

Krystyna Serkies¹, Ewa Pawłowska¹, Jacek Zieliński², Krystian Adrych³, Rafał Pęksa⁴¹Klinika Onkologii i Radioterapii, Gdański Uniwersytet Medyczny²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny³Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Gdański Uniwersytet Medyczny⁴Zakład Patomorfologii, Gdański Uniwersytet Medyczny

Długotrwała skuteczność sorafenibu u chorego na raka wątrobowokomórkowego ze współistnieniem hemochromatozy

Long-term response of hepatocellular carcinoma to sorafenib in a patient with HFE-haemochromatosis

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

Serkies K, Pawłowska E, Zieliński J, Adrych K, Pęksa R. Long-term response of hepatocellular carcinoma to sorafenib in a patient with HFE-haemochromatosis. *Oncol Clin Pract* 2016; 12: 185–189. DOI: 10.5603/OCP.2016.0011.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

Dr hab. n. med. Krystyna Serkies
Klinika Onkologii i Radioterapii
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
Tel.: +48 58 349 22 48
Faks: +48 58 349 22 15
e-mail: kserkies@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

W literaturze można znaleźć tylko jeden opis przypadku marskości wątroby u chorego z rakiem wątrobowokomórkowym (HCC, *hepatocellular carcinoma*) ze współistniejącą hemochromatozą dziedziczną, u którego przez 6 miesięcy stosowano leczenie sorafenibem. W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego, pierwotnie bez marskości wątroby, u którego przypadkowo wykryto hemochromatozę w trakcie długotrwałej terapii sorafenibem z powodu HCC. Mężczyznę w wieku 53 lat z zaawansowanym HCC, u którego w momencie rozpoznania choroby nowotworowej nie stwierdzono marskości wątroby, leczono sorafenibem w dawce 400 mg dwa razy na dobę od października 2010 r. po przezskórnej ablacji największego guzka w wątrobie. Uzyskano ujemne wyniki badań serologicznych w kierunku wirusowego zapalenia wątroby typu B i typu C. Po dwóch latach terapii inhibitorem kinaz w kolejnym badaniu obrazowym stwierdzono zmiany w wątrobie o cechach marskości odpowiadające hemochromatozie. Rozpoznanie choroby związanej ze spichrzaniem żelaza potwierdzono na podstawie badania ekspresji genów — wykazano homozygotyczność genu *HFE* w odniesieniu do mutacji C282Y. Utrzymano stabilizację choroby nowotworowej, kontynuując stosowanie sorafenibu w stałej dawce standardowej przez 6 lat. Do chwili obecnej u chorego wykonano 35 flebotomii.

Słowa kluczowe: sorafenib, rak wątrobowokomórkowy, hemochromatoza

ABSTRACT

In the literature there has been only one case report of cirrhotic patient with hepatocellular carcinoma (HCC) and with a history of hereditary haemochromatosis treated with sorafenib for six months. Herein, we describe a case of a primary non-cirrhotic patient who was incidentally diagnosed with haemochromatosis during prolonged therapy with sorafenib due to HCC. A 53-year-old primary non-cirrhotic man with advanced HCC was treated with sorafenib at 400 mg twice daily since October 2010 following percutaneous ablation treatment of the largest liver nodule. He was seronegative for hepatitis B and C virus. After two years of kinase inhibitor therapy, the liver changes with cirrhotic features suggesting hemochromatosis were discovered on repeated imaging. The diagnosis of associated iron-overload disease was confirmed by genotypic expression — he was homozygous for the *HFE* gene C282Y mutation. Maintaining cancer stabilisation by continuing sorafenib therapy at the fixed standard dose for six years, he has undergone thirty-five phlebotomies until now.

