

©Borgis

\*Monika Pazgan-Simon<sup>1, 2</sup>, Krzysztof Simon<sup>1, 2</sup>

## Rak wątrobowokomórkowy – możliwości indywidualizacji terapii u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby

### Hepatocellular carcinoma – a new possibility to individualise therapy among patients with advanced diseases

<sup>1</sup>I Oddział Zakaźny Kliniczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu  
Kierownik Oddziału, Kliniki: prof. dr. hab. med Krzysztof Simon

<sup>2</sup>Klinika Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny,  
Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu  
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med Krzysztof Simon

#### Słowa kluczowe

rak wątrobowokomórkowy, HCC, indywidualizacja terapii, HBV, HCV

#### Słowa kluczowe

hepatocellular carcinoma, HCC, individualised therapy, HBV, HCV

#### Konflikt interesów

#### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Monika Pazgan-Simon  
I Oddział Zakaźny Kliniczny  
Wojewódzki Szpital Specjalistyczny  
im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu  
ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław  
tel. +48 (71) 395-75-05  
monika.pazgan.simon@gmail.com

#### Streszczenie

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) jest czwartym-piętym co do częstości występowania nowotworem na świecie, a liczba corocznie rejestrowanych przypadków systematycznie się zwiększa. Również w Polsce HCC należy do coraz częściej rozpoznawanych nowotworów szczególnie u osób dorosłych. Do rozwoju HCC zwykle dochodzi u pacjentów z marskością wątroby, najczęściej związaną z zakażeniem wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV). Samo rozpoznanie HCC jest niestety najczęściej stawiane w stadium średniego lub znacznego zaawansowania nowotworu. W stadiach początkowych rozwoju HCC najskuteczniejsze terapeutycznie są zabiegi chirurgiczne – resekcja i/lub transplantacja wątroby. W postaciach bardziej zaawansowanych, ale nie terminalnych, zaleca się techniki chemoembolizacji, termoembolizacji, alkoholizacji guza oraz farmakoterapie. Ostatnio pojawiła się koncepcja indywidualizacji terapii w tej grupie pacjentów. W niniejszej pracy omówiono nowe, ale już zaakceptowane możliwości terapii, jak również terapie eksperymentalne HCC.

#### Summary

Hepatocellular carcinoma is 4, 5 most often diagnosed one in the world, and from year to year number of diagnosed patients grows. In Poland HCC is more often diagnosed than earlier specially among adult patients.

HCC develops in patients who suffer from liver cirrhosis, related to hepatitis B or C infection. Diagnosis is usually done in medium stage and advanced. In first stage most effective are surgery, ablation, and liver transplantation. In more advanced stage chemoembolisation, thermoembolisation, alcoholisation, and other. At least we know see a new concept of individualised therapy among these patients.

In this paper we assume new, just accepted mode of therapy and clinical data.

Rak wątrobowokomórkowy (ang. *hepatocellular carcinoma* – HCC) jest czwartym-piętym nowotworem co do częstości występowania na świecie. Jest również drugą-trzecią przyczyną zgonów wśród chorób nowotworowych. Wzrost liczby badań przesiewowych, łatwiejsza dostępność do badań obrazujących, wzrost świadomości lekarzy co do ryzyka rozwoju HCC szczególnie u pacjentów z marskością wątroby zaowocowały wzrostem liczby rozpoznań pierwotnego nowotworu wątroby. Mimo to nadal większość rozpoznań dotyczy pacjentów z już zaawansowaną postacią choroby nowotworowej według skali barce-

lońskiej (BCLC) B i C (1, 2). Etiologia HCC jest zróżnicowana: w Azji, Ameryce Południowej, Afryce najczęściej nowotwór rozwija się na podłożu zakażenia HBV, HCV; w wysoko rozwiniętych krajach Europy i Ameryce Północnej – na tle zakażenia HCV. Jednocześnie w Azji, Europie i Stanach Zjednoczonych wzrasta istotnie zapadalność na HCC u osób nadużywających alkoholu i z następową marskością wątroby oraz z niealkoholową tłuszczyczną chorobą wątroby (3, 4).

