

Opcje terapeutyczne w raku wątrobowokomórkowym

Therapeutic options for hepatocellular carcinoma

Piotr Małkowski, Dariusz Wasiak, Jarosław Czerwiński

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Address for correspondence: Prof. dr hab. n. med. Piotr Małkowski

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego, Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Oczerki 4 (paw. XVI); 02-007 Warszawa; tel.: (022) 502 19 20; fax: (022) 502 19 21; e-mail: pmalkowski@qdnet.pl

Streszczenie

Pod względem częstości występowania rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest czwartym nowotworem i trzecią spośród nowotworów przyczyną zgonów na świecie. Badania przesiewowe wykonywane w grupach ryzyka szczególnie u chorych z marskością pozapalną typu B oraz C pozwalają na wczesne wykrycie zmian ogniskowych w wątrobie. Badania obrazowe wraz z diagnostyką molekularną umożliwiają rozpoznanie wczesnych postaci HCC. Spośród licznych klasyfikacji raka wątrobowokomórkowego najdoskonalszą jest klasyfikacja zaproponowana przez ośrodek z Barcelony (BCLC – *Barcelona Clinic Liver Cancer*). Pozwala ona w zależności od stopnia niewydolności wątroby i zaawansowania guza na zakwalifikowanie chorego do leczenia: resekcji, transplantacji wątroby, termoablacji, chemoembolizacji czy do leczenia molekularnego. Pięcioletnie przeżycie u ponad 60-70% operowanych uzyskuje się po transplantacji wątroby u chorych spełniających tzw. kryteria mediolańskie. Podobne wyniki osiągane są po resekcji wątroby u chorych z zachowaną czynnością wątroby. Termoablacja oraz chemoembolizacja nie są uważane obecnie za metody paliatywne, ale alternatywne względem resekcji wątroby u chorych z małymi guzami, którzy nie mogą być zakwalifikowani do leczenia chirurgicznego. Stosowane są ponadto u chorych oczekujących na przeszczepienie wątroby. Udowodniono, że terapia molekularna z zastosowaniem sorafenibu przedłuża życie chorym z zaawansowanymi postaciami raka wątrobowokomórkowego. Trwają badania nad łączeniem sorafenibu z innymi metodami leczenia raka wątrobowokomórkowego. (*Gastroenterol. Pol.*, 2009, Vol. 16, No. 4, p. 333-338)

Słowa kluczowe: resekcja wątroby, transplantacja wątroby, termoablacja, chemoembolizacja i leczenie molekularne raka wątrobowokomórkowego

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the 4th most frequent cancer worldwide and the 3rd cause of death from neoplastic disease. Consequent screening of groups at risk, particularly post-inflammatory HBV and HCV cirrhosis patients, allows early detection of liver lesions. Thorough radiological studies, supplemented with molecular diagnostics, permit early-stage HCC detection. Of numerous classifications used in HCC, the one proposed by Barcelona center (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC) seems the most accurate. Based on the stage of liver insufficiency and progression of tumor, the classification delineates most adequate treatment modality: resection, transplantation, thermoablation, chemoembolization or molecular therapy. Patients, who fit into Mediolan criteria have overall survival of 60-70%. Similar results can be achieved with the resection in patients with satisfactory liver function. Contemporarily, thermoablation and chemoembolization should not be considered as methods of palliation, but alternatives for the liver resection in patients with small tumor size, who otherwise cannot be qualified for surgery or a bridge to liver transplantation. Molecular therapy with sorafenib proved to increase survival in advanced HCC. There are also some ongoing studies of combination therapy with sorafenib and other HCC treatment methods.

Key words: liver resection, liver transplantation, radiofrequency ablation, chemoembolization, molecular therapies in treatment of hepatocellular carcinoma

Wprowadzenie

Pod względem częstości występowania rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest obecnie piątym lub czwartym na świecie, jak podają niektórzy autorzy, nowotworem (1-3). W przeważającej liczbie przypadków powstaje w przebiegu marskości wątroby głównie spowodowanej wirusowym zapaleniem wątroby (WZW).

W Afryce i Azji dominuje zapalenie wątroby typu B. Karcinogeneza wywołana w budowaniu DNA wirusa w strukturę genową hepatocytu, może być uzupełniona ekspozycją na aflatoksyny lub mikrocystyny występujące w tych regionach. W konsekwencji doprowadza to do bardzo wysokiej zapadalności na raka wątrobowokomórkowego także w młodym wieku (2-4).

W Japonii i w krajach zachodnich głównym czynnikiem etiologicznym HCC jest szybko rosnąca liczba zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C.

Do pozostałych czynników predysponujących do powstania HCC zalicza się ponadto marskość alkoholową, hemochromatozę, niedobór α -1-antytrypsyny, tyrozynięmię, niealkoholowe stłuszczenie wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby oraz przyjmowanie hormonów estrogenowych i androgenowych (2).

