

Piotr Potemski

Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi?

Targeted therapy of hepatocellular carcinoma with sorafenib.
Finally a breakthrough or maybe just the beginning of a long way?

Adres do korespondencji:

Dr hab. med. Piotr Potemski
Klinika Chemioterapii Nowotworów Katedry
Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika
ul. Paderewskiego 4, 93-513 Łódź
Tel.: +48 (42) 689 54 31
Faks: +48 (42) 689 54 32
e-mail: piotrpo@mp.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) stanowi na świecie ponad 5% nowotworów złośliwych i jest trzecią pod względem częstości przyczyną zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Najważniejsze czynniki ryzyka zachorowania na HCC to marskość wątroby wywołana wirusem zapalenia wątroby B lub C, nadużywaniem alkoholu oraz narażenie na aflatoksyny. Rokowanie jest złe — w Europie odsetek przeżyć 5-letnich wynosi 9%. Nie udowodniono, aby systemowa chemioterapia miała wpływ na czas przeżycia chorych na nieoperacyjnego HCC. W ostatnich latach w wyniku postępów osiągniętych w poznawaniu biologii HCC wprowadzono leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem. Sorafenib jest inhibitorem multikinazowym, który hamuje aktywność receptorów błonowych (VEGFR 1-3, PDGFR- β) oraz kinaz wewnątrzkomórkowych Raf. W dwóch badaniach III fazy — SHARP i badaniu azjatyckim — jednogłośnie wykazano, że czas przeżycia u chorych leczonych sorafenibem jest dłuższy niż u osób otrzymujących placebo. Jednak w żadnym z tych badań nie potwierdzono jakiegokolwiek wpływu takiego leczenia na czas wolny od progresji objawowej definiowanej jako istotne pogorszenie jakości życia, pogorszenie stanu sprawności według skali ECOG do stopnia 4 lub zgonu. Nie zidentyfikowano także pewnych klinicznych czynników predykcyjnych, jakkolwiek wydaje się, że u chorych z rozsiewem nowotworu poza wątrobą korzyść z zastosowania sorafenibu jest znacznie mniejsza niż u chorych z nowotworem ograniczonym wyłącznie do tego narządu. Lekarz powinien przed podjęciem leczenia sorafenibem wyczerpująco omówić z chorym te zagadnienia. Leczenie sorafenibem powinno się rozważać wyłącznie u pacjentów, u których czynność wątroby według skali Child-Pugh oceniono w kategorii A oraz których stan sprawności według klasyfikacji ECOG wynosi 0 lub 1. Niezwykle istotne jest jak najszybsze znalezienie molekularnych czynników predykcyjnych tej terapii.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, sorafenib, czas przeżycia, jakość życia, czynniki predykcyjne

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) accounts for more than 5% of all cancers and it is the third cause of cancer-related deaths worldwide. The main risk factors of HCC include: cirrhosis related to infections caused by hepatitis B or C virus and to alcohol abuse, and exposure to aflatoxins. Prognosis is poor and a 5-year survival rate in Europe is 9%. Systemic chemotherapy in inoperable HCC has no proven impact on patient survival. In recent years due to advances in knowledge of the molecular biology of HCC a targeted therapy with sorafenib has been introduced. Sorafenib is a multikinase inhibitor that inhibits surface receptors (VEGFR 1-3, PDGFR- β) and intracellular Raf kinases. Two randomized phase III trials, SHARP and the Asia-Pacific

region trial consistently showed that patients treated with first-line sorafenib have longer survival in comparison with placebo. However, both failed to show any improvement in the time to symptomatic progression which was defined as a significant deterioration in quality of life, or a decrease in ECOG performance status to 4, or death. Moreover, no clear clinical predictive factors were identified. However, patients with extrahepatic spread seemed to benefit from sorafenib to far less extent in comparison with patients with disease confined to liver. A doctor should discuss with her/his patient these issues thoroughly prior to start of sorafenib therapy. Only patients with Child-Pugh class A liver function and ECOG 0–1 performance status should be considered for such treatment. The discovery of molecular predictive factors is eagerly awaited.

