczenie w diagnostyce nawrotu choroby. Po usunięciu guza dochodzi do szybkiego spadku poziomu markera (jego czas półtrwania wynosi 3,4–5 dni), a ewentualny jego ponowny wzrost należy wiązać ze wznową guza lub powstaniem nowego ogniska (7).

### WSPÓŁCZESNE METODY LECZENIA

Obecnie uważa się, że przeszczepienie wątroby jest jedyną skuteczną i radykalną metodą postępowania w HCC. Nie dość, że leczy chorobę, to usuwa również jej przyczynę, zabezpieczając przed powstaniem nowego ogniska, jak również likwiduje niewydolność wątroby oraz nadciśnienie wrotne. Przeżycie roczne, trzyletnie i pięcioletnie po transplantacji, bez cech wznowy, wynosi odpowiednio 77%, 70% i 65,9% (13,14). Wyniki transplantacji uległy znacznej poprawie na przestrzeni lat. Pięcioletnie przeżycie w roku 1987 wynosiło zaledwie 25% (1). Poprawa nastąpiła po wprowadzeniu kryteriów Mediolańskich do kwalifikacji chorych do zabiegu przeszczepienia. *Mazzaferro* w roku 1996 udowodnił, że transplantacje wykonywane u chorych z jednym guzem nieprzekraczającym 5 cm średnicy lub z trzema, z których żaden nie jest większy niż 3 cm oraz bez stwierdzonego nacieku nowotworu na naczynia wątroby, obciążone są zdecydowanie mniejszą liczbą nawrotów niż operacje wykonywane do tej pory; trzyletnie przeżycie sięga 61% (15). Uzyskiwane obecnie wyniki przeszczepiania wątroby są lepsze niż resekcji wątroby, do niedawna uważanej za najskuteczniejszą opcję leczenia chorych z HCC. Pięcioletnie przeżycie po resekcji wątroby wynosi bowiem od 26% do 50%, a odsetek chorych wolnych od nawrotu nowotworu po pięciu latach nie przekracza 13%-29% (9,14). Lepsze wyniki resekcji uzyskiwane są jedynie w przypadku pojedynczych guzów nie większych 2 cm. Zdaniem *Fukudy* pięcioletnie przeżycie tych chorych wynosi 69%, a brak cech nawrotu stwierdza się u 41% (16). Tak dobre wyniki odległe resekcji wątroby dotyczą jedynie niewielkiej grupy chorych kwalifikowanych do leczenia chirurgicznego (< 10%), z dobrą czynnością wątroby, u których można było wykonać resekcję anatomiczną (14). U przeważającej liczby chorych guz rozwija się na tle marskości, przez co rezerwa czynnościowa wątroby jest bardzo ograniczona i nie zezwala na rozległe wycięcie miększu wątroby. Ponadto stopień zaawansowania samej zmiany jest bardzo znaczny (9, 14).

Obecnie już wiadomo, że tradycyjna klasyfikacja TNM nie jest wystarczająca do kwalifikacji chorych do resekcji guzów wątroby. O odległych wynikach operacji decydują takie czynniki jak:

- margines chirurgicznego usunięcia,
- rodzaj histologiczny zmiany,
- stosunek guza do naczyń,
- brak przekraczania przez guz torebki wątroby,
- obecność ognisk satelitarnych jak również poziom AFP,
- stan ogólny chorego, stopień zaawansowania zmian marskich lub obecność nadciśnienia wrotnego (tab. III) (9, 14).

Krytycznym czynnikiem mającym wpływ na kwalifikację chorego do operacji oraz decydującym o zakresie resekcji jest, poza charakterystyką samego guza, wydolność miększu