Ryzyko zachorowania na HCC u chorych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, marskością pozapalną, alkoholową i pierwotną żółciową oraz genetycznie uwarunkowaną hemochromatozą waha się od 0,5 do 8% rocznie (2). Skumulowane, 5-letnie prawdopodobieństwo zachorowania na HCC wśród chorych z marskością pozapalną B lub C, oceniane jest na 15-20% (5).

Zachorowalność na HCC ma tendencję wzrostową. Spowodowana jest ona stale rosnącą liczbą zakażeń WZW C w krajach rozwiniętych i wysokim odsetkiem zakażeń WZW B w Afryce i Azji (1).

Zapadalność na HCC w USA w latach 1975-1995 uległa podwojeniu. W 2005 r. wyniosła ok. 18 000 przypadków (1). Większej zapadalności towarzyszy również zwiększona umieralność. W latach 1980-1998 w USA wzrosła ona z 1,54 do 2,58 przypadków na 100 000 mieszkańców (1, 6). Rak wątrobowokomórkowy odpowiada za 1 000 000 zgonów rocznie na świecie i jest trzecią z kolei przyczyną zgonów spowodowanych nowotworami (1, 7).

Polska należy do krajów o stosunkowo niskiej zapadalności na raka wątrobowokomórkowego. Dane epidemiologiczne nie są jednak precyzyjne. Według danych Centrum Onkologii – Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie w 2004 r. na Mazowszu odnotowano 139 nowych przypadków raka, podczas gdy liczba zgonów spowodowana rakiem pierwotnym wątroby w tym samym roku była zdecydowanie wyższa i wyniosła 250 (8). Z danych Oddziału Mazowieckiego Narodowego Funduszu Zdrowia wynika, że liczba nowych przypadków HCC w samym województwie mazowieckim w tym samym roku przekraczała 450 przypadków (przy umieralności wynoszącej 340 przypadków) (9). Interpretując dane NFZ dla regionu Mazowsza, liczącego około 5 000 000 mieszkańców, można w pewnym przybliżeniu oszacować liczbę nowych przypadków HCC w kraju na 3000-3500 rocznie.

W związku ze wzrostem zachorowań oraz wysokim prawdopodobieństwem powstania raka wątroby w wymienionych wyżej grupach chorych AASLD (*the American Association for the Study of Liver Diseases*) i EASL (*European Associations of the Study of the Liver*), a także PTH (Polskie Towarzystwo Hepatologiczne) rekomenduje wykonywanie co 24 tygodnie w grupach ryzyka badań USG i stężenia AFP (2, 10). Celowość oznaczania AFP w badaniu przesiewowym, przez wielu autorów jest podważana (2, 3, 10). Nie zmienia to jednak faktu, że w przypadku stwierdzenia w marskiej wątrobie guzka, któremu towarzyszy podwyższenie poziomu AFP powyżej 20 ng/ml, podejrzenie HCC jest bardzo prawdopodobne (2, 11).

Klasyfikacja HCC

Podstawowymi metodami terapeutycznymi w latach 80. XX wieku w przypadku raka wątrobowokomórkowego były resekcja wątroby oraz jej transplantacja. Inne metody leczenia, takie jak chemioterapia czy termoablacja oraz chemoembolizacja, stosowano jako leczenie paliatywne u chorych zdyskwalifikowanych od leczenia chirurgicznego. Trudności diagnostyczne w rozpoznaniu wczesnych postaci raka powodowały, że odsetek chorych kwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych nie przekraczał 5-10% przypadków, a i tak operowani oni byli przeważnie z powodów guzów znacznych rozmiarów przekraczających często 5 cm (1).

Wyniki resekcji wątroby, a szczególnie przeszczepiania wątroby, nie były zadowalające. Odsetek nawrotów 5 lat po resekcji wątroby był bardzo wysoki i sięgał 80%, a 5-letnie przeżycie nie przekraczało 40% (1). W przypadku transplantacji wątroby 5-letnie przeżycie wynosiło około 25% (1). Niezależnie od wyników leczenia chirurgiczne uważane było zawsze za podstawowe i najbardziej skuteczne postępowanie w raku wątrobowokomórkowym.

W przypadku przeważającej większości nowotworów stopień ich zaawansowania oraz stan ogólny chorego determinują sposób leczenia oraz rokowanie.

Większość chorych na raka wątrobowokomórkowego ma jednocześnie marskość wątroby. Rezerwa czynnościowa wątroby jest ograniczona i dopiero łączna ocena stopnia niewydolności narządu, stanu ogólnego pacjenta oraz zaawansowanie samej zmiany może decydować o dalszym postępowaniu.

Klasyfikacja uwzględniająca wszystkie wspomniane czynniki umożliwiła wyselekcjonowanie chorych, którzy spełniają pod względem zaawansowania guza oraz wydolności wątroby kryteria pozwalające zakwalifikować ich do resekcji, transplantacji wątroby czy też innych metod terapeutycznych. Pozwala ponadto na porównywanie wyników leczenia w poszczególnych grupach chorych i umożliwia tym samym prognozowanie rokowania w zależności od stopnia zaawansowania oraz wdrożonego leczenia.