Key words: hepatocellular carcinoma, sorafenib, overall survival, quality of life, predictive factors

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 6: 229–236

Wstęp

W globalnych statystykach nie różnicuje się dwóch podstawowych rodzajów pierwotnych raków wątroby. Jednak ze względu na to, że rak z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych stanowi tylko 10–15% pierwotnych nowotworów wątroby, dane w nich zawarte w dużym przybliżeniu oddają sytuację epidemiologiczną raka wątrobowokomórkowego (HCC, *hepatocellular carcinoma*). W skali świata zachorowania na pierwotnego raka wątroby (około 630 tys. rocznie) stanowią 5,7% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe [1]. Ponad 80% wszystkich zachorowań odnotowuje się w krajach rozwijających się (w tym ponad 50% w Chinach). Na pierwotnego raka wątroby umiera rocznie około 600 tys. osób, co sprawia, że nowotwór ten stanowi trzecią przyczynę zgonów z powodu chorób nowotworowych na świecie.

W większości krajów europejskich pierwotny rak wątroby jest chorobą stosunkowo rzadko występującą. W Polsce w 2007 roku na pierwotnego raka wątroby (ICD10: C22) zachorowało około 1300 osób, a zmarło niemal 2 tys. [2].

Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, odsetek przeżyć 5-letnich w Europie wynosi tylko 9% [3].

Poznanymi czynnikami etiologicznymi HCC są: marskość wątroby spowodowana infekcją wirusem zapalenia wątroby typu B lub C, alkoholem oraz ekspozycja na aflatoksyny [4]. Ponad 75% wszystkich zachorowań na HCC na świecie wiąże się z infekcjami wirusami zapalenia wątroby typu B lub C [1]. W krajach rozwiniętych, na przykład w Stanach Zjednoczonych, podstawową przyczyną HCC jest alkoholowa marskość wątroby odpowiadająca za 30–45% zachorowań [5].

Konwencjonalna chemioterapia w nieoperacyjnym HCC jest mało skuteczna. Nie udowodniono wpływu takiej terapii na wydłużenie czasu przeżycia chorych. Lekiem najczęściej stosowanym była doksorubicyna pozwalająca na uzyskanie remisji u około 10% chorych [6]. Schematy wielolekowe, poza nieco większym odsetkiem odpowiedzi bezpośrednich, nie okazały się skuteczniejsze od monoterapii doksorubicyną, a ich stosowanie

wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych [6].

W 2008 roku opublikowano wyniki badania III fazy *Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Trial* (SHARP), które stały się podstawą do rozpoczęcia stosowania sorafenibu w pierwszej linii leczenia u chorych na nieoperacyjnego HCC [7]. Równoległe podobne badanie prowadzono w krajach Azji Południowo-Wschodniej i jego wyniki także już ukazały się w formie pełnej publikacji [8].

Celem niniejszej pracy jest omówienie tych dwóch badań pod kątem praktycznej klasyfikacji chorych na nieoperacyjnego HCC do terapii sorafenibem.

Heterogenność raka wątrobowokomórkowego

Dotychczas nie zidentyfikowano krytycznych zaburzeń genetycznych prowadzących do powstawania HCC lub odpowiedzialnych za wzrost nowotworu. Opisywane są mutacje oraz zmiany epigenetyczne dotyczące licznych onkogenów lub genów supresorowych, takich jak na przykład: *TP53*, β -katenina, *EGFR*, *HER2*, *HER3*, czynnik wzrostu hepatocytów (*HGF*) wraz ze swoim receptorem (*HGFR*, *MET*), inhibitor 2A cyklinozależnej kinazy oraz cyklooksygenaza 2 [9].