Niezależnie od zróżnicowania etiologicznego HCC wykazuje również znaczną zmienność morfologiczną. Najłagodniejszą postacią HCC charakteryzującą się

długim przeżyciem od momentu rozpoznania jest rak włóknisto-błazkowy (ang. *HCC fibrolamellar*), często obserwowany u pacjentów zakażonych HBV. Najszybciej przebiega postać nisko zróżnicowana morfologicznie, znane postaci leczenia w tych przypadkach są nieskuteczne. Najczęściej ognisko pierwotne HCC zlokalizowane jest w wątrobie, ale zdarza się umiejscowienie zmiany w śledzionie, pęcherzu moczowym, a także w kościach np. żeber (5).

W diagnostyce HCC korzystamy z coraz szerszego panelu badań obrazujących, w tym: USG, USG Power Doppler, USG z kontrastem (CEUS), angiografii, TK (badanie z kontrastem, 4-fazowe), badania rezonansem magnetycznym – NMR (badanie z kontrastem, dynamiczne), a dla postaci mieszanych HCC/chCC lub ChCC – cholangio-NMR (6-8). Natomiast nieprzydatna w diagnostyce HCC jest technika PET (pozytonowa tomografia emisyjna). Wynika to z nieprawidłowego metabolizmu środka kontrastującego – radiofarmaceutyku w tkance guza, jakim jest 18-fluorem deoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ FDG). Wychwył 18F-FDG w komórkach HCC jest zależny od biologii guza i aktywności FDG-6 fosfatazy (niskiej w wysoko zróżnicowanym HCC). Użyteczne w diagnostyce HCC są też wybrane badania serologiczne: AFP lub lepiej jej glikoformy AFP-L3, des-gamma karboksyprotrombina oraz szereg innych mniej rozpowszechnionych (np. gp-73), niektóre badania biochemiczne: aktywność GGTP, fosfatazy alkalicznej oraz markery tkankowe wczesnych postaci HCC: HSP70 (heat shock protein 70), GPC3 (glypican-3), TERT (telomerase reverse-transcriptase), STK6 (serine/threonine kinase), PLAG12B (phospholipase A2), TERT, TOP2A, PDGFRFA oraz liczne inne (8). Najbardziej rozpowszechnione wydaje się być oznaczenie alfa-fetoproteiny i to zarówno w badaniach przesiewowych wykonywanych w grupach ryzyka co 6-12 miesięcy, jak i w monitorowaniu progresji/regresji choroby w trakcie prowadzonej terapii. Niestety podkreśla się stosunkowo ograniczoną czułość tego markera w diagnostyce HCC.

Aktualnie obowiązujące zalecenia terapeutyczne HCC ściśle wiążą się ze stopniem zaawansowania choroby. Niezmiernie przydatna w ocenie stopnia zaawansowania HCC jest skala BCLC. Pacjenci z HCC według skali BCLC 0 (stadium najmniej zaawansowane – mała zmiana pojedyncza do 2 cm) mogą być poddani zarówno resekcji, jak i alkoholizacji ogniska HCC. Obie metody są skuteczne z niewielką przewagą resekcji (9). U pacjentów w stadium zaawansowania HCC według BCLC A (zmiana pojedyncza poniżej 5 cm albo 3 zmiany, każda mniejsza niż 3 cm, bez rozsiewu nowotworu poza wątrobę) wykonywana jest resekcja guza lub przeszczepienie – procedurę dobiera się indywidualnie. Dla chorych w stopniu zaawansowania HCC BCLC B (choroba wielogniskowa) najlepszą metodą terapeutyczną wydaje się być chemoembolizacja, powtarzana czasami kilkakrotnie. W stadium BCLC C (choroba wielogniskowa, powiększone węzły chłonne, rozsiew choroby nowotworowej) jedyną zalecaną aktualnie terapią to doustna sorafe-