Tabela III. Czynniki prognostyczne HCC (9,14)  
Table III. Prognostic factors for patients with HCC

pleć, wiek	brak przekraczania przez guz torebki wątroby
AFP	obecność ognisk satelitarnych
wielkość guza; ich liczba	stan ogólny chorego
rodzaj histologiczny zmiany	stopień zaawansowania zmian marskich
stosunek guza do naczyń	nadciśnienie wrotne

wątroby. Najczęstszą przyczyną zgonu u operowanych z marskością wątroby jest właśnie niewydolność pozostałej po resekcji jej części. W większości ośrodków przyjmuje się, że resekcja jest przeciwwskazana u chorych w grupie C wg *Childa*. Rozważana może być jedynie i to w ograniczonym zakresie u chorych w grupie A i B. Poza klasyfikacją *Childa* dla dokładnej, przedoperacyjnej oceny czynności wątroby wprowadzono liczne testy oraz badania. Mierzą one: wydolność hepatocytów, objętość pozostałej części wątroby oraz stopień jej zwłóknienia, intensywność zapalenia wątroby oraz zaawansowanie nadciśnienia wrotnego (tab. IV). Większość autorów jest zgodna, że w przypadku wystąpienia u chorego z HCC jednego z wymienionych czynników, wykonanie rozległej resekcji wątroby jest u niego przeciwwskazane (14). W tych przypadkach jest jeszcze możliwość rozważenia wykonania embolizacji żyły wrotnej po stronie guza. Doprowadza ona do hipertrofii drugiego, pozostawianego podczas wykonywanej w późniejszym terminie resekcji, płata wątroby. Stopień przerostu nie pozbawionego ukrwienia wrotnego płata wątroby jest trudny do przewidzenia u chorych z marskością i jest jeszcze jednym indykatorem jej rezerw czynnościowych. Może niekiedy być spotęgowany selektywną chemoembolizacją guza, poprzedzającą zabieg zamknięcia gałęzi żyły wrotnej zaopatrującej płat, w którym się rozwija (14, 17). Ze względu na charakterystykę guza bezwzględny przeciwwskazaniem do resekcji wątroby jest stwierdzenie odległych przerzutów, liczne zmiany w obu płatach wątroby, naciek głównych dróg żółciowych, pnia żyły wrotnej i/lub żyły głównej dolnej (14).

Tabela IV. Czynniki predysponujące do pooperacyjnej niewydolności wątroby  
Table IV. Factors predicting postoperative liver failure

<b>Child-Pugh – B<sub>2</sub>, C</b>	<b>Złyaki parazytu – 2, 3 stopień</b>
<b>Retencja żółci indocyjanowej po 15 min – &lt;15%</b>	<b>Aktywne WZW –&gt; 3 z ASPAT, ALAT</b>
<b>Wielkość guza – &lt; 40% pozostałej wątroby</b>	<b>Histopcja pozostałej wątroby – 4 stopień nekrozy</b>

Na podstawie wieloletnich doświadczeń w chirurgii guzów pierwotnych wątroby czynione są próby stworzenia takiej klasyfikacji chorych, która pozwoli na dobór optymalnej metody leczenia. W wielu ośrodkach, w oparciu o własny materiał, powstały takie klasyfikacje. Najstarszą jest trzystopniowa klasyfikacja *Okudy*, która bierze pod uwagę rozległość zmian nowotworowych (mniej lub więcej 50% objętości wątroby) oraz stan wydolności wątroby (albuminy, bilirubina wodobrzusze). Trzystopniowa klasyfikacja francuska ocenia pięć parametrów, a siedmiostopniowa klasyfikacja włoska ocenia cztery parametry. Są one dokładniejsze od klasyfikacji *Okudy*, ale zdaniem wielu autorów nie pozwalają na jedno-

Tabela V. Klasyfikacje HCC (9)  
Table V. Staging system in HCC

<b>Okada: I, II, III</b>	guz < / > 50% wątroby / albumina, bilirubina, wodobrzusze
<b>French: A, B, C</b>	miaręk z wątroby, AFP / bilirubina, śródbrzoza nowotwora
<b>CLIP (Cancer of the Liver Italian Program): 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6</b>	miaręk z wątroby, AFP, guz < / > 50% wątroby / Child-Pugh
<b>BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer): 0 (bardzo wczesny), A (wczesny), B (średni), C (zaawansowany), D (stadium końcowe)</b>	miaręk z wątroby, przeszczyty, hist-pat guza, Okada / Child-Pugh, markery nowotwora, bilirubina