Używana wcześniej klasyfikacja TNM mimo wielokrotnych modyfikacji w odniesieniu do chorych z HCC nie jest wystarczająca (2, 6, 11, 12). Opiera się jedynie na ocenie patologicznej, a nie bierze pod uwagę zaburzeń funkcji wątroby, co uniemożliwia dobór właściwej metody leczenia oraz prognozowanie. Z drugiej strony stosowana pierwotnie w chirurgii nadciśnienia wrotnego klasyfikacja Child-Pugha, oceniająca precyzyjnie stopień niewydolności wątroby i wynikające z niej ryzyko operacji, w kwalifikacji chorych z HCC – z powodu nieuwzględniania zaawansowania guza, jest również mało przydatna. Podobne zastrzeżenia dotyczą klasyfikacji MELD używanej w kwalifikacji chorych do transplantacji wątroby (2).

Ostatnie 20 lat przyniosło wiele prób utworzenia idealnej, spełniającej wyżej przedstawione założenia, klasyfikacji dla HCC. Wiele ośrodków z Japonii, Włoch, Francji, Chin, Hiszpanii na bazie swoich wieloletnich doświadczeń w leczeniu chorych z rakiem wątrobowokomórkowym przedstawiło propozycje takich klasyfikacji (2, 12).

Najstarsza z nich – trójstopniowa klasyfikacja Okudy oceniająca parametry wydolności wątroby (stężenie albumin, bilirubiny, obecność wodobrzusza) oraz wielkość guza zajmującego mniej lub ponad połowę miąższu wątroby, skupiała się jedynie na postaciach zaawansowanego raka (13). Dokładnie określała grupę chorych niekwalifikujących się ze względu na rozmiary guza do jakiegokolwiek leczenia, natomiast nie precyzowała wskazań do radykalnego lub paliatywnego leczenia w guzach mniejszych. Postęp w przedoperacyjnej obrazowej diagnostyce guzów spowodował, że ma ona obecnie znaczenie historyczne lub jest stosowana jako składowa innych klasyfikacji (12).

Trójstopniowa klasyfikacja francuska ocenia 5 parametrów (naciek guza na żyłę wrotną, stężenie AFP, bilirubiny i aktywność fosfatazy zasadowej, stan ogólny chorego), a siedmiostopniowa klasyfikacja włoska (*Cancer of the Liver Italian Program – CLIP*) ocenia 4 parametry (naciek guza na żyłę wrotną, zajęcie przez guz mniej lub więcej niż połowę miąższu wątroby, stężenie AFP oraz klasyfikację Child-Pugha) (12). Są one dokładniejsze od klasyfikacji Okudy, ale zdaniem wielu autorów nie pozwalają na jednoznaczny dobór postępowania terapeutycznego w poszczególnych grupach klasyfikowanych chorych (10, 12).

Za najbardziej precyzyjną uznaje się pięciostopniową klasyfikację hiszpańską, zaproponowaną przez ośrodek w Barcelonie (*Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC*) (2, 3, 10-12) (tab. I). Analizuje ona 7 parametrów związanych z zaawansowaniem guza (inwazja żyły wrotnej, przerzuty, morfologia guza, klasyfikacja Okudy) oraz stanu wydolności wątroby (klasyfikacja Child-Pugha, obecność nadciśnienia wrotnego, stężenie bilirubiny), jak również stan ogólny

ny chorego. Pozwala na dobór metody leczenia adekwatnej do stopnia zaawansowania choroby (2, 3, 6, 12). W chwili obecnej jest ona najczęściej stosowaną i spełniającą wszystkie wymogi klasyfikacją raka wątrobowokomórkowego (2, 3, 6, 11, 12, 14). Ogromną zaletą BCLC jest łączenie klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i prognozą przeżycia chorych. Przykładowo chorzy z bardzo wczesną postacią raka (guz do 2 cm) oraz wczesną postacią (maksimum 3 guzy o średnicy mniejszej lub równej 3 cm) (stopień 0, A) z zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh A-B), mogą być leczeni resekcją wątroby, jej przeszczepieniem, jak i lokalną ablacją (termoablacją – *radiofrequency ablation* – RFA, ablacją alkoholem – *percutaneous ethanol injection* – PEI). Spodziewane 5-letnie przeżycie w tej grupie chorych sięga 50-75% przypadków. Chorzy z pośrednim zaawansowaniem choroby (stopień B) (duży pojedynczy guz lub zmiany wielogniskowe, bez cech inwazji naczyń, bez rozsiewu pozawątrobowego i bez zależnych od nowotworu objawów) kwalifikowani powinni być do chemoembolizacji (TACE). Spodziewane 3-letnie przeżycie przekracza 50% przypadków. Chorzy z zaawansowanym rakiem, z naciekiem naczyń i rozsiewem (stopień C) są kandydatami do leczenia sorafenibem, ze spodziewanym rocznym przeżyciem sięgającym 50%. Chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień D) kwalifikują się jedynie do leczenia objawowego (2, 3, 10, 11).

