

# Rak wątrobowokomórkowy

## – u kogo i kiedy podejrzewać, jak leczyć?

Z **prof. Maciejem Krzakowskim**, prezesem Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, na temat występowania i leczenia HCC w Polsce rozmawia Marcin Wełnicki.

**Rak wątrobowokomórkowy jest nowotworem wykrywanym najczęściej w stadium znacznego zaawansowania. I chociaż można by powiedzieć, że jest to problem dotyczący większości schorzeń onkologicznych, HCC wyróżnia się jednak na tle innych procesów nowotworowych. Co sprawia, że to tak szczególna choroba, jakich grup pacjentów dotyka i jaka jest zapadalność na ten nowotwór? Czy mamy możliwość wykonywania skutecznego skринingu i wykrycia choroby we wczesnej jej fazie?**

– Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*; HCC) wyróżnia się na tle innych nowotworów tym, że w 90% przypadków znamy jego przyczynę i jesteśmy w stanie zidentyfikować pierwotny czynnik sprawczy. Są to przewlekłe zapalenia wątroby typu B lub C i długotrwałe oraz nadmierne spożywanie alkoholu, czyli tzn. czynniki etiologiczne marskości wątroby, a także ekspozycja na aflatoksyny w diecie. Innym nowotworem o równie dobrze określonej zależności między występowaniem a czynnikami przyczynowymi jest rak płuca (związek z narażeniem na działanie składników tytoniowego dymu).

Pod względem zachorowalności oraz umieralności HCC jest na świecie – odpowiednio – szóstym oraz trzecim w kolejności złośliwym nowotworem. Rocznie notuje się około 750 tys. zachorowań i około 700 tys. zgonów. Polska jest krajem o przeciętnej zachorowalności na HCC; rocznie z powodu HCC umiera w naszym kraju około 2 tys. chorych.

Zalecenia europejskie i północnoamerykańskie wskazują na konieczność prowadzenia nadzoru chorych z grup zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC (marskość wątroby niezależnie od etiologii), który obejmuje wykonywanie badania ultrasonograficznego w odstępach 6-miesięcznych bez konieczności oznaczania stężenia  $\alpha$ -fetoproteiny (AFP). Niestety w Polsce – niezależnie od stanowiska Polskiego Towarzystwa Hepatologicznego oraz innych środowisk naukowych – nie jest realizowany program nadzoru i wczesnego wykrywania HCC u osób z marskością wątroby.



Fot. Jacek Perisa

**Leczeniem z wyboru w przypadku rozpoznania HCC jest resekcja zajętej części miąższu wątroby. Jakie metody terapii można stosować u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i jaka jest ich skuteczność?**

– Resekcja jest najważniejszą metodą leczenia chorych z pojedynczymi HCC i dobrze zachowaną czynnością wątroby (prawidłowe stężenie bilirubiny i liczba płytek powyżej 100 000/mm<sup>3</sup> lub gradient ciśnienia żył wątrobowych niższy od 10

mmHg). U chorych, którzy nie mogą być poddani resekcji, można rozważyć przeszczepienie wątroby, pod warunkiem jednak, że mamy do czynienia z pojedynczą zmianą nowotworową o średnicy poniżej 5 cm lub 1–3 mniejszymi zmianami (średnica poniżej 3 cm). Ostatnio sugeruje się, aby kwalifikacja do transplantacji była możliwa również w bardziej zaawansowanych stadiach choroby, to jest w przypadku do 7 zmian pod warunkiem jednak nieobecności naciekania drobnych naczyń.

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia radykalnego leczenia chirurgicznego można rozważyć stosowanie metod miejscowej ablacji (przede wszystkim – termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości), chemoembolizacji, radioembolizacji i leczenia farmakologicznego. Wartość wymienionych metod leczenia jest jednak zdecydowanie niższa w porównaniu do resekcji.

**Od 12 miesięcy w Polsce funkcjonuje program leczenia raka wątrobowokomórkowego, umożliwiający stosowanie u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym HCC sorafenibu. Na program czekali zarówno pacjenci, jak i lekarze. Z danych opublikowanych przez NFZ wynika jednak, że w pierwszych 6 miesiącach funkcjonowania programu na leczenie raka wątroby wykorzystano tylko 13,5% zakontraktowanych środków. Jak Pan Profesor sądzi, z czego wynika ta sytuacja? Czy oznacza to, że pacjenci, których planowano leczyć, nie weszli do programu z powodu restrykcyjnych kryteriów włączenia?**

– Istnieją przynajmniej dwie przyczyny ograniczonej rekrutacji chorych na HCC do udziału w programie terapeutycznym. Z jednej strony – kryteria programu zakładają stosowanie sorafenibu u chorych z zachowaną czynnością wątroby (klasa A według klasyfikacji Child-Pugh) i wspomniane kryterium jest zgodne z zaleceniami EASL-EORTC (European Association for the Study of the Liver-European Organization for Research and Treatment of Cancer), ale liczba chorych z dobrym stanem czynnościowym wątroby jest w Polsce niewielka. Stosowanie sorafenibu u chorych z gorszym stanem czynnościowym tego narządu stwarza zaś wysokie ryzyko występowania objawów niepożądanych, w tym również zagrażających życiu chorego. Uważam więc, że nie można mówić o nadmiernej restrykcyjności programu.

Jedynym kryterium, które może w nadmierny sposób ograniczać liczbę chorych, jest wymóg nieobecności przerzutów poza wątrobą – mój wniosek o usunięcie wymienionego kryterium pozostał dotychczas bez odpowiedzi. Podobna sytuacja (wniosek o modyfikację programu i brak odpowiedzi) dotyczy kryteriów rozpoznania HCC – w przypadku zmian o średnicy powyżej 2 cm w wątrobie marskiej dla rozpoznania HCC nie jest konieczne wykonywanie badania patomorfologicznego pobranego materiału.

