

Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego

Guidelines in diagnosis, staging and treatment of patients with hepatocellular carcinoma

Piotr Małkowski, Dariusz Wasiak, Jarosław Czerwiński

Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego WUM, Warszawa

Summary: Recommendations in the diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma are presented. The review is based on recently published literature and guidelines prepared at the time of conferences of the European and American Associations for the Study of the Liver (EASL, AASLD).

These recommendations are endorsed by the American Association for the Study of Liver Diseases.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy • rekomendacje • diagnostyka • leczenie

Key words: HCC • recommendation • management of HCC

Adres do korespondencji: Piotr Makowski, Zakład Pielęgniarstwa Chirurgicznego i Transplantacyjnego WUM, ul. Oczki 4 (paw XVI), 02-007 Warszawa, Polska, e-mail: pmalkowski@qdn.net.pl

Rekomendacje poniższe powstały w oparciu o: (a) przegląd i analizę ostatnich artykułów światowej literatury dotyczącej tego tematu a zamieszczonych w bazie MEDLINE, (b) zalecenia American College of Physicians zawarte w podręczniku Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines, (c) standardy American Association for the Study of the Liver Diseases zamieszczone w oświadczeniu American Gastroenterological Association, (d) doświadczenia ekspertów z poszczególnych dziedzin oraz (e) podsumowania monotematycznych konferencji European Association for the Study of the Liver.

Poniższe rekomendacje zostały zaaprobowane przez American Association for the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL).

Wstęp

Pod względem częstości występowania HCC jest obecnie 6 w świecie nowotworem. Zachorowalność na HCC stale wzrasta. Rośnie również śmiertelność nim spowodowana. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu B jest dominującym czynnikiem etiologicznym raka wątrobowokomórkowego w Azji i Afryce, a przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby typu C w krajach zachodnich oraz w Japonii. Marskość pozapalna powoduje przemianę nowotworową u 2% do 6% chorych rocznie. Wobec stałego zagrożenia epidemiologicznego zapaleniem wirusowym wątroby dla znacznego odsetka populacji światowej rośnie ryzyko powstania raka wątrobo-

wokomórkowego. W wielu krajach tworzono są interdyscyplinarne centra hepatologiczne, skupiające chirurgów, transplantologów, radiologów i hepatologów, kompleksowo zajmujące się leczeniem chorych z patologiami wątroby, w tym z HCC. W ostatnich latach odnotowuje się znaczny postęp w diagnostyce i terapii różnych postaci raka wątrobowokomórkowego. Obok resekcji wątroby rośnie znacznie przeszczerpania wątroby i metod lokalnego niszczenia nowotworu (ablacja, embolizacja). Trwają badania nad molekularną diagnostyką wczesnych postaci raka oraz nad poznaniem „biologii” nowotworu, wyrażonej genetycznie uwarunkowaną tendencją do powolnego lub raptownego jego wzrostu. Sukces tych badań przyniesie możliwość wczesnego rozpoznania guza i kwalifikację chorego do najodpowiedniejszego, w zależności od postaci nowotworu, leczenia. Ostatnio Agencja ds. Spraw Żywności i Leków (FDA) oraz Europejska Agencja ds. Oceny Produktów Leczniczych *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA) zaaprobowaly nowy sposób terapii molekularnej z zastosowaniem Sorafenibu, który wydłuża znamienne życie chorych w zaawansowanych stadiach HCC [1–3].

Grupy wysokiego ryzyka

Wyniki badań przeprowadzonych w przeszłości udowodniły, że wnikliwa obserwacja i powtarzana co 6–12 miesięcy ultrasonografia wątroby oraz poziom AFP w surowicy u chorych z grupy ryzyka pozwala na wcześniejsze wykrycie nowotworu, a ponadto fakt wdrożenia leczenia w mniej zaawansowanym

Tabela 1. Rekomendowane grupy wysokiego ryzyka rozwoju HCC, które powinny być objęte obserwacją i okresowymi badaniami [1].