Rozpoznanie

Kluczowe znaczenie dla wyników leczenia ma rozpoznanie HCC we wczesnym stadium. Dlatego też w wielu krajach przeprowadza się badania przesiewowe we wspomnianych we wstępie grupach ryzyka, mające na celu wykrycie zmian ogniskowych wątroby.

Obraz ultrasonograficzny niewielkich zmian ogniskowych podejrzanych o utkanie nowotworowe nie jest charakterystyczny. Echogeniczność małych guzów HCC może być różnorodna. Ponadto jakość badań uzależniona jest od doświadczenia badającego. Niemniej jednak w badaniach przesiewowych w kierunku HCC czułość USG oceniana jest na 65-80%, a specyficzność – na 90% (3, 15).

Połączenie obu metod: badania ultrasonograficznego z oznaczaniem AFP i wykonywanie ich co 6-12 miesięcy zwiększa skuteczność wykrywania HCC, oraz – co istotniejsze – wpływa na wydłużenie życia tej grupy chorych (2). Tezę tę ilustrują następujące dane: w latach 90. XX w. odsetek wczesnych rozpoznań małych

guzów HCC nie przekraczał 10%, podczas gdy obecnie, dzięki badaniom przesiewowym przeprowadzonym na szeroką skalę, odsetek ten w Japonii wzrósł do 30%, a prognozy dotyczące krajów rozwiniętych mówią o możliwości wczesnych rozpoznań 60% przypadków HCC (3).

Postęp jaki dokonał się w ostatnich latach w technikach obrazowania oraz zastosowanie nowych środków kontrastowych, pozwolił na dokładniejszą ocenę i różnicowanie małych guzków wątroby (2, 3, 15, 16). Zgodnie z rekomendacjami AASLD wychwycone w badaniach przesiewowych małe zmiany ogniskowe wątroby podejrzane o utkanie nowotworowe, podlegają dalszej diagnostyce. Należy dążyć do odróżnienia zmian dysplastycznych od wczesnych nowotworów. Jest to istotne z klinicznego punktu widzenia. Wiadomo, że 1/3 guzków dysplastycznych w krótkim czasie staje się guzkami nowotworowymi, jednak z drugiej strony prawie połowa z usuniętych podczas resekcji lub transplantacji wątroby małych guzków uważanych za HCC, okazywała się zmianami łagodnymi (3). Wczesne rozpoznanie HCC w guzkach o małej średnicy (do 2 cm) jest nadal ogromnym wyzwaniem dla klinicysty, radiologa i patologa. Opiera się na ocenie radiologicznej, poziomie AFP oraz ewentualnie biopsji zmiany, a ostatnio – również na diagnostyce molekularnej.

Prowadzone aktualnie badania molekularne mają na celu wyodrębnienie markerów tkankowych wczesnych postaci HCC. Niektóre z nich zamieszczono w tabeli 2 (3).

Molekularna diagnostyka z zastosowaniem 3-genowego zestawu (*Glypican-3, Survivin, LYVE-1*) wykazała skuteczność rozpoznania wczesnych postaci HCC sięgającą 85-95% (3). Przedstawione wyniki, mimo że zachęcające, wymagają jednak potwierdzenia.

Rozpoznaniu radiologicznemu służą specjalne dynamiczne techniki wizualizacyjne: trójfazowa, spiralna tomografia komputerowa (TK), USG z kontrastem lub rezonans magnetyczny z kontrastem (MRI). Bogate unaczynienie w fazie tętnicznej i szybki wypływ środka cieniującego w fazie żyłnej („washout”) stwierdzany w 2 badaniach u chorego z marskością znamionuje raka wątrobowokomórkowego. W pozostałych przypadkach powtarza się powyższe badania oraz posiłkuje stężeniem AFP oraz wynikiem biopsji. Istotą oceny patologicznej jest – wspomniane wyżej – odróżnienie dysplazji od początkowych stadiów raka. Stąd też weryfikacja histopatologiczna musi być przeprowadzona przez eksperta i podobnie jak radiologiczne badania dynamiczne, powinna być wykonywana w dobrze wyposażonym ośrodku o dużym doświadczeniu w diagnostyce zmian ogniskowych

TABELA I: Klasyfikacja BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) chorych z rakiem wątrobowokomórkowy (hepatocellular carcinoma – HCC) wraz z ocenianymi parametrami
TABLE I: Prognostic variables used in the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system in hepatocellular carcinoma (HCC)

Klasyfikacja BCLC chorych z HCC; 5 stopni: 0 – bardzo wczesny, A – wczesny, B – średniozaawansowany, C – zaawansowany, D – końcowy BCLC staging system in HCC; 5 stages: 0 – very early, A – early, B – intermediate, C – advanced, D – terminal		
Parametry / Variables:		
Zaawansowanie guza / Tumor stage	wydolność wątroby / liver function	stan ogólny / health status
inwazja z. wrotnej / portal invasion przerzuty / metastases morfologia / morphology klasyfikacja Okudy* / Okuda classification*	klasyfikacja Child-Pugh / Child-Pugh classification nadciśnienie wrotne / portal hypertension bilirubina / bilirubin	stopień sprawności / PST