znaczny dobór postępowania terapeutycznego w poszczególnych grupach klasyfikowanych chorych (9). Za najbardziej precyzyjną uznaje się pięciostopniową klasyfikację hiszpańską. Analizuje ona siedem parametrów dotyczących zaawansowania guza oraz stanu wydolności wątroby i pozwala na dobór metody leczenia adekwatnej do stopnia zaawansowania choroby (tab. V). Zgodnie z przedstawionym przez autorów algorytmem, chorzy w grupie 0 kwalifikują się do resekcji, w grupie A do resekcji, transplantacji lub do przeszczepienia miejscowego (termoablacji, ablacji alkoholem), w grupie B do chemoembolizacji, chorzy w grupie C powinni być kwalifikowani do stosowania chemio- i hormonoterapii ocenianych randomizowanymi badaniami, chorzy w grupie D – leczenie objawowe (9, 17).

Pomimo niewątpliwej, bardzo znacznej poprawy wyników leczenia chirurgicznego, zarówno transplantacji jak i resekcji wątroby, które dotyczą jednak niewielkiej, wyselekcjonowanej grupy chorych, ogólna śmiertelność w przebiegu z HCC nie ulega zmniejszeniu. Przeważająca większość chorych, bo ponad 80%, w momencie rozpoznania, wykazuje bardzo znaczne zaawansowanie choroby. Liczba, wielkość oraz lokalizacja zmian oraz znacznego stopnia niewydolność wątroby wywołana jej marskością uniemożliwiają podjęcie jakichkolwiek radykalnych działań terapeutycznych. Ponadto w przypadku chorych kwalifikujących się do transplantacji wątroby, ich znaczna liczba przekracza możliwości nawet takich ośrodków jak amerykańskie. W roku 2003 na blisko 17 000 chorych z rozpoznaniem HCC, z przyczyn nowotworowych wykonano w USA jedynie 335 transplantacji wątroby, co stanowiło 7,9% ogółem wykonanych przeszczepień (1). Dla porównania, w Polsce w roku 2004 na 196 przeszczepień 14 wykonano u chorych z HCC (9%) (18). Niewielki odsetek wykonywanych transplantacji ze wskazań nowotworowych związany jest z obiektywnym brakiem narządów i wydłużającą się listą oczekujących na transplantację oraz z błędnym przeświadczeniem o gorszych wynikach przeszczepiania wątroby u chorych z HCC, wynikającym z doświadczeń sprzed ery kryteriów mediolańskich. Pula narządów dla chorych z HCC poszerzana jest przez dawców rodzinnych oraz przez przeszczepianie wątroby metodą „domino”. Metoda „domino” propagowana przez *Bismutha* polega na pobraniu wątroby dla biorcy z nowotworem od chorego na rodzinną polineuropatię w przebiegu amyloidozы. Dzięki niej pozyskuje się wątrobę, pozbawioną enzymu niezbędnego jedynie w dzieciństwie, w pełni sprawną i wydolną w ponad pięcioletnim doświadczeniu publikowanym przez autora metody. Chory z amyloidozą otrzymuje wątrobę od dawcy zmarłego (19).

Wprowadzane w wielu ośrodkach, w ostatnim dwudziestolecu liczne metody bezpośredniego oddziaływania na guz nowotworowy takie jak: embolizacja lub chemoembolizacja

tętnicy wątrobowej, ablacja termiczna, krioablacja, przezskórne wstrzykiwanie etanolu znalazły zastosowanie w leczeniu początkowo nieoperacyjnych zmian, jako postępowanie paliatywne, lub jako leczenie uzupełniające, spowalniające rozwój choroby u chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby (14, 17). Chemoembolizacja tętnicy wątrobowej polega na selektywnej angiografii z podaniem lipiodolu z cisplatyną lub doxorubicyną, z zastosowaniem gąbki embolizującej naczynie.