nibem – lekiem, który hamuje angiogenezę, pobudza apoptozę i jest inhibitorem wielu kinaz i ścieżek sygnałowych. Zasadniczo po zabiegu embolizacji nie zaleca się stosowania sorafenibu. Trzeba jednak zdawać sobie sprawę, że u pacjentów z marskością wątroby stale istnieje duże ryzyko rozwoju kolejnych ognisk nowotworowych lub one już istnieją, choć są niewykrywalne aktualnie dostępnymi metodami diagnostycznymi. Kolejna embolizacja może nie być możliwa i wtedy należy zastosować sorafenib lub inny nowej generacji lek p/nowotworowy.

Niestety do tej pory z leków doustnych zarejestrowany jest tylko jeden preparat – sorafenib, który jest bardziej skuteczny u pacjentów z HCC rozwijającym się na bazie marskiej wątroby w konsekwencji zakażenia HCV, ale u wszystkich pacjentów przedłuża przeżycie średnio do 10,7 miesiąca (w stosunku do 7,9 na placebo) (10). Postęp badań wskazuje, że HCC to choroba wieloczynnikowa, stąd współcześnie uważa się, że terapia powinna być indywidualizowana, czyli dostosowana do: ogólnego stanu pacjenta, wyników badań obrazujących, serologicznych i biochemicznych pacjenta, etiologii wyjściowej nowotworu, jego wielkości i charakteru. Stąd tak ważne stają się badania nad zrozumieniem biologii guza u indywidualnego chorego (11). Większość pacjentów chorujących na HCC cierpi również z powodu zakażeń wirusami hepatotropowymi (HBV i HCV). Jeśli chodzi o przewlekłe zakażenie HBV, od wielu lat znamy skuteczne terapie analogami nukleozydowymi, które zmniejszają ryzyko rozwoju HCC, ale go nie eliminują całkowicie (12). Stosowanie terapii p/wirusowej spowalnia postęp nowotworu. Aktualnie dostępne w Polsce są trzy terapie analogami: lamiwudyną (metoda archaiczna, choć nadal wykorzystywana i skuteczna u części pacjentów), entekawirem oraz tenofowirem. Wkrótce będzie dostępna tańsza i bezpieczniejsza forma tenofowiru – alfenamid tenofowiru. Terapia interferonem w tej grupie pacjentów – szczególnie z marskością wątroby – obecnie nie jest zalecana, choć interferon alfa niezależnie od działania przeciwwirusowego wykazuje też silne działanie przeciwnowotworowe.

Od kilku lat dostępne są również terapie o bezpośrednim działaniu p/wirusowym (ang. DAA) dla pacjentów z zakażeniem HCV. Pojawiły się również wytyczne EASL z 2015 roku dotyczące leczenia przeciwwirusowego pacjentów z HCC kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby (tab. 1). Wykazano, że nawet bez przeszczepienia wątroby skuteczne wyleczenie zakażenia HCV wydłuża czas przeżycia pacjentów z HCC (13).

Istotnym problemem pozostaje fakt współistnienia marskości wątroby u prawie wszystkich pacjentów z HCC. Wszelkie zabiegi operacyjne u tych pacjentów są trudne do przeprowadzenia i obciążone dużym ryzykiem powikłań. Stąd od kilku lat w krajach Azji (metoda w 2014 roku zaaprobowana do terapii HCC na Konferencję w Yate) podejmuje się metodę laparoskopowej chirurgii resekcji zmian w wątrobie. Skuteczność tej terapii jest wysoka i porównywalna z chirurgią klasyczną – ilość powikłań jest istotnie mniejsza,

**Tab. 1.** Terapia u pacjentów HCV/HCC nieprzekraczających 7 punktów w skali CHPT (skala Child-Turcotte-Pugh), u których planowane jest przeszczepienie wątroby. Zalecenia EASL 2015 (13)