Za dużą molekularną heterogennością HCC przemawia także zróżnicowana etiologia tego nowotworu. Procesy molekularnej patogenezy HCC są bardzo złożone i mało poznane, ale najprawdopodobniej mają odmienny przebieg w zależności od tego, czy nowotwór powstaje w wątrobie marskiej ze współistniejącą infekcją wirusową, uszkodzonej toksycznie alkoholem czy też w prawidłowym miększu. W rakach powstających w wyniku infekcji wirusem zapalenia wątroby typu B na skutek integracji DNA wirusa z genomem gospodarza dochodzi do uszkodzeń materiału genetycznego hepatocytów. Zidentyfikowano nieprawidłowości w obrębie genu odwrotnej transkryptazy telomerazy (*TERT*), receptora β płytkopochodnego czynnika wzro-

stu (*PDGFR-β*) oraz kinazy aktywowanej mitogenami 1 (*MAPK1*). Wirus zapalenia wątroby typu C nie integruje się z genomem gospodarza, ale poprzez wywołanie odpowiedzi immunologicznej prowadzącej do niszczenia zakażonych hepatocytów sprzyja proliferacji i ułatwia powstawanie w nich przypadkowych mutacji somatycznych. Ponadto białka wirusa mogą bezpośrednio oddziaływać na szlak sygnałowy kinaz aktywowanych mitogenami (*MAPK*, *mitogen-activated protein kinase*), którego jednym z elementów jest kinaza Raf. Alkohol uwrażliwia hepatocyty na cytotoksyczne działanie czynnika martwicy nowotworów alfa (*TNFα*, *tumor necrosis factor alpha*) oraz nasila stres oksydacyjny, co wpływa na funkcje niektórych białek biorących udział w przekazywaniu sygnału (*STAT1*). Aflatoksyna B1 jest bezpośrednim mutagenem i powoduje uszkodzenia genu supresorowego *TP53* i aktywację onkogenu *HRAS* [9].

Konsekwencją różnic w mechanizmach prowadzących do powstawania nowotworu są różnice w biologii molekularnej HCC. Potwierdzono to dzięki analizie ekspresji genów za pomocą mikromacierzy cDNA, która pozwoliła na wyodrębnienie podtypów molekularnych HCC w zależności od etiologii lub rokowania [10].

Podjmuje się także próby znalezienia wspólnych genów zmienionych w każdym HCC niezależnie od etiologii, ale wyniki takich prac wskazują, że są to geny, których produkty białkowe jak na razie nie stanowią celów dla dostępnych leków ukierunkowanych molekularnie [11].

Aktywację szlaku sygnałowego obejmującego Ras i Raf ocenioną na poziomie białka stwierdza się tylko u około 10% chorych na HCC [12].

W części przypadków HCC wykazuje cechy immunohistochemiczne przypominające raka z wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych przejawiające się obecnością cytokeratyny 10 lub 19, częściej dotyczy to chorych z rozsiewem poza wątrobę i wiąże się z gorszym rokowaniem [13].

Rokowanie

Rokowanie chorych na HCC zależy nie tylko od wielkości guza czy obecności przerzutów w węzłach chłonnych lub przerzutów odległych, ale także od stopnia wydolności wątroby. Wydolność tę najczęściej ocenia się, stosując skalę pierwotnie opracowaną dla chorych na marskość wątroby (tab. 1) [14]. Wykorzystuje się także systemy łączące elementy zaawansowania i czynnościowe (m.in. skala CLIP, klasyfikacja Okudy, klasyfikacja barcelońska) [5].

Stan czynnościowy wątroby jest — przy braku molekularnych czynników predykcyjnych — jednym z zasadniczych czynników uwzględnianych podczas kwalifikowania chorych do terapii sorafenibem.

Leczenie raka wątrobowokomórkowego

Opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania u chorych na HCC w zależności od zaawansowania choroby niedawno wyczerpująco omówiono na łamach niniejszego czasopisma [15]. W tym artykule bardziej szczegółowo omówiono zastosowanie terapii ukierunkowanej molekularnie przy użyciu sorafenibu.