Key words: hepatocellular carcinoma, hemochromatosis, sorafenib

Wprowadzenie

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) jest jednym z najczęściej występujących nowotworów złośliwych, a zapadalność na ten nowotwór ciągle wzrasta. Jest on ponadto trzecią najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów na świecie. U większości chorych w momencie rozpoznania HCC choroba jest zaawansowana lub wieloogniskowa, co wiąże się ze złym rokowaniem. Marskość wątroby, która występuje u około 80–90% chorych z HCC, jest najważniejszym czynnikiem ryzyka, niezależnie od jej etiologii, i może być spowodowana przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby, chorobą alkoholową, chorobą autoimmunologiczną, ekspozycją na hepatotoksyny oraz chorobami metabolicznymi, w tym hemochromatozą i niedoborem alfa-1 antytrypsyny, a także niealkoholowym stłuszczeniem wątroby związanym z otyłością, opornością na insulinę i cukrzycą typu 2 [1]. Czynnikiem ryzyka HCC są również niektóre czynniki środowiskowe i zaburzenia molekularne [1–3]. Współistnienie wielu przyczyn uszkodzenia wątroby zwiększa ryzyko rozwoju nowotworu.

Zaburzenia homeostazy żelaza to jeden z mechanizmów prowadzących poprzez przewlekłe uszkodzenie wątroby do rozwoju HCC [1, 2]. Opisano znaczne nagromadzenie żelaza w marskiej wątrobie osób niechorujących na hemochromatozę, u których marskość wątroby spowodowana była różnymi przyczynami [4]. Hemochromatoza dziedziczna jest chorobą autosomalną recesywną prowadzącą do postępującego gromadzenia żelaza, w której występują nieswoiste objawy, takie jak marskość wątroby, cukrzyca, kardiomiopatia i endokrynopatia, i która zwykle rozpoczyna się w wieku dorosłym. Choroba występuje stosunkowo często w populacji kaukaskiej. Hemochromatoza wiąże się ze zwiększonym ryzykiem HCC. Nowotwór ten jest najczęściej rozpoznawany u osób z marskością wątroby. Uwarunkowania genetyczne hemochromatozy są złożone i podlegają silnym wpływom czynników środowiskowych [5]. W większości przypadków stwierdzano mutacje w genach związanych z homeostazą żelaza. Istnieją trzy główne warianty genu *high Fe (HFE)* związane z chorobą: C282Y, H63D i S65C. Penetracja kliniczna tych mutacji jest bardzo zróżnicowana. Homozygotyczność polimorfizmu C282Y w genie *HFE* jest wykrywana w ponad 80% fenotypach hemochromatozy i występuje u 0,3–0,6% osób o rodowodzie europejskim [5]. Penetracja kliniczna nadmiernego gromadzenia żelaza u wielu homozygot C282Y jest umiarkowana [6]. Mutacja HFE 282Tyr prawie całkowicie uniemożliwia tworzenie kompleksów zmutowanego białka HFE z receptorem transferyny (TFR, *transferrine receptor*), powodując silne wiązanie transferyny (TR) do TFR, co z kolei skutkuje zwiększonym wychwytem komórkowym żelaza [7]. Kolejna mutacja wykrywana

w genie *HFE*, H63D, występuje u około 4% chorych z hemochromatozą dziedziczną, jednak jej znaczenie w nadmiernym gromadzeniu żelaza nadal jest przedmiotem dyskusji [7]. Rzadkie przypadki uwarunkowanego genetycznie spichrzania żelaza niezwiązane z mutacjami genu *HFE* obejmują defekty genu *TFR2* (który koduje drugi TFR) oraz genów *HAMP* i *HJV*, które kodują odpowiednio hepcydynę i hemouwelinę. Mutacje te powodują hemochromatozę młodzieńczą. Zalicza się do nich również chorobę ferroportynową (szczególna postać patologicznego spichrzania żelaza dziedziczona w sposób dominujący spowodowana mutacją JK genu *SLC40A1*) oraz dziedziczne mutacje genu ceruloplazminy (aceruloplazminemia) prowadzące do zaburzeń uwalniania żelaza z komórek [8, 9]. Poza czynnikami dziedzicznymi i środowiskowymi również inne czynniki genetyczne mogą wpływać na absorpcję lub gromadzenie żelaza. Na przykład opisano ostatnio mutację D519C genu *GNPAT* jako czynnik silnie związany ze znacznym wzrostem spichrzania żelaza u homozygot C282Y [6].