Genotyp	Schemat	Czas terapii
GT1, GT4, GT5, GT6 RBV przeciwwskazana lub nietolerowana	LCV/SOF + RBV LDV/SOF	12 lub 24 tygodnie
GT1a	OBT/PTV/RTV + DSV + RBV	12 tygodni
GT1b	OBT/PTV/RTV + DSV + RBV	24 tygodnie
GT2	SOF + RBV	16-20 tygodni
GT4	OBT/PTV/RTV + DSV + RBV	12 tygodni
GT1 i 4	SOF + SIM+ RBV	12 tygodni
wszystkie genotypy, gdy rybawiryna jest przeciwwskazana lub nietolerowana	SOF + DCV	24 tygodnie

a długość przeżycia porównywalna do standardowej resekcji części wątroby (14).

Metoda laparoskopowej resekcji guza i otaczającej tkanki wątrobowej jest zaaprobowana do leczenia pacjentów z marskością wątroby według klasyfikacji CHP A (Child-Turkott-Pugh) i bywa wykonywana również u pacjentów z CHP B (jest jednak niezalecana, niesprawdzona w przypadku pacjentów z marskością wątroby CHP C). Technika ta jest szczególnie zalecana w przypadku umiejscowienia ogniska HCC w II, III, IV A, V i V segmencie wątroby. Metoda ta jest dobrą opcją dla pacjentów, którzy z uwagi na zaawansowanie choroby są zdyskwalifikowani od przeszczepienia czy resekcji. Przeżycie w tej grupie wynosi ponad 90 miesięcy (15).

Dla pacjentów z HCC w stopniu zaawansowania BCLC C przez wiele lat jedyną opcją terapeutyczną pozostawał sorafenib. Lek ten o szerokim działaniu, głównie jako bloker angiogenezy kluczowej w rozwoju i progresji HCC, jest skuteczny i wydłuża przeżycie pacjentów o co najmniej 4 miesiące. Niemniej jego stosowanie obciążone jest wieloma działaniami niepożądanymi pogarszającymi komfort życia pacjenta, takimi jak: biegunka (u ponad połowy leczonych), zmęczenie – 46%, utrata masy ciała – 30%, brak łaknienia – 29%, nudności – 24%, zespoły zmian skórnych – około 20%.

Aktualnie w trzeciej fazie badań klinicznych jest następcą tego leku: regorafenib, o prawie identycznej budowie cząsteczki, ale o znacznie mniejszej liczbie działań niepożądanych (nadciśnienie tętnicze – 15,2%, zespół skórny dłoń-podeszwa – 12,6%, zmęczenie – 9,1%, biegunka – 3,2%) (16). Do tej grupy leków zaliczany jest również ramucirumab – ludzkie przeciwciało monoklonalne przeciw EGFR, stosowane dożylnie. Lek ten w badaniach fazy drugiej okazał się skuteczny w leczeniu chorych z wysokimi wartościami AFP. Jak wiemy, jest to grupa pacjentów niekwalifikowana do przeszczepienia wątroby. Pacjenci z wyjściowym stężeniem AFP > 400 ng/ml żyli dłużej niż pacjenci otrzy-

mujący placebo – 7,8 vs 4,2 miesiąca. W grupie z AFP < 400 ng/ml przeżycie było gorsze niż przy stosowaniu placebo – 10,8 vs 11,8 miesiąca.

U pacjentów leczonych ramucirabem obserwuje się nieliczne działania niepożądane: nadciśnienie tętnicze – 14%, zmęczenie – 5%, biegunkę – 7%.