Tabela 1. Klasyfikacja wydolności wątroby według Child-Pugh [14]

Table 1. Child-Pugh classification of liver function

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Stężenie albumin [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Wodobrzusze	Nie ma	Niewielkie	Umiarkowane
Encefalopatia	Nie ma	Stopień I–II	Stopień III–IV
Wskaźnik INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Klasa według Child-Pugh	Łączna suma punktów		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

Sorafenib — mechanizm działania

Sorafenib jest wielokinazowym inhibitorem wpływającym na aktywność kinaz tyrozynowych receptorów błonowych oraz kinaz serynowo-treoninowych wewnątrzkomórkowych elementów szlaku sygnałowego Ras/MAPK [16]. Sorafenib między innymi hamuje czynność receptorów dla naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu 1–3 (VEGF 1–3), PDGFR- β i kinazy wewnątrzkomórkowej Raf.

Badanie SHARP

Celem tego badania III fazy była ocena wpływu sorafenibu w terapii pierwszej linii w porównaniu z placebo na czas przeżycia całkowitego (OS, *overall survival*) oraz czas przeżycia wolny od progresji objawowej (TTSP, *time to symptomatic progression*) u chorych na zaawansowanego miejscowo lub przerzutowego HCC. Czas przeżycia całkowitego zdefiniowano jako czas od kwalifikacji i włączenia do badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, a TTSP jako czas od włączenia do badania do wystąpienia:

- pogorszenia jakości życia chorego przynajmniej o 4 punkty w skali *FACT-Hepatobiliary Symptom Index 8* (FHSI-8) (tab. 2), które utrzymywało się przynajmniej przez 3 tygodnie;
- pogorszenia stanu sprawności według klasyfikacji *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) do wartości 4;
- zgonu.

Drugorzędowymi punktami końcowymi badania SHARP były: czas do wystąpienia progresji radiologicznej (TTRP, *time to radiologic progression*), ocena odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę choroby (potwierdzone odpowiedź obiektywna lub stabilizacja trwające przynajmniej przez 28 dni) oraz ocena bezpieczeństwa terapii.

Badanie prowadzono metodą podwójnie zaślepionej próby, randomizacja przebiegała w stosunku 1:1 i nie było możliwości rozpoczęcia terapii aktywnym lekiem po stwierdzeniu progresji u chorych pierwotnie kwalifikowanych do grupy przyjmującej placebo. Kryteriami włączenia były między innymi: stan sprawności 0–2 i kategoria A wydolności wątroby według klasyfikacji Child-Pugh. Badanie prowadzono w 211 ośrodkach znajdujących się w 21 krajach, przede wszystkim w Europie i Ameryce Północnej.

Wybrane cechy charakterystyki chorych włączonych do badania przedstawiono w tabeli 3.

Wykazano znamienne wpływy sorafenibu w porównaniu z placebo na wydłużenie OS, TTRP i zwiększenie odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę choroby oraz brak wpływu leczenia na TTSP (tab. 4). U chorych leczonych sorafenibem częściej niż w grupie przyjmującej placebo obserwowano działania niepożądane zależne od leczenia (80 vs. 52%). Istotnie częściej w grupie chorych otrzymujących sorafenib występowały takie działania niepożądane 3 lub 4 stopnia, jak: biegunka (8 vs. 2%; $p < 0,001$), zespół ręka–stopa (8 vs. $< 1\%$; $p < 0,001$), hipofosfatemia (11 vs. 2%; $p < 0,001$) i małopłytkowość (4 vs. $< 1\%$; $p = 0,006$).