Po 3-6 tygodniach weryfikuje się stopień embolizacji naczyń guza i po stwierdzeniu w kolor-Doppler ich rekanalizacji zabieg jest powtarzany. Stwierdzana jest wyższa skuteczność tej metody, w porównaniu do leczenia objawowego, w nieoperacyjnych guzach. Jest ona przeciwwskazana u chorych w grupie C według klasyfikacji *Childa* oraz w przypadku nacieku guza na żyłę wrotną. Może być łączona z innymi metodami ablacyjnymi, (17). Ablacja alkoholem jest metodą tanią; może być wykonywana przezskórnie pod kontrolą ultrasonografii, w znieczuleniu miejscowym. W guzach do 3 cm wyniki ablacji alkoholem są porównywalne z wynikami resekcji. W guzach o średnicy większej niż 5 cm wyniki są gorsze, ale i tak jest metodą zalecaną u chorych z przeciwwskazaniami do resekcji wątroby (17).

Termiczna ablacja (termo-, krioablacja) musi być wykonywana w znieczuleniu ogólnym. Czas zabiegu jest długi i zależy od wielkości guza; w guzach o średnicy 3 cm wynosi ponad 60 min. Może być wykonywana z dostępu operacyjnego, laparoskopowego lub przezskórnie. Dobre wyniki uzyskuje się w małych, trzycentymetrowych guzach, gorsze w guzach dużych i zlokalizowanych w okolicy naczyń. Sąsiedztwo dużych naczyń pogarsza efekt termiczny stosowanej ablacji; w przypadku termoablacji przepływająca krew ochładza okolicę guza, a w przypadku krioablacji – ogrzewa.

Do niedawna jednak nie wykazywano jednoznacznej skuteczności tych metod, mającej wpływ na przedłużenie życia chorych. Ostatnio opublikowane prace donoszą o dłuższym, w porównaniu z leczeniem objawowym, przeżyciu chorych, u których stosowano chemoembolizację, oraz o porównywalnych wynikach resekcji i przezskórnego nastrzykiwania etanolem małych, do 3 cm średnicy, guzów wątroby (20). W leczeniu pojedynczych guzów przekraczających 7 cm amerykańscy onkolodzy uzyskali podobne wyniki resekcji wątroby i kombinacji zabiegów chemoembolizacji i termoablacji guza (17). Radioterapia, ze względu na konieczność stosowania dużych dawek promieniowania uszkadzających komórkę wątroby, oraz wywołujących zakrzepicę żył wątrobowych, w guzach pierwotnych wątroby nie jest rutynowo stosowana. Kliniczne próby stosowania dotętniczego lipiodolu znakowanego izotopem jodu wskazują na ograniczoną skuteczność tej metody w guzach nieprzekraczających 5 cm. Następowala częściowa regresja zmian, ale przypadkowe przedostawanie się radioizotopu do krążenia doprowadzało do powikłań pod postacią popromiennego uszkodzenia wątroby, żołądka, dwunastnicy oraz płuc (17). Hormonoterapia i chemioterapia w paliatywnym leczeniu HCC w świetle aktualnych doniesień są nieskuteczne, choć opisywane są przypadki konwersji 10%-20% nieoperacyjnych HCC w operacyjne, na skutek podawania PIAF (platinum, interferon, adriamycin, 5-Fu) (17). Tabela VI przedstawia aktualne opcje terapeutyczne HCC (3, 14, 17).



Tabela VI. Opcje terapeutyczne HCC (3, 14, 17)  
Table VI. Treatment options for HCC

Leczenie	Komentarz
Transplantacja wątroby	Pierwotnie niskie 5-letnie przeżycie (1987-25%) wzrosło do 65,9% po wprowadzeniu kryteriów Medicańskich
Resekcja wątroby	Porównawcze 5-letnie przeżycie -30%-40%, obecnie 50%. U większości chorych nowoty lub nowoty nowego guza. W mniejszości możliwe ryzyko powikłań i zgonu
Chemembolizacja i wątrobowej	1-wazone przeżycie w małych guzach-32% (leczeni objawowo-63%). 1-wazone przeżycie w guzach do 7 cm-57% (leczeni objawowo-32%) - badanie randomizowane na 279 przypadkach HCC
Ablacja etanolowa, termolizacja	Dobrze tolerowane. Podobny efekt jak po resekcji (guzy do 3cm) - badanie niesrandomizowane
Leczenie hormonalne	Anty-estrogenowa terapia Tamoxifenem- wiele prób, różne wyniki. Nie udowodniona skuteczność
Chemioterapia	Wiele prób niesrandomizowanych. Pojedyncze doniesienia o zmniejszeniu wymiarów guza. Palitaxon – wiele środków (doxorubicin, cisplatin, 5- Fu, Interferon, epirubicin); nie udowodniona skuteczność