WZW B:

- Azjaci, mężczyźni powyżej 40 roku życia, kobiety powyżej 50 roku życia,
- Marskość B
- HCC w rodzinie
- Afrykanie powyżej 20 roku życia
- współistnienie z innymi chorobami wątroby
- wysoki poziom wirerii (HBV DNA)

Inne choroby wątroby:

- WZW C/marskość C
- marskość alkoholowa
- genetycznie uwarunkowana Hemochromatoza (GH)
- pierwotna marskość żółciowa
- niedobór Alfa 1-antytrypsyny
- NAFLD
- autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Ryzyko powstania HCC: we wszystkich poza podkreślonymi przekracza 0,2% rocznie; WZW B – 0,4%, marskość B do 2,5%, GH – 3–4%, marskość C – 2–8% rocznie.

jego stadium, poprawiały wyniki leczenia tych chorych [4–6]. Z kolei inne badanie porównujące dwie grupy kontrolowane analogicznie co 3 lub co 6 miesięcy nie wykazały wyższości krótszego odstępu badań, w kontekście lepszych wyników diagnostycznych i leczenia wczesnych postaci raka. Śledzenie (surveillance) losów chorych z grup ryzyka ma korzystny wpływ na wyniki ewentualnego leczenia raka, co nie zawsze przekłada się, jak dowodzą włoscy autorzy, na efekt ekonomiczny tego postępowania (cost effectiveness) [7,8]. Pięcioletnie przeżycie chorych leczonych we wczesnym stadium guza (resekcja, przeszczepienie) sięga 50% [9,10], podczas gdy spośród tych chorych, u których rozpoznano raka po pojawieniu się pierwszych jego symptomów, nie przekracza 10% [9].

Osobnym problemem jest ustalenie, w zależności od stopnia ryzyka przemiany danej patologii wątroby w nowotwór, grup chorych objętych obserwacją. Stopień ryzyka przemiany nowotworowej powinien być odpowiednio wysoki aby determinował efektywność ekonomiczną powtarzanych badań i obserwacji. Liczne badania wykazały, że zagrożenie przemianą nowotworową jest różne w różnych chorobach wątroby, zależy od rasy i wieku chorych. I tak roczna zapadalność na HCC spośród chorych z przewlekłym WZW B wynosi 0,5% i rośnie wraz z wiekiem chorych, osiągając w siedemdziesiątym roku życia 1% [11–13]. Jest ona znacznie większa wśród populacji azjatów w porównaniu z europejczykami. Zapadalność w marskości pozapalnej typu B wynosi 2,5% rocznie a w marskości pozapalnej typu C waha się od 2% do 8%. Z innych czynników ryzyka powstania HCC, wymienionych w Tabeli 1, jedynie niedobór alfa 1-antytrypsyny, NAFLD oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby nie ma dotychczas precyzyjnie wyliczonego stopnia ryzyka przemiany nowotworowej, przez to efektywność ekonomiczna (cost effectiveness) przeprowadzania badań w tych grupach nie jest ustalona. Nie zmienia to faktu, że spośród przypadków HCC odnotowuje się chorych z tymi patologiami [1].

1. Badania i obserwacja chorych z grup wysokiego ryzyka rozwoju HCC (surveillance) (Tabela 1).

Badania (screening) chorych zakwalifikowanych do przeszczepienia wątroby (LTx)

Podczas oczekiwania na transplantację wątroby konieczne jest wykonywanie przesiewowych badań w kierunku HCC. Powtarzane co 6 miesięcy badanie ultrasonograficzne (USG) oraz poziomu alfa fetoproteiny (AFP) pozwala wychwycić powstanie nowotworu. Rozpoznanie HCC u chorego będącego na liście oczekujących na przeszczep ma wielorakie znaczenie. Po pierwsze umożliwia zastosowanie terapii adjuwantowej (abłacja, chemoembolizacja), zapobiegającej progresji nowotworu, po drugie, co ma miejsce w Stanach Zjednoczonych, daje pierwszeństwo i przyspiesza wykonanie transplantacji, a w przypadku gdy rozpoznany nowotwór przekracza uznawane kryteria kwalifikacji (kryteria Mediolańskie), powoduje skreślenie z listy oczekujących, dając tym samym większą szansę na wyleczenie innym, nie obciążonym nowotworem chorym zakwalifikowanym do zabiegu [1].

