

Molekularne podstawy terapii pierwotnego raka wątroby

Molecular therapy of primary liver carcinoma

Monika Pazgan-Simon, Sylwia Serafińska, Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu

Summary: Primary liver cancer usually develops in a liver changed by chronic disease. In spite of monitoring, cancer diagnosis is unclear, especially in cirrhotic patients. Most have advanced tumor stage and effective therapy, such as surgery, transplantation, or ablation, is not possible. Systemic chemotherapy or radiotherapy is also unsuccessful among these patients. Recently, however, some results of molecular targeted therapy (MTT) based on hepatocarcinogenic inhibition pathways show prolonged overall survival and time to progression in patients with hepatocellular carcinoma. Here are presented the most effective MTTs which inhibit angiogenesis, the popular RAF/MAPK/ERK pathway, and stimulate apoptosis, and the possible combination of MTT and chemotherapy. Sorafenib, a multitarget tyrosine kinase inhibitor targeting both the RAF pathway and angiogenesis, is now registered in Poland.

Słowa kluczowe: pierwotny rak wątroby • terapia o molekularnym punkcie uchwytu • inhibitory kinazy tyrozynowej

Key words: primary liver carcinoma • molecular targeted therapy • tyrosine kinase inhibitors

Adres do korespondencji: Krzysztof Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@poczta.onet.pl

Wstęp

Rak wątrobowo-komórkowy (HCC) – nowotwór o wzrastającym znaczeniu w Polsce i na świecie, zwykle charakteryzuje się szybkim przebiegiem i niekorzystnym rokowaniem. Choć wiadomo że nowotwór zwykle rozwija się na tle dokonanej już marskości wątroby ewentualnie przewlekłego zapalenia wątroby (zdarza się to często w zakażeniu HBV) programy profilaktyczne prowadzone wśród pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby tylko w nielicznych krajach przekładają się na wcześniejsze rozpoznania nowotworu, optymalne leczenie i długotrwałe przeżycie. Rozpoznanie pierwotnego raka wątroby w stadium niezaawansowanym u pacjenta z przewlekłą chorobą wątroby jest trudne, szczególnie u osób ze stwierdzanymi zmianami regeneracyjnymi o typie marskości guzkowej. Steżenie AFP – alfa-fetoproteiny w stadiach początkowych nowotworu w wielu przypadkach jest prawidłowe, a objawy raka pierwotnego wątroby (w stadium mało zaawansowanym) albo w ogóle nie występują, albo są niecharakterystyczne i podobne jak u pacjentów z przewlekłą chorobą wątroby [1]. Badanie ultrasonograficzne mimo, że tanie i szeroko dostępne w krajach rozwiniętych, jest metodą mało czułą (tylko 40%); małe zmiany ok. 0,5 cm średnicy wykrywane są najczęściej przez doświadczonych sonogra-

fistów posługujących się wysokiej czułości i jakości sprzętem [2]. Najwięcej rozpoznań stawianych jest u pacjentów z średnio zaawansowaną chorobą (podstawy oceny stopnia zaawansowania zawarto w Tabeli 1); niestety zgodnie z klasyfikacją Milano stwierdzenie jednego ogniska HCC >5cm, lub więcej niż 3 zmian, nie większych od 3 cm, nawet bez marskości wątroby, dyskwalifikuje większość pacjentów z leczenia chirurgicznego (i to niezależnie od zastosowanej techniki - resekcja, ablacja, przeszczep wątroby), czy nawet embolizacji naczyń guza [3]. Nawet guzy mniejsze przy niekorzystnej lokalizacji (np. przywnękowe) również często nie kwalifikują się do postępowania zabiegowego.

Leczenie

Dla pacjentów w stadium średnio- i zaawansowanym HCC, średni czas przeżycia wynosi 3–6 miesięcy od momentu postawienia rozpoznania, i przez wiele lat nie istniały żadne skuteczne terapie poprawiające jakość czy długość życia. Badania ostatnich lat nad mechanizmem molekularnych zmian prowadzących do powstania raka wątrobowo-komórkowego doprowadziły do odkrycia możliwych punktów których zablokowanie hamuje rozwój czy progresję nowotworu. Obserwacje te zaowocowały pojawieniem się nowej grupy le-

Tabela 1. Ocena stanu zaawansowania, postępowania i rokowania w HCC [11].