Tabela 2. Kwestionariusz oceny jakości życia FHSI-8 [17]

Table 2. FHSI-8 — quality of life questionnaire

Pytanie	Proszę ocenić, jakie było u Pani/Pana nasilenie każdego z wymienionych objawów w ciągu ostatnich 7 dni				
	Nie było	Małe	Umiarkowane	Duże	Bardzo duże
Brak energii	0	1	2	3	4
Nudności	0	1	2	3	4
Ból	0	1	2	3	4
Utrata wagi	0	1	2	3	4
Ból pleców	0	1	2	3	4
Zmęczenie	0	1	2	3	4
Żółtaczka	0	1	2	3	4
Uczucie dyskomfortu lub ból żołądka	0	1	2	3	4

Suma punktów (0–32) stanowi miarę pogorszenia jakości życia

Tabela 3. Charakterystyka 602 chorych włączonych do badania SHARP [7]**Table 3. Characteristics of 602 patients included in SHARP study**

Cecha	Częstość (%)
Płeć	
Mężczyźni	87
Kobiety	13
Etiologia	
Zakażenie wirusem C	28
Alkohol	26
Zakażenie wirusem B	18
Inne lub nieznanne	27
Stan sprawności według ECOG	
0	54
1	38
2	8
Makroskopowe naciekanie naczyń	38
Rozsiew poza wątrobę	51
Kategoria Child-Pugh	
A	97
B	3

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

Podano także wyniki retrospektywnej analizy skuteczności leczenia w podgrupach w zależności od stanu sprawności ogólnej, rozsiewu nowotworu poza wątrobę oraz makroskopowego naciekania naczyń. Podgrupą, która nie odnosiła istotnych korzyści z podania sorafenibu, było 309 chorych z rozsiewem nowotworu poza wątrobę [współczynnik ryzyka zgonu wynosił 0,85; 95-procentowy przedział ufności (CI, *confidence interval*): 0,64–1,14].

Badanie azjatyckie

Celem tego badania było uzyskanie zgody na rejestrację sorafenibu w Azji i prowadzono je w 23 ośrodkach w Chinach, na Tajwanie i w Korei Południowej. Założenia i kryteria włączenia były podobne jak w badaniu SHARP z tą różnicą, że losowy przydział do grupy otrzymującej lek lub do grupy przyjmującej otrzymującej placebo prowadzono w stosunku 2:1. Pierwszorzędnym punktem końcowym był OS, a drugorzędowymi: TTSP, czas do progresji (TTP, *time to progression*), ocena odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę choroby, oraz ocena bezpieczeństwa terapii.

Wybrane cechy chorych włączonych do badania przedstawiono w tabeli 5, a wyniki w tabeli 6.

U chorych leczonych sorafenibem częściej niż w grupie przyjmującej placebo obserwowano działania niepożądane zależne od leczenia (82 vs. 39%).

Ze względu na niemal 3-krotnie mniejszą liczbę chorych w porównaniu z badaniem SHARP analizę

Tabela 4. Wyniki badania SHARP [7]**Table 4. SHARP study outcomes**

Parametr	Sorafenib (n = 299)	Placebo (n = 303)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	p
OS			0,69 (0,55–0,87)	< 0,001
Mediana (mies.)	10,7	7,9		
TTSP			1,08 (0,88–1,31)	0,77
Mediana (mies.)	4,1	4,9		
TTRP			0,58 (0,45–0,74)	< 0,001
Mediana (mies.)	5,5	2,8		
Odpowiedź bezpośrednia (%)			Nie dotyczy	
Całkowita remisja	0	0		Nie dotyczy
Częściowa remisja	2	1		0,05
Stabilizacja	71	67		0,17
Kontrola choroby (%)	43	32	Nie dotyczy	0,002

CI (*confidence interval*) — przedział ufności; OS (*overall survival*) — przeżycie całkowite; TTSP (*time to symptomatic progression*) — czas przeżycia wolny od progresji objawowej; TTRP (*time to radiologic progression*) — czas do progresji radiologicznej