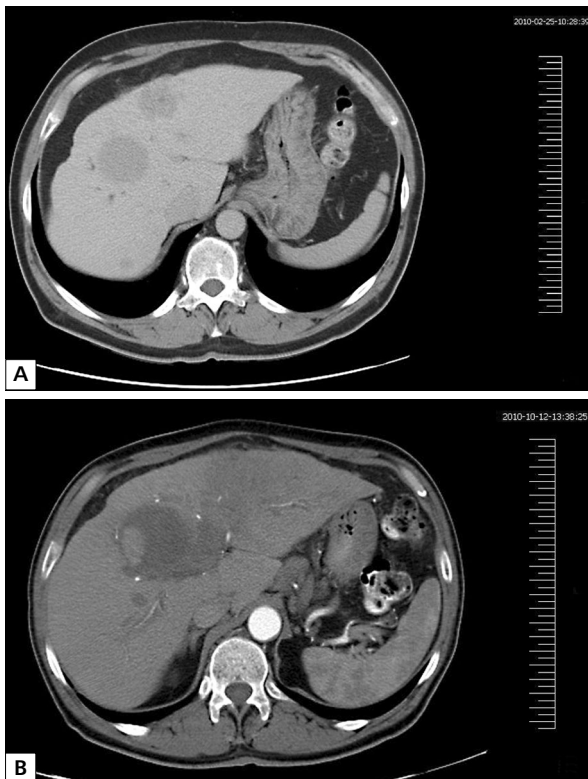
Wykazano 19-krotne zwiększenie ryzyka HCC u homozygot C282Y z marskością wątroby spowodowaną przewlekłym zapaleniem wątroby lub chorobą alkoholową wątroby [10]. W tym badaniu inne konfiguracje alleli genu *HFE* (złożona heterozygotyczność C282Y/H63D, homozygotyczność H63D) nie wiązały się ze zwiększonym ryzykiem HCC.

Sorafenib, doustny inhibitor wielokinazowy wykazujący aktywność w stosunku do receptorów Raf-1, B-Raf, VEGFR-2, PDGFR i c-Kit, ma silne działanie antyangiogenne i proapoptyczne, dzięki czemu cechuje się dużą skutecznością przeciwnowotworową, również w odniesieniu do HCC. Został uznany za standardowy lek stosowany w leczeniu chorych na zaawansowanego HCC na podstawie danych z dwóch badań z randomizacją i grupą kontrolną przyjmującą placebo — SHARP (*Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*) i Asia-Pacific [11, 12]. W badaniach tych mediana czasu do progresji i czas przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio 5,5 i 2,8 miesiąca oraz 10,7 i 6,5 miesiąca.

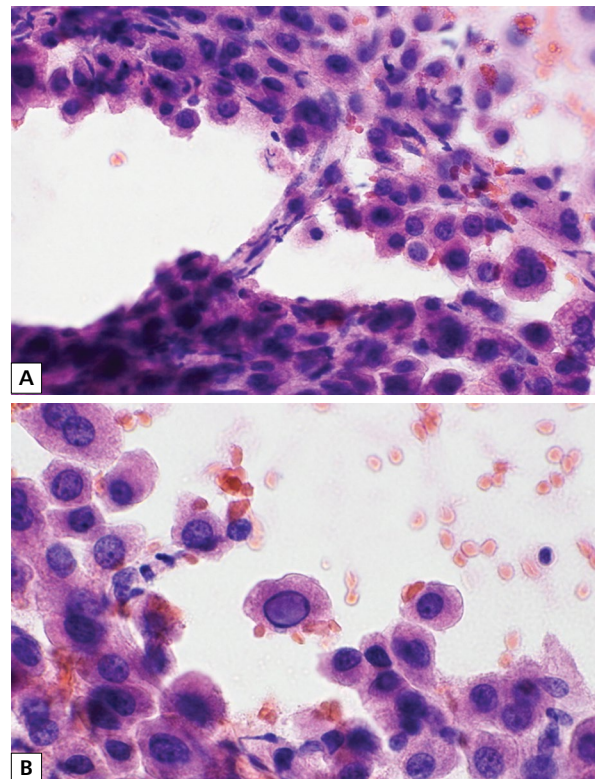
W niniejszej pracy przedstawiono przypadek chorego bez marskości wątroby, u którego przypadkowo wykryto hemochromatozę dziedziczną w trakcie długotrwałej terapii sorafenibem z powodu zaawansowanego HCC.