* guz zajmujący mniej/więcej niż 50% miąższu wątroby / more or less than 50% of liver area involved by tumor

PST (performance status test) – stopień sprawności chorego według skali WHO (od 0 – sprawny do 5 – zgon) / patient's status according to WHO scale (from 0 – fully active to 5 – death)

TABELA II: Markery tkankowe wczesnych postaci raka wątrobowokomórkowego (*hepatocellular carcinoma – HCC*) (3)

TABLE II: Molecular markers of early *hepatocellular carcinoma* (HCC) (3)

Markery tkankowe wczesnych postaci HCC <i>Molecular markers of early HCC</i>
HSP70 (<i>Heat shock protein 70</i>)
GPC3 (<i>Glypican-3</i>)
TERT (<i>Telomerase reverse-transcriptase</i>)
STK6 (<i>Serine/threonine kinase</i>)
PLAG12B (<i>Phospholipase A2</i>)

wątroby (2, 3, 15).

Rozpoznanie HCC w zmianach większych – przekraczających 2 cm, szczególnie u chorych z marskością, jest łatwiejsze. Obecność masy, często wielogniskowej z charakterystycznym unaczynieniem tętniczym w obrazach TK, MR lub USG wraz z podwyższonym stężeniem AFP potwierdza obecność HCC. W tych przypadkach wykonywanie biopsji guza jest zbędne (2).

Kwalifikacja do leczenia Resekcja wątroby

Leczenie chirurgiczne jest podstawową i najefektywniejszą opcją terapeutyczną w przypadku chorych z HCC. Resekcja wątroby jest leczeniem z wyboru pojedynczych guzów HCC u chorych bez marskości, którzy stanowią 5% przypadków chorych w Europie i 40% w Azji (2, 17). Resekcja znacznej nawet części mięszu wątroby jest przez tych chorych dobrze tolerowana. Natomiast kwalifikowanie do resekcji wątroby chorych z marskością wymaga bardzo dokładnej oceny czynności wątroby. Żółtaczka, wodobrzusze, hipersplenizm, nadciśnienie wrotne lub – najogólniej mówiąc – cechy niewydolności wątroby są przeciwwskazaniem do wykonywania resekcji (2, 4, 12).

Wyniki resekcji wątroby z powodu HCC w ostatnim 20-leciu uległy zdecydowanej poprawie. Obecnie w wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgii wątroby śmiertelność okołoperacyjna nie przekracza 1-3%, krew jest przetaczana zaledwie w 10% przypadków a średnie 5-letnie przeżycie oscyluje wokół 50% (3, 18). Podstawowym problemem związanym z resekcją wątroby jest wysoki odsetek nawrotów choroby, który sięga w ciągu 5 lat 70% (3, 4, 19-21). Uznaje się, że główną przyczyną nawrotów mających wpływ na przeżywalność chorych, jest inwazja guza na naczynia. Stwierdzono, że tendencja do naciekania naczyń rośnie wraz z wielkością guza i uzależniona jest od histopatologicznego stopnia jego zróżnicowania (2, 3, 20). Nawet małe, 2-centymetrowe guzy mogą powodować w 20% mikroskopowe naciekanie naczyń, dlatego tak istotne są próby znalezienia molekularnych metod różnicowania HCC spośród małych zmian ogniskowych rozpoznanych badaniami wizualizacyjnymi. Badacze japońscy wykazali, że 5-letnie przeżycie chorych po resekcji z powodu guzów nieprzekraczających 2 cm wynosiło 66%, podczas gdy w przypadku guzów o wymiarach 2-5 cm oraz powyżej 5 cm obniżało się do odpowiednio 52 i 37% (19). Osobnym problemem jest rozwój w pozostałym mięszu wątroby guzów *de novo*. Uznaje się, że w odróżnieniu od wznów, powstają one w okresie późniejszym – ponad 2 lata po resekcji wątroby (3, 20).

Przeszczenie wątroby

Przeszczenie wątroby w chwili obecnej uważane jest za leczenie z wyboru chorych z HCC. Istotnym problemem ograniczającym stosowanie tej metody jest brak narządów. Bardzo wydłużony czas oczekiwania na transplantację sprawia, że odsetek skreśleń z listy w wyniku propagacji guza, przekracza 25% rocznie (2, 4, 21, 22).

Spośród wielu strategii mających na celu zwiększenie puli narządów dla chorych z HCC (podział wątroby – *split liver transplantation*, transplantacja „domino”, pobieranie wątroby po zatrzymaniu akcji serca – *non-beating heart donors*) wydaje się, że obecnie jedynie program przeszczepiania wątroby od żywych dawców (*living donor LTx*) jest skuteczny i szeroko stosowany (2, 3, 21, 22). Już w 2005 r. przeszczepiono ponad 3000 narządów chorym z HCC z użyciem prawej połowy wątroby pochodzącej od rodzinnego dawcy (2).