Tabela 5. Charakterystyka 226 chorych włączonych do badania azjatyckiego [8]

Table 5. Characteristics of 226 patients included in the Asian study

Cecha	Częstość (%)
Płeć	
Mężczyźni	85
Kobiety	15
Etiologia	
Zakażenie wirusem B	73
Zakażenie wirusem C	8
Inne lub nieznanne	19
Stan sprawności według ECOG	
0	26
1	69
2	5
Makroskopowe naciekanie naczyń	35
Rozsiew poza wątrobę	69
Kategoria Child-Pugh	
A	97
B	3

ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group

podgrup należy interpretować bardzo ostrożnie. Niemniej jednak u 155 chorych z rozsiewem HCC poza wątrobę sorafenib miał tylko nieznaczny i nieznamienisty wpływ na zmniejszenie ryzyka zgonu (współczynnik ryzyka wynosił 0,82; 95% CI: 0,57–1,18).

Komentarz

Oba omawiane badania dostarczyły zbliżonych wyników. Uzyskano znamienne wydłużenie OS, TTRP i TTP oraz zwiększenie odsetka chorych, u których uzyskano kontrolę choroby. Pod tym względem sorafenib okazał się być pierwszym lekiem, dla którego w sposób niebudzący wątpliwości udowodniono istotny, choć niewielki wpływ na wydłużenie czasu życia chorych na nieoperacyjnego HCC. Niestety, zarówno w badaniu SHARP, jak w badaniu azjatyckim nie wykazano wydłużenia TTSP. Ten parametr oceny odpowiedzi na terapię jest wypadkową dwóch najistotniejszych składowych dotyczących leczenia paliatywnego: OS oraz jakości życia chorych. Ponieważ OS był dłuższy u chorych leczonych sorafenibem, z braku istotnych różnic w TTSP pomiędzy grupami wynika, że u chorych leczonych sorafenibem szybciej występowało istotne pogorszenie jakości życia mierzonej albo za pomocą kwestionariusza FHSI-8, albo ocenianej poprzez objawiającą się znacznym pogorszeniem stanu sprawności ogólnej. Należy zauważyć, że wydłużenie OS uzyskano

Tabela 6. Wyniki badania azjatyckiego [8]

Table 6. Asian study outcomes

Parametr	Sorafenib (n = 150)	Placebo (n = 76)	Współczynnik ryzyka (95% CI)	p
OS			0,68 (0,50–0,93)	0,014
Mediana (mies.)	6,5	4,2		
TTSP			0,90 (0,67–1,22)	0,50
Mediana (mies.)	3,5	3,4		
TTP			0,57 (0,42–0,79)	< 0,001
Mediana (mies.)	2,8	1,4		
Odpowiedź bezpośrednia (%)			Nie dotyczy	Nie podano
Całkowita remisja	0	0		
Częściowa remisja	2	2		
Stabilizacja	54	28		
Kontrola choroby (%)	53	12	Nie dotyczy	0,002

CI (confidence interval) — przedział ufności; OS (overall survival) — przeżycie całkowite; TTSP (time to symptomatic progression) — czas przeżycia wolny od progresji objawowej; TTP (time to progression) — czas do progresji

kosztem pogorszenia jakości życia. W tym kontekście korzystny wpływ leku na OS powinno się traktować jako istotny, ale nie jedyny element uwzględniany przy kwalifikacji chorych do terapii sorafenibem. Nie można zapomnieć o bardzo jasnym poinformowaniu chorego o spodziewanym pogorszeniu jakości życia związanym z leczeniem.

Na podstawie niewielkiej liczby włączonych do obu badań chorych, u których stan sprawności oceniono na 2 według klasyfikacji ECOG, wynika jasno, że dane dotyczące korzyści z terapii sorafenibem dotyczą właściwie tylko osób w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności ogólnej (ECOG 0–1).