	Wczesne	Średniozaawansowane	Zaawansowane	Terminalne
Objawy kliniczne (osłabienie, utrata masy ciała, bole brzucha, wodobrzusze)	Nieobecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Wielkość guza	<5 cm, do 3 <3 cm	1>5 cm	>5 cm,	>5 cm (nawet cała wątroba)
Morfologia pojedynczego guza	jednoguzkowy <50% mięszu	wielko guzkowy <50% mięszu	zmiany rozsiane, >50% mięsz	zmiany rozsiane, >50% mięsz
Zakrzepica żylna w badaniu USG Doppler lub angio-TK	Nieobecna	Nieobecna	Obecna	Obecna
Przerzuty odległe	Brak	Brak	Możliwe	Obecne
Rokowanie: przeżycie bez leczenia	65% 3 lata	16 m- cy	6 m- cy	3-4 m-ce
Terapia	Resekcja, transplantacja, PEI	Chemoembolizacja	Chemoembolizacja	Objawowe
Skala zaawansowania Okudy (1 punkt: wielkość 50% mięszu, wodobrzusze, albumina >3 g/dl, bilirubina >3 mg/dl)	0	do 2 punktów	3 punktów	4 punkty
Skala zaawansowania CLIP (1 punkt: Child -Pugh B, kilka zmian < 50% mięszu, AFP > 400, zakrzepica ż. wrotnej,	0	1,2,3 punkty	3,4,5 punkty	5,6 punkty
2 punkty: Child- Pugh C, rozsiane zmiany lub przerzuty				

ków: molecular targeted therapy (MTT) skierowanych na hamowanie szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych. Leki te mogą być stosowane doustnie, przyniosą wymierne korzyści w postaci czasowego zahamowania progresji zmian, opóźnienia wystąpienia przerzutów, poprawy jakości oraz wydłużają okres życia. Ciągłe są poszukiwane sposoby terapii zwiększających szansę przeżycia, być może będzie to kombinacja kilku leków MTT lub połączenie MTT z chemioterapią klasyczną, ewentualnie z nowocześnie prowadzoną radioterapią. Wyniki dostępnych prac klinicznych są w tym względzie nader obiecujące (patrz Tabela 2).

MTT blokujące angiogenezę

Od lat prowadzi się badania nad lekami, które mogą skutecznie i w miarę trwale blokować angiogenezę. Jednym z możliwych najskuteczniejszych punktów ich działania jest blokowanie czynników związanych z angiogenezą, z których najważniejszym wydaje się być VEGF. Równie istotne wydaje się być blokowanie proliferacji komórek endotelialnych czy zapobieganie degradacji białek macierzy pozakomórkowej. Poniżej omówiono leki których zastosowanie w HCC daje najbardziej obiecujące wyniki [4].

Bevacizumab jest monoklonalnym przeciwciałem anti-VEGF; u 72% badanych z zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby włączenie tego leku prowadziło do stabilizacji choroby. U większość leczonych objawy niepożądane terapii bevacizumabem miały zwykle charakter łagodny: zmęczenie, ból w nadbrzuszu, hiperbilirubinemia, proteinuria, nadciśnienie. Jednak u 3 pacjentów zaobserwowano krwawienia z przewodu pokarmowego, które u pacjentów z marskością

i HCC są typową możliwą przyczyną śmierci; a w omawianych przypadkach nie można było wykluczyć związku między wystąpieniem krwawienia a podaniem tego leku.

Talidomid jest lekiem znanym od lat wykazującym silne działanie antyangiogenne co udowodniono stosując ten lek w terapii nowotworów o bogatym unaczynieniu: mięsaku Kaposiego, wysoko zróżnicowanym glejaku, i niektórych mięsakiach wywodzących się z wyściółki naczyń. U pacjentów z zaawansowanym rakiem pierwotnym wątroby, u których zastosowano talidomid u 5% obserwowano poprawę, a u 10–30% stabilizację choroby przez okres co najmniej 2 miesięcy. Oczywiście i u tych chorych obserwowano liczne objawy niepożądane: bezsenność, zaparcia, wysypki skórne, natomiast w przeciwieństwie do pacjentów z innymi nowotworami nie obserwowano powikłań zakrzepowozatorowych. [5]

Innym preparatem z tej grupy leków jest AZD2171 będący małym cząsteczkowym inhibitorem receptora kinaz tyrozynowych VEGFR-1, 2, 3, oraz KIT. Lek ten u pacjentów z HCC stosowano doustnie w dawce 45 mg przez 28 dni z miernym efektem terapeutycznym. Terapia obciążana była licznymi objawami ubocznymi: zmęczeniem (najbardziej dokuczliwym dla pacjenta), nadciśnieniem, anoreksją.