2. Screening chorych oczekujących na LTx.

Powtarzane oznaczanie poziomu AFP oraz USG wątroby w grupach wysokiego ryzyka

Do testów wchodzących w skład badań przesiewowych w kierunku HCC zaliczamy badania serologiczne poziomu AFP oraz ultrasonograficzną ocenę miąższu wątroby. Ocena poziomu AFP nie jest, ze względu na ograniczoną czułość i specyficzność, idealną metodą detekcji HCC, ale ze względu na brak obecnie przekonywujących danych o wyższości innych testów, jest nadal zalecana w badaniach grup wysokiego ryzyka. Wartość diagnostyczna poziomu AFP wynoszącego 20 ng/ml uznana została za optymalną w badaniach przesiewowych, przy której zachowana jest odpowiednia równowaga pomiędzy czułością i specyficznością testu [1]. Nie wykluczone, że w kolejnych rekomendacjach, które ukażą się w latach następnych, badanie AFP jako mało skuteczne w badaniach przesiewowych, zgodnie z sugestiami wielu autorów, zostanie pominięte [3]. Trwają badania nad innymi markerami wczesnych postaci HCC: des-gamma-karboksy protrombiną (DGCP), frakcją L3 AFP oraz markerami molekularnymi. Jak dotąd nie wykazano, podobnie jak w przypadku AFP, przydatności dwóch pierwszych markerów do badań przesiewowych. W przypadku DGCP stwierdzono podwyższone poziomy tego znacznika w guzach naciekających żyłę wrotną [14]. Przeczy to, zdaniem wielu autorów, stosowaniu tych markerów w badaniach przesiewowych, w których mają wykrywać wczesne postaci guzów a nie stany zaawansowane [1,3]. Prowadzone badania molekularne mają na celu wyodrębnienie markerów tkankowych wczesnych postaci HCC. Niektóre z nich zamieszczone są w Tabeli 2 [15–17].

Molekularna diagnostyka z zastosowaniem 3-genowego zestawu (Glypican-3, Survivin, LYVE-1) wykazała skuteczność rozpoznania wczesnych postaci HCC sięgającą: 85–95% [18]. Przedstawione zachęcające wyniki wymagają potwierdzenia.

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. Nie mniej jednak w badaniach przesiewowych w kierunku HCC czułość USG oceniana jest na 65%-80% a specyficzność na 90% [1,19].



Tabela 2. Markery tkankowe wczesnych postaci HCC (17-19JH) [15–17].

• HSP70 (Heat shock protein70)
• GPC3 (Glypican-3)
• TERT (Telomerase reverse-transcriptase)
• STK6 (Serine/threonine kinase)
• PLAG12B (PhospholipaseA2)

Połączenie obu wspomnianych metod i wykonywanie testów co 6–12 miesięcy zwiększa skuteczność wykrywania HCC i co istotniejsze wpływa na wydłużenie życia tej grupy chorych [1]. I tak w latach dziewięćdziesiątych XX wieku odsetek wczesnych rozpoznań małych guzów HCC nie przekraczał 10% podczas gdy obecnie, dzięki, na szeroką skalę przeprowadzanym, badaniom przesiewowym, odsetek ten w Japonii wzrósł do 30%, a prognozy dotyczące krajów rozwiniętych mówią o możliwości wczesnych rozpoznań 60% przypadków HCC [3].

3. W grupach wysokiego ryzyka HCC powimny być przeprowadzane badania USG i AFP co 6–12 mies.

Rozpoznanie wczesnych postaci HCC

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 zarówno z klinicznego jak i ekonomicznego punktu widzenia. Wiadomo, że 1/3 guzków dysplastycznych w krótkim czasie staje się nowotworowymi, z drugiej zaś strony prawie połowa z usuniętych podczas resekcji lub transplantacji wątroby małych guzków uważanych za HCC okazuje 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 wspomnianej diagnostyce molekularnej.

Rozpoznaniu radiologicznemu służą specjalne dynamiczne techniki wizualizacyjne: trójfazowa, spiralna tomografia komputerowa (CT), USG z kontrastem lub rezonans magnetyczny z kontrastem (MRI). Bogate unaczynienie w fazie tętnicznej i szybki wpływ środka cieniującego w fazie żylniej („washout”), stwierdzany w dwóch badaniach, u chorego z marskością, znamionuje raka wątrobowokomórkowego. W pozostałych przypadkach, powtarzamy powyższe badania oraz posiłkujemy się poziomem AFP oraz wynikiem biopsji. W ocenie patologicznej istotą sprawy jest, wspomniane powyżej, odróżnienie dysplazji od początkowych stadiów raka, dlatego też weryfikacja histopatologiczna musi być przeprowadzona przez eksperta, podobnie jak i radiologiczne badania dynamiczne, muszą być wykonywane w dobrze wyposażonym ośrodku o dużym doświadczeniu w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby [5].