Nie budzi także wątpliwości stwierdzenie, że warunkiem rozpoczęcia terapii sorafenibem jest kategoria wydolności wątroby w skali Child-Pugh oceniona jako A. Zarówno w badaniu SHARP, jak i w badaniu azjatyckim uczestniczyło tylko 3% chorych z kategorią B. Ponadto z analiz retrospektywnych wynika, że czas przeżycia chorych z kategorią B leczonych sorafenibem jest przynajmniej 2-krotnie krótszy niż chorych z kategorią A (mediana około 3 vs. 7 miesięcy), co potwierdza, że tacy pacjenci najprawdopodobniej nie odnoszą żadnych korzyści z terapii ukierunkowanej molekularnie [18].

Niestety na podstawie analiz podgrup przeprowadzonych w obu badaniach nie udało się wyodrębnić w sposób niebudzący wątpliwości chorych, którzy nie odnoszą korzyści z terapii sorafenibem. Bardzo jest jednak prawdopodobne, że u chorych z rozsiewem raka poza wątrobę nie uzyskuje się istotnego wydłużenia czasu przeżycia dzięki leczeniu ukierunkowanemu molekularnie. Być może wiąże się to z większą dynamiką nowotworu związaną z inną charakterystyką molekularną i wynikającym z niej gorszym rokowaniem.

Brak zarówno pozytywnych, jak i negatywnych molekularnych czynników predykcyjnych terapii sorafenibem sprawia, że leczenie to w całej grupie chorych nawet starannie dobranych według wyżej wymienionych kryteriów klinicznych jest stosunkowo mało skuteczne.

Różnorodność molekularna HCC sprawia, że znalezienie czynników predykcyjnych ma kluczowe znaczenie. Niedawno opublikowano dane pochodzące z doświadczeń *in vitro* wskazujące, że mierzenie aktywności szlaku sygnałowego MEK poprzez oznaczenie ufosforylowanej formy kinazy aktywowanej sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK, *extracellular signaling-regulated kinase*) ma znaczenie w przewidywaniu odpowiedzi na sorafenib [19]. Niestety od tej obserwacji wiedzy jeszcze długa i trudna droga do potwierdzenia tego w warunkach klinicznych, zwłaszcza że — jak już wspomniano — aktywacja szlaku Ras-Raf dotyczy tylko około 10% chorych na HCC [12]. Można jednak mieć nadzieję, że prowadzone obecnie badania doty-

czące poszukiwania czynników predykcyjnych terapii sorafenibem przyniosą wskazówki dotyczące grup pacjentów, którzy odniosą korzyść z jego stosowania oraz grup pacjentów, u których terapia taka nie będzie skuteczna, a jej jedyną konsekwencją będzie tylko wystąpienie objawów niepożądanych i pogorszenie jakości życia.

Uwzględniając te informacje, nie wydaje się zaskakujące, że chwilowy entuzjazm związany z opublikowaniem wyników badania SHARP często ustępuje miejsca publikowanym w piśmiennictwie komentarzom wskazującym na liczne ograniczenia tej jedynej obecnie dostępnej terapii ukierunkowanej molekularnie w HCC [20–23].

Trwają także intensywne prace nad poszukiwaniem kolejnych leków skutecznych w HCC na podstawie innych celów molekularnych [24].

Podsumowanie

Sorafenib jest pierwszym lekiem, dla którego wykazano wydłużenie czasu przeżycia chorych na zaawansowanego HCC. Terapia taka wiąże się jednak z pogorszeniem jakości życia i aspekt ten musi być z chorem dokładnie omówiony. Leczenie sorafenibem powinno się rozważać wyłącznie u osób, u których czynność wątroby ocenionej przy użyciu skali Child-Pugh zalicza się do kategorii A oraz których stan sprawności ogólnej jest bardzo dobry lub dobry (ECOG 0-1). Uwzględniając dużą heterogenność HCC, niezwykle istotne jest jak najszybsze znalezienie molekularnych czynników predykcyjnych leczenia sorafenibem.