Hamowanie ścieżki Raf/MAPK/ERK

Pierwszym lekiem z tej grupy, który został dopuszczony do leczenia początkowo w guzie nerki, a następnie w raku pierwotnym wątroby w 2006 roku w USA oraz w 2007 roku w Europie jest Sorafenib. Lek ten, stosowany doustnie, dzia-



Tabela 2. Aktualnie prowadzone badania nad terapią HCC [5,11].

Rodzaj terapii	Środek	Faza badania	Liczba badanych	Średnie przeżycie (m-ce)	Całkowite przeżycie (m-ce)	Główny badacz
Molecular targeted-therapy (MTT)						
Raf, VEGFR, PDGFR	Sorafenib/placebo	3	602	10.7:7.9		Llovet i wsp.
Raf, VEGFR, PDGFR	Sorafenib	2	137	9.3		Abou-alfa i wsp.
EGFR, TKI	Erlotinib	2	40	10.75		Thomas i wsp.
EGFR, TKI	Erlotinib	2	38	13		Philip i wsp.
Przeciwciało VEGFR/EGFR	Bevacizumab+ Erlotinib	2	40	15.65		Thomas i wsp.
Przeciwciało EGFR	Cetuximab	2	32		22	Zhu i wsp.
HER2,	Lapatinib	2	30	6.2		Ramanathan i wsp.
	Gefitinib	2	31		6.2	O'Dwyer i wsp.
Przeciw angiogenezie	Thalidomide	2	32		6.8	Patt i wsp.
mTOR inhibitor	Rapamycin	2	11		7	Rizell i wsp.
inh NF-kB, proteosomu	Bortezomid	2	15			Hegewisch-Becker i wsp.
MTT+ chemioterapia						
	Bevacizumab + Gemcitabine + Oxaliplatine		30		9.6	Zhu i wsp.
	Bevacizumab + Capecitabin		25		10.7	Hsu i wsp.
	Thalidomide + Capecitabin		19			Jeong i wsp.

ła na poziomie komórki nowotworowej jako inhibitor wielu kinaz: kinaz tyrozynowych (VEGFR2, PDGFR, c-KIT receptorom), kinaz serynowo-treoninowych (b-raf, p-38), oraz równocześnie blokuje ścieżki sygnałowe RAF/MEK/ERK, hamuje angiogenezę guza i pobudza apoptozę w komórkach guza. Skutkuje to dla pacjenta z HCC 44% poprawą całkowitego przeżycia i zwiększeniem mediany całkowitego przeżycia o co najmniej 3 miesiące. Objawy uboczne terapii z reguły mają niewielkie nasilenie; pacjenci u których zastosowano sorafenib zgłaszali wysypkę na dłoniach i stopach, zmęczenie, biegunkę, notowano podwyższone aktywności amylazy i lipazy w surowicy krwi [5].

Sunitinib również jest inhibitorem kinazy tyrozynowej, a także kinazy FLT3, RET, c-kit. Lek już okazał się skuteczny u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. U 37,8% pacjentów obserwowano częściową poprawę lub stabilizację choroby. Wśród najczęstszych objawów niepożądanych obserwowano osłabienie, nudności, wymioty, biegunkę, ale również krwawienie z przewodu pokarmowego.

MTT w połączeniu z chemioterapią

Systemowa chemioterapia HCC i to niezależnie od stosowanego preparatu okazała się nieskuteczna co jednoznacznie wynika z metaanalizy 37 badań klinicznych dotyczących układowej i regionalnej chemioterapii HCC, której dokonał Simonetti w 1997 roku. Oporność HCC na chemioterapię może wynikać ze specyficznych zmian w komórkach guza,

np. nadmiernej ekspresji białka oporności wielolekowej multidrug resistance protein MDRI, białka p53, czy z faktu gorszego dostępu leku do wnętrza guza z cechami martwicy. Natomiast wstępne badania dowodzą, że chemioterapia połączona z terapią adjuwantową może przynieść nawet większe korzyści niż monoterapia adjuwantowa [5].

Próby wykorzystania mechanizmów apoptozy w terapii HCC

Stale prowadzone są badania nad wykorzystaniem mechanizmów apoptotycznych w terapii HCC. Ich wyniki wskazują na efektywne zahamowanie wzrostu komórek HCC za pośrednictwem erlotinibu, inhibitora receptora naskórkowego czynnika wzrostu EGF. We wszystkich wymienionych sytuacjach dochodzi do istotnego z punktu widzenia mechanizmów molekularnych wzmocnienia syntezy komórkowych induktorów apoptozy, (np.: kaspazy, enzymów apoptotycznych o właściwościach autoproteolitycznych) lub zahamowania produkcji czynników antyapoptotycznych (np.: Bcl-X_L, białko z rodziny Bcl-2, hamujących apoptozę na poziomie mitochondrium i aktywowanej kaspazy 8/10) [6,7]. Apoptoza hepatocytów w chorobach wątroby wklanych cholestazą przebiega na drodze pobudzenia układu Fas. W przypadku niskiej ekspresji receptora Fas (z powodu np.: mutacji genu lub jego braku w niektórych komórkach) apoptoza jest realizowana za pośrednictwem receptorów TRAIL/TRAIL-R2. Zaburzona (nadmierna) synteza kwasów żółciowych lub ich nieprawidłowy metabolizm (upośledzone wydalanie z hepatocytów) uwrażliwia komór-