Obecnie wśród pacjentów z HCC kwalifikowanych do LTx spełniających kryteria mediolańskie (guz do 5 cm, lub 3 guzy nie większe niż 3 cm, bez naciekania naczyń) 5-letnie przeżycie sięga 70% (2, 3, 21). W przypadku transplantacji wykonywanych u chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami, niespełniającymi kryteriów mediolańskich, wyniki są z reguły gorsze. Pięcioletnie przeżycie nie przekracza 50%, a odsetek skreśleń z listy oczekujących jest jeszcze większy (2).

Opublikowane na początku 2009 r. przez Mazzaferro (*Metro-ticket Investigator Study Group*) wyniki wielośrodkowych badań przeprowadzonych na ponad 1000 przypadków transplantacji wykonanych z powodu HCC potwierdziły celowość rozszerzenia kryteriów mediolańskich. Wykazały one, że 5-letnie przeżycie po transplantacji wątroby w grupie chorych bez inwazji naczyń, u których suma wszystkich guzów nie przekracza liczby 7, a ich łączna średnica mierzona w centymetrach nie jest większa niż 7 (*up-to-seven rule*), wynosi 71% (14, 23). Dowodzi to, że modyfikacje wskazań do transplantacji z powodu HCC są stale dyskutowane.

Równocześnie trwają badania nad biologią nowotworu w aspekcie ustalenia kryteriów selekcji chorych do leczenia. Oceniany jest, w zależności od stopnia zaawansowania guza, profil wielu genów odpowiedzialnych za obraz kliniczny nowotworu oraz rokowania. Badana jest ekspresja genów pod kątem ich ewentualnego oddziaływania na powstawanie przerzutów i nawrotów u chorych z niekorzystnym oraz łagodnym przebiegiem choroby (14).

Trwają dyskusje nad rodzajem i czasem zastosowania leczenia adjuwantowego u chorych oczekujących na transplantację. Liczni autorzy dowiedli, że stosowanie ablacji guzów oraz chemoembolizacji ma korzystny wpływ na wyniki późniejszej transplantacji, szczególnie w aspekcie mniejszej liczby nawrotów i większej przeżywalności (2, 3, 21). Aktualnie uważa się, że leczenie adjuwantowe powinno być wdrożone u chorych niespełniających kryteriów mediolańskich oraz w przypadku, gdy spodziewany czas oczekiwania na transplantację przekracza 6 miesięcy (3, 14). Stosując te zabiegi przed planowanym przeszczepieniem wątroby uzyskano martwicę guza w przypadku termoablacji u blisko 50% chorych, a w przypadku chemoembolizacji – u niespełna 30% (3, 24).

Ablacja guza

Ablacja guza – do niedawna uważana jedynie za metodę paliatywną – jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną dla cho-

rych z wczesną postacią HCC niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego (3). Jest skuteczna w 80% przypadków guzów mniejszych niż 3 cm i w 50% guzów nieprzekraczających 5 cm średnicy (3). Zarówno PEI (ablacja alkoholem), jak RFA (termoablacja) wykazują jednakową skuteczność w leczeniu guzów do 2 cm, z niewielką przewagą termoablacji w kontekście dłuższego, 4-letniego przeżycia chorych (57% w porównaniu z 47% po zastosowaniu PEI) (3). W przypadku leczenia guzów większych niż 2 cm wykazano większą skuteczność RFA (3). Po zastosowaniu termoablacji stwierdzano martwicę w ponad 96% guzów, podczas gdy po alkoholizacji odsetek ten wahał się między 86 a 89%. Ponadto w przypadku termoablacji do osiągnięcia pozytywnego efektu potrzeba mniej zabiegów w porównaniu z PEI, natomiast alkoholizacja obciążona jest mniejszym ryzykiem powikłań (3).

Chemoembolizacja

Tętnicza embolizacja była od wielu lat stosowana w nieresekcyjnych guzach wątroby (3, 25). We wczesnych stadiach nie jest zalecana ze względu na gorsze wyniki w porównaniu z resekcją czy termoablacją (25). Embolizacja tętnic zaopatrujących guz wraz z podaniem cisplatyny lub doksorubicyny, opóźniając progresję guza, jest skuteczna u 15-55% pacjentów. Udowodniono również pozytywny wpływ metody na wydłużenie życia chorych w porównaniu z leczeniem objawowym (25). Najlepszymi kandydatami do leczenia chemoembolizacją są chorzy z zachowaną czynnością wątroby, z wieloogniskowym, bezobjawowym guzem, bez zajęcia naczyń oraz bez pozawątrobowego rozsiewu (stopień B wg klasyfikacji BCLC) (3, 25). Zastosowanie chemoembolizacji u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby doprowadzić może do jej pogłębienia i wystąpienia poważnych objawów ubocznych (25).