Opis przypadku

Mężczyzna w wieku 53 lat, bez marskości wątroby (stopień A wg skali Childa-Pugha) z rozpoznaniem HCC, u którego w październiku 2010 roku rozpoczęto leczenie sorafenibem w dawce 400 mg, doustnie, dwa razy na dobę. Wcześniej, w okresie od lipca do września 2010 r. u chorego wykonano trzy przezskórne wstrzyknięcia etanolu (*PEI, percutaneous ethanol injection*) do najwięk-



Rycina 1. Tomografia komputerowa wątroby: A. Przed leczeniem (luty 2010 r.); B. Po rozpoczęciu leczenia sorafenibem (największy guzek w segmencie 8/5 wątroby po wstrzyknięciach alkoholu) (październik 2010 r.)



Rycina 2. Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*): A. Aspirat bogatokomórkowy; między skupiskami zmienionych nowotworowo hepatocytów widoczne komórki śródbłonka, H&E 20×; B. Skupisko komórek z widoczną pojedynczą komórką, której wewnątrz wypełnia duża wakuola, H&E 40×

szego guzka w wątrobie. Raka wątrobowokomórkowego wykryto przypadkowo w lutym 2010 r. na podstawie badań ultrasonograficznego (USG) i tomografii komputerowej (TK) przeprowadzonych w ramach procesu diagnostycznego w związku z objawami występującymi u chorego — łysieniem i zmęczeniem (ryc. 1A). Rozpoznanie potwierdził wynik biopsji wątroby (ryc. 2A i 2B). W tym czasie nie stwierdzono cech marskości wątroby. Chory twierdził, że nie nadużywał alkoholu ani nie przeżył zakażenia wątroby. Miał nadciśnienie, które było dobrze kontrolowane. Ojciec chorego zmarł z powodu raka żołądka, a u brata bliźniaka rozpoznano raka jelita grubego. Stan sprawności według *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) wynosił 1. W badaniu przedmiotowym stwierdzono hepatomegalię i niewielką hiperpigmentację skóry. Parametry czynności wątroby były łagodnie podwyższone [stężenia aminotransferaz alaninowej (ALT) i asparaginowej (AST), 1. stopień toksyczności wg *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* — NCI CTC), a stężenie alfa-fetoproteiny (AFP) było prawidłowe (2,3 ng/ml). W obrazach TK widoczne były trzy zmiany wewnątrzwątrobowe umiejscowione w obu płatach, o wymiarach 46 × 41 mm

(segment 4), 49 × 49 mm (segment 8/5) i 8 mm (segment 7) (ryc. 1B) oraz powiększone węzły chłonne we wnęce wątroby i wzdłuż pnia trzewnego, wielkości do 23 mm.