Rozpoznanie HCC w zmianach większych, przekraczających 2 cm, szczególnie u chorych z marskością jest łatwiejsze. Obecność masy, często wielogniskowej z charakterystycznym unaczynieniem tętnicznym w obrazach CT, NMR lub USG wraz z podwyższonym poziomem AFP potwierdza obecność HCC. W tych przypadkach wykonywanie biopsji guza jest zbędne [1].

4. Guzek <1,0 cm. znaleziony w USG podczas badania grupy wysokiego ryzyka powinien być kontrolowany ultrasonograficznie co 3-6 miesięcy przez okres 2 lat; w przypadku nie stwierdzenia powiększenia zmiany chory powraca do grupy ryzyka kontrolowanej co 6–12 miesięcy (p.1)

5. Guzek: 1–2 cm znaleziony u chorego z marskością podczas kontroli grupy ryzyka powinien być zweryfikowany 2 metodami: trójfazową, spiralną tomografią komputerową (CT), USG z kontrastem lub rezonansem magnetycznym (MRI) z kontrastem. Jeśli pojawiają się radiologiczne objawy charakterystyczne dla HCC (zmiana hiperwaskularna w fazie tętnicznej, „washout” w fazie żylniej)- to zmiana powinna być leczona jako HCC. Jeśli obraz radiologiczny nie jest charakterystyczny dla HCC – wykonujemy biopsję zmiany.

6. Wykryty podczas kontroli grup ryzyka guzek >2 cm weryfikujemy jedną z metod dynamicznych (trójfazowa, spiralna CT, USG z kontrastem lub MRI z kontrastem). Jeśli zmiana spełnia kryteria radiologiczne HCC, lub alternatywnie poziom AFP >200ng/l wykonywanie biopsji nie jest wymagane.

Natomiast jeśli zmiana nie spełnia kryteriów radiologicznych HCC a chory nie ma marskości wątroby – wykonujemy biopsję guzka.

W przypadku wyniku negatywnego biopsji co 3-6 mies. powtarzamy: trójfazową, spiralną CT lub USG z kontrastem lub MRI z kontrastem aż do momentu: zniknięcia guzka, pojawienia się radiologicznych cech HCC lub powiększenia zmiany.

W przypadku powiększenia guzka bez cech radiologicznych HCC – ponowna biopsja.

Biopsja oceniana musi być przez eksperta doświadczonego w ocenie nowotworów wątroby.

Klasyfikacja guza (staging)

Na użytek kwalifikacji do leczenia chirurgicznego chorych z HCC stworzono wiele skal oceniających stopień zaawansowania guza oraz czynność wątroby. Klasyczna klasyfikacja guzów TNM, stosowana w onkologii, mimo licznych modyfikacji, nie znalazła zastosowania w guzach wątrobowokomórkowych. Powodem jest to, że oparta na obrazie histopatologicznym, nie uwzględnia kryteriów wydolności wątroby, pozbawiona jest również walorów prognostycznych [1,3]. Podobnie klasyfikacja Child-Pugh oraz MELD oparte jedynie na parametrach związanych z wydolnością wątroby, zastosowane samodzielnie, nie znajdują zastosowania w klasyfikowaniu HCC. Mogą natomiast być użyteczne jako jeden z elementów bardziej rozbudowanych systemów klasyfikacyjnych.

Opracowana w latach osiemdziesiątych XX wieku klasyfikacja Okudy uwzględniała zarówno wielkość guza jak i czynność wątroby. Pozwalała jednak na precyzyjne wydzielenie jedynie grupy chorych z zaawansowaną postacią raka, bez możliwości gradacji wcześniejszych stadiów choroby [1].

Ostatnie dziesięciolecie przyniosło wiele propozycji nowych klasyfikacji, stworzonych przez ośrodki we Włoszech, Hiszpanii, Francji. Oparte są one na różnorodnych parametrach: związanych z samym guzem (rozmiary, położenie, liczba, naciekanie struktur naczyniowych) oraz wydolnością wątroby (żółtaczka, wodobrzusze, klasyfikacja Child-Pugh, obecność nadciśnienia wrotnego, poziomy: transaminaz, bilirubiny, albumin, fosfatazy zasadowej, AFP).

Tabela 3. Klasyfikacje chorych z HCC wraz z ocenianymi parametrami.