Radioterapia

Klasykzna radioterapia z zastosowaniem zewnętrznego źródła promieniowania w leczeniu guzów wątroby ma bardzo ograniczone zastosowanie. Powodem jest znaczna wrażliwość mięszu wątroby, którego tolerancja na naświetlanie nie przekracza dawki 30 Gy. Powyżej tego poziomu ryzyko poradiacyjnego zapalenia wątroby powodującego zakrzepicę żył wątrobowych, włóknienie wątroby oraz objawy niewydolności wątroby, gwałtownie rośnie (25, 26).

Postęp, jaki w ostatnich latach dokonał się w technikach radioterapii umożliwia zewnętrzną, celowaną radioterapię ograniczonej powierzchni wątroby zajętej przez guz lub wysoce selektywną radioterapię wewnętrzną z zastosowaniem radioizotopu Y90 lub lipiodolu znakowanego J131 podawanych lokalnie do guza przez tętnicę wątrobową (25, 26). Nowe metody pozwalają na zastosowanie wyższych dawek promieniowania, co skutkuje większą skutecznością przy akceptowalnej liczbie powikłań (25-27). Nie znalazły one jeszcze zastosowania w szerokiej praktyce klinicznej, aczkolwiek pierwsze wyniki badań klinicznych u chorych z zaawansowaną postacią HCC są obiecujące (26, 27).

Hormonoterapia, chemioterapia

Wyniki wielu badań nie potwierdziły skuteczności hormonalnej chemioterapii w leczeniu HCC (3). Metaanaliza oparta na 7 wielośrodkowych badaniach randomizowanych obejmujących 898 chorych, nie wykazała działania przeciwnowotworowego tamoksyfenu ani wpływu na wydłużenie życia w porównaniu z leczeniem objawowym (3). Najsukuteczniejszymi chemioterapeutykami

stosowanymi w późnych stadiach HCC były cisplatyna i doksorubicyna (3, 28). Oceniając wyniki stosowania doksorubicyny u ponad 1000 pacjentów, stwierdzono co prawda częściową odpowiedź na leczenie w 10% przypadków, ale bez wpływu na wydłużenie życia leczonych chorych (28). Stosowano również skojarzoną chemioterapię znaną pod skrótową nazwą PIAF, w skład której poza doksorubicyną i cisplatyną wchodził interferon oraz fluorouracyl. Porównawcze badania wykazały jej większą – 20,9% skuteczność w porównaniu z doksorubicyną. Jednak supresja szpiku oraz inne poważne objawy uboczne, będące powodem 9% śmiertelności, zmusiły do rezygnacji z tej terapii (3, 28).

Terapia molekularna

Terapia molekularna otwiera nowe możliwości leczenia nowotworów. Sorafenib – doustny inhibitor kinaz, stosowany był w raku nerki. Próby kliniczne potwierdziły jego skuteczność także u chorych z zaawansowanym HCC. Sorafenib hamuje angiogenezę oraz proliferację komórek nowotworowych. Jest pierwszym lekiem w terapii systemowej wydłużającym czas do progresji nowotworu oraz wydłużającym przeżycie całkowite u chorych na HCC (3, 29, 30). Stał się nowym standardem w terapii systemowej chorych z zaawansowanym HCC zatwierdzonym przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) oraz Europejską Agencję Oceny Produktów Leczniczych (EMA). Tak dobre wyniki leczenia sorafenibem umożliwiają jego stosowanie również jako leku adjuwantowego po leczeniu radykalnym, takim jak resekcja czy też ablacja guza wątroby. Obecnie prowadzone są wielośrodkowe badania z użyciem tego leku nie tylko u chorych z późnymi postaciami HCC (3, 14).

Równocześnie trwają badania kliniczne nad innymi preparatami mogących znaleźć zastosowanie w terapii molekularnej HCC. Są to leki już stosowane w innych nowotworach (cetuximab w rozsianym raku jelita grubego, trastuzumab w przerzutach raka sutka) lub preparaty nowe, głównie o działaniu hamującym angiogenezę lub proliferację komórek oraz pobudzającym apoptozę komórek nowotworu (3).

Piśmiennictwo

1. Thomas M.B., Zhu A.X.: *Hepatocellular carcinoma: the need for progress*. J. Clin. Oncol., 2005, 23, 2892-2899.
2. Bruix J., Sherman M., Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases: *Management of hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2005, 42, 1209-1236.
3. Llovet J.M., Bruix J.: *Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008*. J. Hepatol., 2008, 48 (supl. 1), S20-S37.
4. Schwartz M., Roayaie S., Konstadoulakis M.: *Strategies for management of hepatocellular carcinoma*. Nat. Clin. Pract. Oncol., 2007, 4, 424-432.
5. Forner A., Reig M., Bruix J.: *Treatment algorithm and loco-regional therapies for hepatocellular carcinoma*. EASL Postgraduate Course Liver Tumours. Copenhagen, 2009, 32-35.
6. Małkowski P., Pacholczyk M., Łągiewska B., Adadyński L., Wasiak D., Kwiatkowski A., Chmura A., Czerwiński J.: *Rak wątrobowokomórkowy – epidemiologia i leczenie*. Przegl. Epidemiol. 2006, 60, 731-740.
7. Perkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J. Clin., 2005, 55, 74-108.
8. Wojciechowska U., Didkowska J., Tarkowski W., Zatoński W.: *Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku*. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej Curie, Warszawa, 2006.
9. Małkowski P., Marciniak A., Wasiak D., Czerwiński J.: *Incidence of hepatocellular carcinoma and cholangiocarcinoma in the Mazovian Region*. Exp. Clin. Hepatol., 2007, 3, PS-9 14.
10. Małkowski P., Wasiak D., Czerwiński J.: *Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego*. Med. Sci. Review Hepatologia, 2009, 4, 27-33.