ki wątrobowe na apoptozę za pośrednictwem receptorów Fas i/lub TRAIL. Wykorzystanie inhibitorów kaspazy 8/10 i antysensownych oligonukleotydów Bid może mieć w przyszłości kluczowe znaczenie w leczeniu skutków nadmiernego gromadzenia się toksycznych kwasów żółciowych w wątrobie i prewencji nowotworów wywodzących się z komórek dróg żółciowych lub nowotworów mieszanych (hepatocyty/komórki nabłonka dróg żółciowych) [8]. Receptory i ligandy układu TRAIL inicjują procesy apoptotyczne komórek wątroby. Komórki HCC, mimo powszechnej obecności białek TRAIL są na ten układ niewrażliwe, a nawet wydzielają mediatory hamujące wpływ TRAIL [9], uzyskując w ten sposób status nieśmiertelnych. Po wstępnych danych z badań nad zastosowaniem agonistów TRAIL ostatnio okazało się, że możliwe jest wykorzystanie w celach terapeutycznych czynników uwrażliwiających transformowane nowotworowo hepatocyty na apoptozę zależną od TRAIL. Zaproponowano terapię sko-

jarzoną TRAIL z klasycznymi chemioterapeutykami jako metodę o znacznie większym potencjale przeciwnowotworowym. Tak więc zastosowanie inhibitorów proteosomu i inhibitorów deacetylazy histonowej (HDAC) uwrażliwia komórki HCC na apoptozę zależną od TRAIL [10]. Interesujące obserwacje tych samych autorów dotyczyły zdrowych komórek wątroby, które pozostają odporne na działanie wyżej opisanych czynników. Mogłoby to sugerować, że omawiane czynniki działają wybiórczo na komórki transformowane HCC.

Podsumowanie

Nadzieję na przyszłość stwarzają wyniki badań z zastosowaniem inhibitorów czynników wzrostu, czynników wpływających na angiogenezę oraz czynników proapoptotycznych w terapii wybiórczo skierowanej na komórki pierwotnego raka wątrobowokomórkowego.

Piśmiennictwo:

1. Marrero JA, Lok AS: Newer markers for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004; 127: 113–19
2. Federle MP: Imaging strategies for Detection of HCC Pathophysiologic Basis for the Therapy of Liver Disease. Postgraduate Course 2007, AASLD, Boston, USA, 174–78
3. Llovet JM, Bruix J: Novel advancement in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol*, 2008; 48: 20–37
4. Pang R, Poon RTP: Angiogenesis and antiangiogenic therapy in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett*, 2006; 242: 151–67
5. Shen YC, Hsu Ch, Cheng AL.: Molecular targeted therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Targ Oncol*, 2007; 2: 199–210
6. Aravalli RN, Steer CJ, Cressman ENK: Molecular mechanisms of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, 2008; 48(6): 2047–63
7. Huether A, Hopfner M, Sutter AP i wsp: Signaling pathway involved in the inhibition of epidermal growth factor receptor by erlotinib in hepatocellular cancer. *World J Gastroenterol*, 2006; 12: 5160–67
8. Miyoshi H, Rust C, Roberts PJ i wsp: Hepatocyte apoptosis after bile duct ligation in the mouse involves Fas. *Gastroenterology*, 1999; 117: 669–77
9. Shiraki K, Yamanaka T, Inoue H i wsp: Expression of TNF-related apoptosis inducing ligand in human hepatocellular carcinoma. *Int J Onkol*, 2005; 26: 1273–81
10. Yamanaka T, Shiraki K, Sugimoto K i wsp: Chemotherapeutic agents augment TRAIL-induced apoptosis in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Hepatology*, 2000; 32: 482–90
11. Simon K, Pazgan-Simon M: Rak wątrobowo-komórkowy związany z zakażeniem HBV, HCV – czy nowe formy diagnostyki i leczenia zapewniają skuteczne leczenie szerszej populacji chorych?, *Family Medicine & Primary Care Review*, 2008; 10(3): 1068–73