U pacjentów z zaawansowanym HCC oraz w przypadku inwazji guza do naczyń wrotnych w trakcie badań klinicznych są leki z grupy inhibitorów MET (receptor dla czynnika wzrostu hepatocytów) – tivantinib, capozantinib. Aż 25-87% pacjentów w stadium zaawansowanym HCC ma nadmierną ekspresję MET na komórkach guza. Ta grupa pacjentów nie kwalifikuje się do terapii chirurgicznej, podobnie do sorafenibu (szczególnie w ujęciu Programu Terapeutycznego NFZ). W badaniach klinicznych wykorzystywane są dwa preparaty. Tivantinib nie-ATP kompetywny inhibitor MET – jego stosowanie wydłuża przeżycie w tej grupie pacjentów prawie dwukrotnie: 7,6 vs 3,8 miesiąca w grupie z placebo. Pacjenci w tym badaniu byli kwalifikowani do terapii tivantinibem dopiero po ocenie histopatologicznej biopsji guza i stwierdzeniu powyżej 50% komórek guza z aktywnością MET. Lek stosowany jest doustnie, dawka ustalona do 240 mg w dwóch dawkach podzielonych. Wśród działań niepożądanych obserwowano neutropenię stopnia 2 – 21%, stopnia 3 – 6%, bradykardię – 9%. Zaś w innym badaniu fazy II: wysypki skórne – 40%, zespół dłoń-podeszwa – 35%, zmęczenie u większości pacjentów, biegunkę – 30%, nudności i brak apetytu – 25% (17). Drugi preparat, capozantinib – inhibitor MET i VEGFR – jest również stosowany doustnie w dawce 100 mg raz na dobę u pacjentów nieskutecznie leczonych sorafenibem. Średni czas przeżycia pacjentów w tym badaniu wynosił 15 miesięcy. Z uwagi na fakt oporności na typowe cytostatyki raka wątrobowokomórkowego i nie najwyższą skuteczność sorafenibu stosowanego w monoterapii pojawiają się również próby terapii łączonych, do których należą: tivantinib plus sorafenib, golvatinib (MET inhibitor) plus sorafenib oraz golvatinib plus levantinib (bloker VEGFR1-3, EGFR1-4, PDGFR-beta, RET i KIT).

Poznanie szczegółowej budowy i szlaków metabolicznych komórek guza wyłoniło jeszcze jedną potencjalną grupę leków o aktywności przeciwnowotworowej, są to inhibitory PD-1 (czyli inhibitory liganda receptora hamującego PD). Lekiem najbliższym rejestracji w tej grupie jest Nivolumab (18). Mediana przeżycia w trakcie terapii tym lekiem waha się między 15 a 16 miesięcy, w stosunku do 7,9 miesiąca w grupie z placebo. Co równie ważne, lek ten jest szczególnie skuteczny u pacjentów z zakażeniem HCV. U istotnej części pacjentów doprowadził niezależnie od działania przeciwnowotworowego do eliminacji wirusa. Działania niepożądane w trakcie terapii Nivolumabem występują w większej liczbie u pacjentów bez infekcji wirusowej i są to: zmęczenie – 32%, świąd – 14%, wysypka – 19%, biegunka – 18%, nudności – 9%, brak apetytu – 7%, obserwuje się też wzrost aktywności ALT, AST.

Zupełnie innym podejściu do leczenia i równie skutecznym jak Nivolumab wydaje się być Jx-594 Pexa-vec – lek, który zawiera wirus krowianki. Lek ten podaje się we wstrzyknięciach doguzowych. Terapia trwa 6 tygodni (3 cykle co 3 tygodnie), a po jej zakończeniu podaje się sorafenib doustnie. W badaniach klinicznych II fazy wykazano, że bardziej skuteczna jest dawka  $10^9$  komórek wirusa, po zastosowaniu której przeżycie pacjentów uległo wydłużeniu średnio do 14,1 miesiąca w porównaniu z grupą placebo. Z działań niepożądanych w trakcie terapii Jx-594 Pexa-vec obserwowano nasilone objawy rzekomo grypowe oraz spadki ciśnienia tętniczego.