11. Lencioni R: *Surveillance and staging: what is current best practise*. EASL Postgraduated Course Liver Tumours. Copenhagen, 2009, 24-29.
12. Pons F, Varela M, Llovet J.M.: *Staging systems in hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005, 7, 35-41.
13. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K: *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment*. Cancer, 1985, 56, 918-928.
14. Neuhaus P, Seehofer D: *Hepatocellular carcinoma: resection and/or liver transplantation*. EASL Postgraduated Course Liver Tumours. Copenhagen, 2009, 42-45.
15. Ariff B, Lloyd C, R, Khan S, Shariff M, Lim A.K.: *Imaging of liver cancer*. World J. Gastroenterol., 2008, 15, 1289-1300.
16. Andrzejewska M, Pacheco R, Małkowski P: *Radiological imaging of hepatocellular carcinoma*. Przegl. Epidemiol., 2006, 60, 741-748.
17. Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S: *Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection*. J. Am. Coll. Surg., 2000, 191, 38-46.
18. Llovet J.M., Schwartz M, Mazzaferro V: *Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma*. Semin. Liver Dis. 2005, 25, 181-200.
19. Ikai I, Arii S, Kojiro M, Ichida T, Makuuchi M, Matsuyama Y, Nakanuma Y, Okita K, Omata M, Takayasu K, Yamoka Y: *Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey*. Cancer, 2004, 101, 796-802.
20. Kumada T, Nakano S, Takeda I, Sugiyama K, Osada T, Kiriya S, Sone Y, Toyoda H, Shimada S, Takahashi M, Sassa T: *Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 1997, 25, 87-92.
21. Belghiti J, Kianmanesh R: *Surgical treatment of hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005, 7, 42-49.
22. Małkowski P, Chmura A, Pacholczyk M, Łągiewska B, Adadyński L, Wasiak D, Kwiatkowski A, Rowiński W: *Przeszczepienie wątroby – metody klasyczne i warianty*. Med. Sci. Review Hepatologia, 2005, 5, 119-126.
23. Mazzaferro V, Llovet J, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, Camerini T, Roayaie S, Schwartz M.E., Grazi G.L., Adam R, Neuhaus P, Salizzoni M, Bruix J, Forner A., De Carlis L, Cillo U, Burroughs A.K., Troisi R, Rossi M, Gerunda G.E., Lerut J, Belghiti J, Boin I, Gugenheim J, Rochling F, Van Hoek B, Majno P, Metroticket Investigator Study Group: *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. Lancet Oncol., 2009, 10, 35-43.
24. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S, Pulvirenti A, Regalia E, Romito R, Sarli D, Schiavo M, Garbagnati F, Marchianò A, Spreafico C, Camerini T, Mariani L, Miceli R, Andreola S: *Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study*. Ann. Surg., 2004, 240, 900-909.
25. Johnson P: *Non surgical treatment of hepatocellular carcinoma*. HPB (Oxford), 2005, 7, 50-55.
26. Sangro B: *Radiation therapy for hepatocellular carcinoma*. EASL Postgraduated Course Liver Tumours, Copenhagen, 2009, 36-41.
27. Kulik L.M., Carr B.I., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Atassi B, Ryu R.K., Sato K.T., Benson A.3rd, Nemcek A.A.Jr, Gates V.L., Abecassis M, Omary R.A., Salem R.: *Safety and efficacy of (90)Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis*. Hepatology, 2008, 47, 71-81.
28. Lopez P, Villanueva A, Llovet J.M.: *Up-dated systematic review of randomized controlled trials in hepatocellular carcinoma. 2002-2005*. Aliment. Pharmacol. Ther., 2006, 23, 1535-1547.
29. Llovet J.M., Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J.F., de Oliveira A.C., Santoro A, Raoul J.L., Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten T.F., Galle P.R., Seitz J.F., Borbath I, Häussinger D, Giannaris T, Shan M, Moscovici M, Voliotis D, Bruix J, SHARP Investigators Study Group: *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. N. Engl. J. Med., 2008, 359, 378-390.
30. Wilhelm S, Carter C, Lynch M, Lowinger T, Dumas J, Smith R.A., Schwartz B, Simantov R, Kelley S: *Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer*. Nat. Rev. Drug. Discov., 2006, 5, 835-844.

Received: 2009-06-16. Revised: 2009-07-30. Accepted: 2009-08-10.

Conflicts of interests: none declared