• Okuda (3 stopnie): I,II,III guz </>50% wątroby*/albumina, bilirubina, wodobrzusze
• French (3 stopnie): A, B, C naciek z wrotnej, AFP/bilirubina, fosfataza zasadowa
• CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (7 stopni): 0,1,2,3,4,5,6 naciek z wrotnej, AFP, guz </>50% wątroby*/Child-Pugh
• BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) (5 stopni): 0 (bardzo wczesny), A (wczesny), B (średni), C (zaawansowany), D (końcowy) naciek z wrotnej, meta, hist-pat, Okuda/Child-Pugh, nadciśnienie wrotne, bilirubina

* Guz zajmujący mniej/więcej niż 50% miąższu wątroby.

Podstawowe klasyfikacje wraz z ocenianymi parametrami zawarte są w Tabeli 3.

W chwili obecnej najczęściej stosowaną i spełniającą wszystkie wymogi jest klasyfikacja zaproponowana przez ośrodek w Barcelonie (BCLC – Barcelona-Clinic Liver Cancer).

Ogromną zaletą BCLC jest łączenie klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i prognozą przeżycia chorych.

I tak chorzy z bardzo wczesną postacią raka (guz do 2 cm) oraz wczesną postacią (maksimum 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) (stopień: O, A) z zachowaną czynnością wątroby (Child-Pugh: A–B) mogą być leczeni resekcją wątroby, jej przeszczepieniem jak i lokalną ablacją (termoablacją – RFA, ablacją alkoholem – 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 wieloogniskowe, bez cech inwazji naczyń, bez pozawątrobowego rozsiewu 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 jednorocznym przeżyciem sięgającym 50% [1].

Chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień: D) kwalifikują się jedynie do leczenia objawowego [1].

7. Staging: ocena guza, czynności wątroby i stanu ogólnego wraz z doбором właściwego rodzaju terapii z prognozą przeżycia. Obecnie najdoskonalszym, rekomendowanym systemem jest klasyfikacja Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC).

Kwalifikacja do leczenia

Resekcja wątroby

Leczenie chirurgiczne jest podstawową i najefektywniejszą opcją terapeutyczną chorych z HCC. Resekcja wątroby lub transplantacja zastosowane u chorych z wczesnymi po-

stacjami HCC dają pięcioletnie przeżycie w 60–70% przypadków [1,3,20].

Resekcja wątroby jest leczeniem z wyboru pojedynczych guzów HCC u chorych bez marskości, którzy stanowią 5% przypadków chorych w Europie i 40% w Azji [1,21].

Resekcja znacznej nawet części miąższu wątroby jest przez tych chorych dobrze tolerowana.

Kwalifikowanie natomiast do resekcji wątroby chorych z marskością wymaga bardzo dokładnej oceny czynności wątroby. Żółtaczką, wodobrzusze, hipersplenizm, nadciśnienie wrotne lub najogólniej mówiąc cechy niewydolności wątroby są przeciwwskazaniem do wykonywania resekcji [1,2].

Wyniki resekcji wątroby z powodu HCC w ostatnim dwudziestolecu uległy zdecydowanej poprawie. Obecnie w wyspecjalizowanych ośrodkach chirurgii wątroby, śmiertelność okołoperacyjna nie przekracza 1–3%, krew jest przetaczana zaledwie w 10% przypadków a średnie pięcioletnie przeżycie oscyluje wokół 50% [3,20,22]. Podstawowym problemem związanym z resekcją wątroby jest wysoki, sięgający w przeciągu 5 lat 70%, odsetek nawrotów choroby [2,3,23]. Uznaje się, że główną przyczyną nawrotów, mających wpływ na przeżywalność chorych, jest inwazja naczyniowa guza. Stwierdzono, że tendencja do naciekania naczyń rośnie wraz z wielkością guza i uzależniona jest od histopatologicznego stopnia jego zróżnicowania [1,3,24]. Nawet małe, dwucentymetrowe guzy mogą powodować w 20% mikroskopowe naciekanie naczyń, dlatego tak istotne są próby znalezienia molekularnych metod różnicowania HCC spośród małych guzów wątroby rozpoznanych badaniami wizualizacyjnymi. Badacze japońscy wykazali, że pięcioletnie przeżycie chorych po resekcji z powodu guzów nie przekraczających 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% [25]. Osobnym problemem jest rozwój w pozostałym miąższu wątroby guzów *de novo*. Uznaje się, że w odróżnieniu od wznów, powstają one w okresie późniejszym, ponad 2 lata po resekcji wątroby [26].

Przeszczepienie wątroby

Przeszczepienie wątroby w chwili obecnej uważane jest za leczenie z wyboru chorych z HCC. Istotnym problemem, ograniczającym stosowanie tej metody, jest brak narządów, przez co bardzo znacznie wydłuża się czas oczekiwania na transplantację, co powoduje, że odsetek skreśleń z listy, spowodowanych propagacją guza, przekracza 25% rocznie [27].