Część informacji zawartych w niniejszym artykule przedstawiono w formie prezentacji wygłoszonej na XII Kongresie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, który odbył się w Sopotcie w dniach 10–12 września 2009 r.

Piśmiennictwo

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
2. Dostępne na: <http://85.128.14.124/krn/>.
3. Sant M., Allemani C., Santaquilani M. i wsp. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995–1999. Results and commentary. *Eur. J. Cancer* 2009; 45: 931–991.
4. Schafer D.F. i Sorrell M.F. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 1253–1257.
5. Naugler W.E., Schwartz J.M. Hepatocellular carcinoma. *Dis. Mon.* 2008; 54: 432–444.
6. Yeo W., Mok T.S., 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: 1532–1538.
7. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Eng. J. Med.* 2008; 359: 378–390.

8. Cheng A.L., Kang Y.K., Chen Z. i wsp. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomized, double-blind placebo controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 25–34.
9. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat. Rev. Cancer* 2006; 6: 674–687.
10. Hoshida Y., Villanueva A., Kobayashi M. i wsp. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 1995–2004.
11. Kurokawa Y., Honma K., Takemasa I. i wsp. Central genetic alterations common to all HCV-positive, HBV-positive and non-B, non-C hepatocellular carcinoma: a new approach to identify novel tumor markers. *Int. J. Oncol.* 2006; 28: 383–391.
12. Newell P., Toffanin S., Villanueva A. i wsp. Ras pathway activation in hepatocellular carcinoma and anti-tumoral effect of combined sorafenib and rapamycin in vivo. *J. Hepatol.* 2009; 51: 725–733.
13. Yang X.R., Xu Y., Shi G.M. i wsp. Cytokeratin 10 and cytokeratin 19: predictive markers for poor prognosis in hepatocellular carcinoma patients after curative resection. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14: 3850–3859.
14. Pugh R.N., Murray-Lyon I.M., Dawson J.L., Pietroni M.C., Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* 1973; 60: 646–649.
15. Krzakowski M., Zieniewicz K., Habior A. i wsp. Rak wątrobowokomórkowy — rozpoznanie i leczenie. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009; 5: 125–140.
16. Keating G.M., Santoro A. Sorafenib. A review of its use in advanced hepatocellular carcinoma. *Drugs* 2009; 69: 223–240.
17. Yount S., Cella D., Webster K. i wsp. Assessment of patient-reported clinical outcome in pancreatic and other hepatobiliary cancers: the FACT Hepatobiliary Symptom Index. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 24: 32–44.
18. Wörns M.A., Weinmann A., Pflingst K. i wsp. Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 489–495.
19. Zhang Z., Zhou X., Shen H., Wang D., Wang Y. Phosphorylated ERK is a potential predictor of sensitivity to sorafenib when treating hepatocellular carcinoma: evidence from an in vitro study. *BMC Med.* 2009; 7:41.
20. Witjes C.D., Verhoef C., Verheul H.M., Eskens F.A. Systemic treatment in hepatocellular carcinoma: “A small step for man...”. *Neth. J. Med.* 2009; 67: 86–90.
21. Kelley R.K., Venook A.P. Sorafenib in hepatocellular carcinoma: separating the hype from the hope. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5845–5848.
22. Daniele B., Di Maio M. Target therapy for hepatocellular carcinoma: is sorafenib for everybody? *J. Clin. Gastroenterol.* 2009; 43: 389–390.
23. Abou-Alfa GK. Commentary: Sorafenib — the end of a long journey in search of systemic therapy for hepatocellular carcinoma, or the beginning? *Oncologist* 2009; 14: 92–94.
24. Midorikawa Y., Sugiyama Y., Aburatani H. Molecular targets for liver cancer therapy: From screening of target genes to clinical trials. *Hepatol. Res.* 2009 , 1, 49-60.