Warto również zauważyć, iż w HCC prowadzone są liczne badania kliniczne i znaczna część chorych jest leczona w ramach tych programów badawczych. Fakt ten wydaje się drugą przyczyną niskiej re-

krutacji pacjentów do programu terapeutycznego z zastosowaniem sorafenibu.

**Jak w takim razie, poza wymienionymi już zastrzeżeniami, ocenia Pan sam program – jego założenia, realizację, funkcjonalność? Czy spełnił oczekiwania onkologów?**

– Program leczenia sorafenibem chorych na HCC uwzględnia trzy elementy: obecny stan wiedzy medycznej, tzn. wyniki prospektywnych badań, zapisy z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz międzynarodowe zalecenia towarzystw specjalistów zajmujących się tematyką leczenia HCC (np. EASL-EORTC). Racjonalne założenia programu zapewniają możliwość monitorowania procesów kwalifikowania chorych i realizowania leczenia oraz ograniczają nieuzasadnione stosowanie sorafenibu do chorych, którzy mogą odnieść z terapii rzeczywiste korzyści.

**Czy nie uważa Pan jednak, że onkolodzy powinni mieć większą decyzyjność przy wyborze leczenia? Wielu lekarzy i pacjentów liczy na możliwość indywidualizacji terapii, na przykład w ramach procedury chemioterapii niestandardowej...**

– Indywidualizacja postępowania jest nieodzowna. W realizacji programu zdrowotnego należałoby się liczyć z możliwościami kwalifikowania chorych, których charakterystyka nie mieści się całkowicie w opisie kryteriów. Przykładem może być – rzadko występująca – sytuacja chorych z nowotworem w przeszczepionej wcześniej wątrobie. Jednak nie jest uzasadnione postępowanie niezgodne z najważniejszymi kryteriami (np. stan czynnościowy A w skali Child-Pugh) i zbyt częste pomijanie zasad realizowania programu.

**Kryteria programu lekowego powinny umożliwiać wyselekcjonowanie takiej grupy pacjentów, która potencjalnie może odnieść największe korzyści z leczenia. Właściwe ustawienie „linii odcięcia” wymaga olbrzymiej wiedzy medycznej i doświadczenia klinicznego, stanowi też ogromną odpowiedzialność wobec chorych i ich rodzin, jak również budżetu NFZ. Jakie czynniki mogą wpłynąć na decyzję o zmianie kryteriów włączenia do programu? Czy doświadczenie wynikające z 12 miesięcy funkcjonowania programu leczenia HCC wskazuje, że takie zmiany powinny być rozważane? Skoro nie wykorzystano wszystkich środków, to czy nie warto byłoby dać szansę większej liczbie chorych?**

– Program leczenia HCC powinien zostać zmodyfikowany – w zakresie, o którym już powiedziałem, jednak zmiany na-

leży wprowadzać na podstawie naukowo potwierdzonych faktów.

**Jakie opcje terapeutyczne można zaproponować pacjentom zdyskwalifikowanym z udziału w programie?**

– Niezakwalifikowanie do programu może mieć bardzo różne powody. W wielu wypadkach zaawansowanie nowotworu jest zbyt wielkie lub choroba powoduje istotne zaburzenia czynnościowe – wówczas najlepszym postępowaniem jest leczenie objawowe. W każdym przypadku zaawansowanego HCC – przed podjęciem decyzji o zastosowaniu leczenia – należy rozważyć możliwości miejscowego leczenia (np. chemoembolizacja – mnogie zmiany bez naciekania naczyń i zmiany poza wątrobą w sytuacji czynnościowego stanu B według klasyfikacji Child-Pugh). Wymienione metody (chemoembolizacja lub metody ablacyjne) dają większe korzyści chorym.

**Czy w najbliższych latach możemy się spodziewać nowych leków do terapii w tym nowotworze?**

– Rozwój genetyki i biologii molekularnej przyczynił się do wprowadzenia wielu leków ukierunkowanych (np. leki antyangiogenne). Uważam, że jedynie kwestią czasu jest opracowanie i wdrożenie do klinicznej praktyki nowych możliwości leczenia HCC – nadzieję należy wiązać z lekami, które oddziałują na wiele szlaków przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych.

**W ostatnim czasie w opiece zdrowotnej w Polsce zachodzą ogromne zmiany. Jak Pan Profesor przewiduje, czy jest szansa, że będą prowadziły w kierunku zmniejszenia biurokracji i szans większego skupienia się na pacjencie i jego potrzebach?**

– Zmiany w opiece zdrowotnej są istotne, ale powodzenie ambitnych planów będzie – obok determinacji polityków i wysokości finansowych nakładów – uzależnione od przekazania trafnych decyzji pracownikom ochrony zdrowia. Obecnie zbyt często decyzje urzędnicze są ważniejsze od opinii lekarzy, przedstawiciele nadzoru specjalistycznego nie mają możliwości rzeczywistego wpływu na zasady kontraktowania świadczeń czy wybór świadczeniodawców. Tymczasem zasadnicze znaczenie dla dalszego funkcjonowania opieki onkologicznej ma stworzenie bardziej zintegrowanego systemu „sieci” ośrodków, których działania profilaktyczne oraz diagnostyczne i terapeutyczne byłyby koordynowane przez jednostkę nadrzędną. Takie struktury istnieją już na świecie, jak choćby Narodowy Instytut Nowotworów w Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej czy we Francji. ■