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 [1,3,28]. Już w 2005 roku przeszczepiono ponad 3000 narządów chorym z HCC z użyciem prawej połowy wątroby [1].

Obecnie u pacjentów z HCC kwalifikowanych do LTx, spełniających kryteria mediolańskie (guz do 5 cm, lub 3 guzy nie większe niż 3 cm, bez naciekania naczyń) pięcioletnie przeżycie sięga 70% [3,29]. W przypadku transplantacji wykonywanych u chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami, przekraczającymi kryteria mediolańskie, wyniki są gorsze. Pięcioletnie przeżycie nie przekracza 50%, a odsetek skreśleń z listy oczekujących jest jeszcze większy [1].



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 [3]. Stosując te zabiegi przed planowanym przeszczepieniem wątroby uzyskano martwicę guza, w przypadku termoablacji u blisko 50% chorych a w przypadku chemoembolizacji u niespełna 30% [30].

Ablacja guza

Do niedawna uważana jedynie za metodę paliatywną, jest obecnie najlepszą opcją terapeutyczną dla chorych z wczesną postacią HCC nie kwalifikujących się do leczenia chirurgicznego [3,31]. Jest skuteczna w 80% przypadków guzów mniejszych niż 3 cm, i w 50% guzów nie przekraczających 5cm średnicy [32]. Zarówno PEI jak RFA wykazują jednakową skuteczność w leczeniu guzów do 2 cm, z niewielką przewagą termoablacji w kontekście dłuższego czteroletniego przeżycia chorych (57% w porównaniu z 47% po zastosowaniu PEI) [33]. W przypadku leczenia guzów większych niż 2 cm wykazano większą skuteczność RFA [3]. Po zastosowaniu RFA stwierdzono martwicę w ponad 96% guzów, podczas gdy po alkoholizacji odsetek ten wahał się pomiędzy 86% a 89%, ponadto w przypadku termoablacji, do osiągnięcia pozytywnego efektu, potrzeba mniej zabiegów, w porównaniu z PEI. Alkoholizacja natomiast obciążona jest mniejszym ryzykiem powikłań [3].

Chemoembolizacja

Tętnicza embolizacja jest od wielu lat stosowana w nieresekcyjnych guzach [9,25].

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 Doxorubicyny jest skuteczna u 15–55% pacjentów, opóźniając progresję guza [9,34–36]. Udowodniono również pozytywny wpływ metody na wydłużenie życia chorych w porównaniu z leczeniem objawowym [37]. Najlepszymi kandydatami do leczenia chemoembolizacją są chorzy z zachowaną czynnością wątroby, z wieloogniskowym, bezobjawowym guzem, bez zajęcia naczyń oraz bez pozawątrobowego rozsiewu [34,35]. Zastosowanie chemoembolizacji u chorych z zaawansowaną niewydolnością wątroby doprowadzić może do jej pogłębienia i wystąpienia poważnych objawów ubocznych [38].

Pozostałe metody lokalnego leczenia HCC takie jak miejscowa radioterapia z zastosowaniem lipiodolu znakowanego J131, lub Y-90 oraz tętnicza lipiodolizacja nie znalazły jeszcze zastosowania w szerokiej praktyce klinicznej, aczkolwiek pierwsze wyniki badań klinicznych są u chorych z zaawansowaną postacią HCC obiecujące [37,39].

Hormonoterapia, chemioterapia

Wyniki wielu badań nie potwierdziły skuteczności hormonalnej i chemioterapii w leczeniu HCC [3].

Meta analiza oparta na 7 wielośrodkowych badaniach randomizowanych obejmujących 898 chorych nie wykazała działania przeciwnowotworowego Tamoxifenu ani wpływu na wydłużenie życia, w porównaniu z leczeniem objawowym [29,40].

Najsukuteczniejszymi chemioterapeutykami stosowanymi w późnych stadiach HCC były: cisplatyna i doxorubicyna [41]. Oceniając wyniki stosowania Doxorubicyny u ponad 1000 pacjentów stwierdzono co prawda częściową odpowiedź na leczenie w 10% przypadków, bez wpływu jednak na wydłużenie życia leczonych chorych [29,41].