## PODSUMOWANIE

U pacjentów z niezaawansowaną postacią HCC sposób postępowania terapeutycznego jest zasad-

niczo ustalony (niemniej zawsze należy uwzględnić ogólny stan chorego). U chorych z marskością wątroby w terapii HCC warto rozważyć metody laparoskopowe. Natomiast u pacjentów z chorobą zaawansowaną o rokowaniu co do przeżycia nieprzekraczającym 6-12 miesięcy i do niedawna dyskwalifikowanych z jakiegokolwiek terapii przyczynowej, coraz ważniejsze staje się określenie biologii guza, oznaczanie receptorów nowotworowych, biomarkerów, co umożliwi dobranie optymalnej indywidualizowanej terapii. W badaniach przed- i klinicznych zastosowanie chemioterapii niestandardowej, ale dostosowanej indywidualnie do pacjenta, prawie dwukrotnie przedłuża przeżycie. W ostatnim dziesięcioleciu postęp w leczeniu tej do niedawna zupełnie nieterapeutycznej postaci nowotworu jest wręcz olbrzymi.

## PIŚMIENNICTWO

1. Sangiovanni A, Colombo M: EASL Postgraduate course. Hepatocellular carcinoma – epidemiology. 2016.
2. Balogh J, Victor D, Asham EH et al.: Hepatocellular carcinoma: a review. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 41-53.
3. Adams LA, Lymp JF, Sauver J et al.: The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population based cohort study. *Gastroenterology* 2005; 129: 113-121.
4. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S et al.: Alcohol tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42: 218-224.
5. Kee KM, Wang JH, Wang CC et al.: Hepatocellular Carcinoma associated with Extra-hepatic Primary malignancy: Clinical manifestations and Survival. *Sci Rep* 2016 Jul 22; 6: 30156.
6. Müller-Peltzer K, Rübenthaler J, Reiser M, Clevert DA: Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the liver: Critical evaluation of use in clinical routine diagnostics. *Radiologe* 2017 May; 57(5): 348-355.
7. Aube C, Oberti F, Lonjon J et al.: EASL and AASLD recommendations for diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int* 2017 Mar 27. DOI: 10.1111/liv.13429.
8. Lee SH, Hayano K, Zhu AX et al.: Dynamic Contrast-Enhances MRI Kinetic parameters as prognostic Biomarkers for prediction of Survival of Patient Comparative Study. *Acad Radiol* 2015 Nov; 22(11): 1344-1360. DOI: 10.1016/j.acra.2015.05.012.
9. Llovet JM, Bru C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19(3): 329-338.
10. Llovet JM, Bruix J: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008 Oct; 48(4): 1312-1327.
11. Siddique O, Yoo ER, Perumpali RB et al.: The importance of a multidisciplinary approach to hepatocellular carcinoma. *J Multidiscip Health* 2017 Mar 20; 10: 95-100.
12. Lampertico P, Viganò M, Di Constanzo GG et al.: Randomised study comparing 48 and 96 weeks peginterferon alfa 2a therapy in genotype D HBeAg negative chronic hepatitis B. *Gut* 2013 Feb; 62(2): 290-298.
13. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol* 2015; 63: 199-236.
14. Cheung TT, Lo CHM: Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4(6): 406-410.
15. Teo JY, Kam JH, Chan Ch Y et al.: Laparoscopic liver resection for posterolateral and anterolateral lesions – a comparison experience in an Asian centre. *Hepatobiliary Surg Nutr* 2015; 4(6): 406-410.
16. Bruix J, Merle P, Granito A et al.: Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl. 2): ii140-ii141.
17. Pievsky D, Pylsopoulos N: Profile of tivantinib and its potential in the treatment of hepatocellular carcinoma: the evidence to date. *J Hepatocell Carcinoma* 2016; 3: 69-76.
18. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau TC et al.: Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab (nivo) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Interim analysis of the CheckMate-040 dose escalation study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl.): abstract 4012.

otrzymano/received: 06.04.2017  
zaakceptowano/accepted: 27.04.2017