*P Malkowski, M Pacholczyk, B Łągiewska, L Adadyński, D Wasiak, A Kwiatkowski,  
A Chmura, J Czerwiński*

## HEPATOCELLULAR CARCINOMA – EPIDEMIOLOGY AND TREATMENT

### SUMMARY

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most commonly occurring solid tumors worldwide and is the most frequent cause of cancer death in some parts of the world such as China and sub-Saharan Africa. HCC appears to be rising dramatically in incidence in developed western countries too. The most frequent underlying factors causing HCC are chronic viral hepatitis and cirrhosis. Early detection of HCC is a key factor in improving outcomes of therapies. There is growing evidence that HCC may be prevented with strategies aimed at preventing or treating viral hepatitis. Surgery, including liver transplantation, remains the most efficient treatment but only for 15-30% of patients. Recent developments suggest that other therapeutic modalities such as loco-regional (ablative) methods are also potentially curative.

### PIŚMIENNICTWO

1. Thomas MB. Hepatocellular Carcinoma: The Need for Progress. J Clin Oncol 2005; 23, (13): 2892-2899
2. Lai EC, Lau WY. The continuing challenge of hepatic cancer In Asia. Surgeon 2005; 3 (3): 210-215.
3. Leong TY-M, Leong AS-Y: Epidemiology and carcinogenesis of hepatocellular carcinoma HPB 2005; 7: 5-15.
4. Di Bisceglie AM. Epidemiology and clinical Presentation of Hepatocellular Carcinoma J V I R 2002; 13: 169-171.

5. Anzola M: Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C virus proteins in hepatocarcinogenesis. *J Vir Hep* 2004; 11: 383-93.
6. Kew. MC. Prevention of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 16-25.
7. Bialecki E, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 26-34.
8. Halota w, Pawłowska M: Diagnozowanie i leczenie zakażeń HCV. *Standardy Medyczne* 2004; 4, I: 1-4.
9. Pons F, Varela M, Llovet JM: Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7 35-41.
10. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, i in. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1855-1859.
11. Soga K, Shibasaki K, Aoyagi Y. Effect of interferon on incidence of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C *Hepatogastroenterology* 2005; 52 (64): 1154-8.
12. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130 (7): 417-422.
13. DelGaudio M, Grazi GL, Principe A, i in. Influence of Prognostic Factors on the Outcome of Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma on Cirrhosis: A Univariate and Multivariate Analysis. *Hepatogastroenterology* 2004; 51: 510-514.
14. Belghiti J, Kianmanesh R. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma *HPB* 2005; 7: 42-49.
15. Mazzaferro V, RegaliaE, Doci R, i in. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-99.
16. Fukuda S, Itsamoto T, Nakahara H, i in. Clinicopathologic features and prognostic factors of resected solitary small-sized hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2005; 52 (64): 1163-7.
17. Johnson PJ. Non-surgical treatment of hepatocellular carcinoma. *HPB* 2005; 7: 50-55.
18. *Biuletyn Informacyjny. Instytut Transplantologii Akademii Medycznej w Warszawie*, red: Magdalena Durlik, 2005; 8: 31-5.
19. Małkowski P, Chmura A, Pacholczyk M, i in. Przeszczepienie wątroby- metody klasyczne i warianty. *Hepatologia 2005 Review* 2005; 5: 119-126.
20. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, i in. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005; 242 (1): 36-42.

Otrzymano: 11. 07. 2006 r.

**Adres Autorów:**

Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski  
Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego  
Akademii Medycznej w Warszawie  
ul. Nowogrodzka 59, 02-006 Warszawa