Stosowano również kombinowaną chemioterapię, znaną pod skrótową nazwą PIAF, w skład której poza doxorubicyną i cisplatyną wchodził interferon oraz fluorouracyl. Porównawcze badania wykazały jej większą bo 20,9% skuteczność, w porównaniu z doxorubicyną, ale supresja szpiku oraz inne poważne objawy uboczne będące powodem 9% śmiertelności, zmusiły do rezygnacji z tej terapii [42].

Terapia molekularna

Terapia molekularna otwiera nowe możliwości leczenia nowotworów. Sorafenib (nexavar), 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 [43–45].

Sorafenib stał się nowym standardem w terapii systemowej chorych z zaawansowanym HCC, zatwierdzonym przez FDA oraz EMEA. 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].

Równocześnie trwają badania kliniczne innych preparatów mogących znaleźć zastosowanie w terapii molekularnej HCC. Są to leki już stosowane w innych nowotworach. Cetuximab (Erbix) w rozsianym raku jelita grubego, trasuzumab (Herceptin) w przerzutach raka sutki lub preparaty nowe, głównie o działaniu hamującym angiogenezę lub proliferację komórek oraz pobudzającym apoptozę komórek nowotworu [46,47].

8. Chory z pojedynczym guzem powinien być kwalifikowany do resekcji wątroby, pod warunkiem, że nie ma marskości lub wydolność jego wątroby jest zadowalająca (poziom bilirubiny w normie, gradient ciśnień w żyłach wątrobowej <10 mmHg). Przed i pooperacyjne leczenie adjuwantowe w tych przypadkach uważane jest za zbędne.

9. Do przeszczepienia wątroby (LTx) powinni być kwalifikowani chorzy spełniający kryteria Mediolańskie (pojedynczy guz o średnicy do 5 cm lub 3 guzy do 3 cm. Transplantacje od żywych dawców (LDLTx) powinny być zalecane gdy długi czas oczekiwania na operację może spowodować progresję guza dyskwalifikującą od przeszczepienia.

Rozszerzenie wskazań, poza kryteria Mediolańskie nie jest rekomendowane.

Przedoperacyjne leczenie adjuwantowe jest zalecane gdy czas oczekiwania na transplantację wydłuża się ponad 6 miesięcy.

10. Miejscowa ablacja guza jest bezpieczna i skuteczna u chorych nie mogących poddać się resekcji wątroby lub jako leczenie będące pomostem do LTx.

Ablacja alkoholem (PEI) oraz termoablacja (RFA) są metodami o zbliżonej skuteczności w leczeniu guzów do 2 cm. Nie mniej jednak RFA wykazuje lepszy efekt niszczenia (martwicy) nowotworu i jest skuteczniejsza w większych guzach.

11. Chemoembolizacja (TACE) jest rekomendowana dla: chorych z nie resekcyjnymi zmianami, z dużymi lub wielogniskowymi guzami, bez inwazji naczyń i bez pozawątrobowego rozsiewu.

12. Terapia hormonalna (Tamoxifen, anty-androgeny), systemowa lub przetrętnicza chemioterapia nie jest rekomendowana. Leczenie mikrosferami Y90 lub lipiodolem znakowanym J131 nie rekomendowane jako standardowe leczenie zaawansowanych postaci HCC.

13. Zaawansowane stadium HCC jest wskazaniem do stosowania Sorafenibu.

Powyższe rekomendacje dotyczą aktualnego stanu wiedzy, opartego głównie na metaanalizach wielośrodkowych badań randomizowanych. Trwają badania kliniczne nad preparatami terapii molekularnej, różnymi formami ablacji, chemoembolizacji i miejscowej radioterapii guzów oraz nad skojarzonymi metodami terapii HCC. Wyniki tych wielośrodkowych badań spowodują w przyszłości zmiany i pewne modyfikacje w rekomendowanych zasadach postępowania w HCC.

Piśmiennictwo:

1. Bruix J, Herman M: Management of Hepatocellular carcinoma (AASLD practice guideline). *Hepatology*, 2005; 1209–36
2. Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M: Strategies for management of hepatocellular carcinoma. *Nature Clinical Practice Oncology*, 2007; 4(7): 424–32
3. Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 2008; 48: S20–37
4. Bruix J, Sherman M: Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2005; 42: 1208–36
5. 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
6. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY: Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2004; 130: 417–22
7. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P i wsp: Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. *Gastroenterology*, 2004; 126: 1005–14
8. Bolondi L, Sofia S, Siringo S i wsp: Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut*, 2001; 48: 251–59
9. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J: Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 2003; 362: 1907–17
10. Poon RT, Fan ST, Lo CM i wsp: Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*, 2002; 235: 373–82
11. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, Chien CS: Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. *Lancet*, 1981; 2: 1129–33
12. Koike K, Tsutsumi T, Fujie H i wsp: Molecular mechanism of viral hepatocarcinogenesis. *Oncology*, 2002; 62(Suppl.1): 29–37
13. Beasley RP: Hepatitis B virus as the etiologic agent in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1982; 2(Suppl): 215–65
14. Koike Y, Shiratori Y, Sato S, Obi S i wsp: Des-gamma-carboxy prothrombin as a useful predisposing factor for the development of portal venous invasion in patients with hepatocellular carcinoma: a prospective analysis of 227 patients. *Cancer*, 2001; 91: 561–69
15. Capurro M, Wanless IR, Sherman M i wsp: Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2003; 125: 89–97
16. Marrero JA, Lok AS: Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004; 127: S113–19
17. Paradis V, Bieche I, Dargere D i wsp: Molecular profiling of hepatocellular carcinomas (HCC) using a large-scale real-time RT-PCR approach: determination of a molecular diagnostic index. *Am J Pathol*, 2003; 163: 733–41
18. Llovet JM, Chen Y, Wurmback W i wsp: A molecular signature to discriminate dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma in HCV-cirrhosis. *Gastroenterology*, 2006; 131: 1758–67
19. Kojiro M, Roskams T: Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Semin Liver Dis*, 2005; 25: 133–42
20. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*, 2005; 25: 181–200
21. 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
22. Marin-Hargreaves G, Azoulay D, Bismuth H: Hepatocellular carcinoma: surgical indications and results. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2003; 47: 13–27
23. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E i wsp: Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*, 2003; 38: 200–7
24. Kojiro M: Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an Eastern point of view. *Liver Transpl*, 2004; 10: S3–S8
25. Ikai I, Arii S, Kojiro M i wsp: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*, 2004; 101: 796–802
26. Kumada T, Nakano S, Takeda I i wsp: Patterns of recurrence after initial treatment in patients with small hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 1997; 25: 87–92
27. Yao FY, Bass NM, Nikolai B i wsp: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl*, 2002; 8: 873–83
28. Małkowski P, Chmura A, Pacholczyk M i wsp: Przeszczepienie wątroby – metody klasyczne i warianty. *Med Sci Rev Hepatol*, 2005; 119–26
29. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R i wsp: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*, 1996; 334: 693–99
30. Mazzaferro V, Battiston C, Perrone S i wsp: Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg*, 2004; 240: 900–9
31. Sato S, Shiratori Y, Imamura M i wsp: Power Doppler signals after percutaneous ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma predict local recurrence of tumors: a prospective study using 199 consecutive patients. *J Hepatol*, 2001; 35: 225–34
32. Sala M, Llovet JM, Vilana R i wsp: Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2004; 40: 1352–60
33. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D i wsp: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology*, 2003; 228: 235–40
34. Llovet JM, Real MI, Montana X i wsp: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 359: 1734–39
35. Lo CM, Ngan H, Tso WK i wsp: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2002; 35: 1164–71
36. Bruix J, Sala M, Llovet JM: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004; 127: S179–88
37. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology*, 2003; 37: 429–42



38. Group d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*, 1995; 332: 1256–61
39. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF i wsp: Safety and efficacy of (90)Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology*, 2008; 47: 71–81
40. Barbare JC, Bouche O, Bonnetain F i wsp: Randomized controlled trial of tamoxifen in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2005; 23: 4338–46
41. Lopez P, Villanueva A, Llovet JM: Up-dated systematic review of randomized controlled trials in hepatocellular carcinoma. 2002–2005. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 23: 1535–47
42. Yeo W, Mok TS, Zee B i wsp: A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2005; 97: 1532–38
43. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V i wsp: Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo controlled trial. *J Clin Oncol*, 2007; 25: LBA1
44. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S i wsp: Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2006; 24: 4293–300
45. Wilhelm S, Carter C, Lynch M i wsp: Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov*, 2006; 5: 835–44
46. Huether A, Hopfner M, Sutter AP i wsp: Erlotinib induces cell cycle arrest and apoptosis in hepatocellular cancer cells and enhances chemosensitivity towards cytostatics. *J Hepatol* 2005;43: 661–69
47. Zhu AX, Sahani DV, di Tomaso E i wsp: A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*, 2007; 25: 213