Uzyskano stabilizację choroby, co potwierdzano początkowo co 3–4 miesiące, a następnie co 6 miesięcy w badaniu TK jamy brzusznej. W listopadzie 2012 roku w obrazach TK stwierdzono nowy objaw w postaci stłuszczenia wątroby. W badaniu metodą rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) wykonanym w lutym 2013 roku stwierdzono istotne osłabienie sygnału w obrębie wątroby, odpowiadające hemochromatozie, a także cechy stłuszczenia wątroby oraz złogi żelaza w trzustce. Stężenie ferrytyny w surowicy wynosiło 3095 ng/ml, a stężenie żelaza w surowicy było nieznacznie podwyższone. Podłoże genetyczne choroby spichrzeniowej potwierdzono za pomocą łańcuchowej reakcji polimerazy w czasie rzeczywistym (PCR-RT, *real-time polymerase chain reaction*) — stwierdzono homozygotyczność genu *HFE* w odniesieniu do mutacji C282Y. Badanie w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C dało wynik ujemny, a miano przeciwciał anti-HBs w surowicy było prawidłowe.

Oznaczone w tym czasie stężenie AFP w surowicy wynosiło 3,37 ng/ml. Kontynuowano terapię sorafenibem w standardowej dawce oraz wykonano do chwili obecnej 35 flebotomii. Zalecono choremu modyfikację diety. Uzyskano stężenie ferrytyny mieszczące się w zakresie terapeutycznym 50–100 $\mu\text{g/l}$. Ostatnie badanie MRI dokumentujące stabilizację choroby HCC wykonano w grudniu 2016 roku.

W listopadzie 2014 roku u chorego z powodu zawału serca z powodzeniem wykonano angioplastykę balonową drugiej gałęzi brzeżnej i wszczepiono stent uwalniający lek do gałęzi przedniej zstępującej. Chory przyjmuje kwas acetylosalicylowy, kłopidogrel, chlorowodorek lerkaniidypiny, karwedilol, nebiwolol i indapamid.

Jedynym działaniem niepożądanym, jakie wystąpiło podczas terapii sorafenibem, była erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (HFSR, *hand-foot skin reaction*) (początkowo 2. stopnia, następnie 1. stopnia). Chory pozostaje w dobrej kondycji, a jego stan sprawności według ECOG wynosi 1. Parametry czynności wątroby nadal są nieco podwyższone (stężenia ALT i AST, 1. stopień toksyczności wg NCI CTC), natomiast stężenia glukozy i AFP są prawidłowe.

Dyskusja

U przedstawionego w niniejszej pracy pacjenta HCC rozwinął się przy nieobecności marskości wątroby, co zdarza się rzadko również u osób z hemochromatozą. Metaanaliza obejmująca dziewięć badań (1102 przypadków HCC i 3766 osób kontrolnych), głównie z krajów europejskich, dostarczyła dowodów, że polimorfizm C282Y w genie *HFE* powoduje zwiększenie predyspozycji genetycznej do rozwoju HCC, jednak nie zwiększa ryzyka marskości wątroby [7]. Nie znaleziono natomiast związków mutacji H63D z rozwojem HCC. W przeprowadzonym ostatnio przeglądzie systematycznym z metaanalizą 5758 przypadków i 14 741 osób z grup kontrolnych potwierdzono wpływ mutacji C282Y w genie *HFE*, ale także złożonej heterozygotyczności C282Y/H63D, na zwiększone ryzyko HCC, ale nie wykazano związku tych mutacji z rozwojem marskości wątroby [13]. Ponadto stwierdzono, że polimorfizm H63D zwiększa ryzyko rozwoju HCC bez marskości wątroby w populacji afrykańskiej.

Wpływ żelaza na rozwój HCC ma złożony charakter [14]. Żelazo może działać jako modulator w wielu przewlekłych chorobach wątroby i może przyspieszać rozwój uszkodzenia wątroby, zwłóknienia, marskości i, ostatecznie, HCC. Pollicino i wsp. [15] opisali przypadek 43-letniego mężczyzny z hemochromatozą *HFE*, z ujemnym wynikiem badania serologicznego w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i typu C, u którego rozwinął się HCC przy braku istotnego

uszkodzenia wątroby. Na podstawie badań molekularnych, wykonanych na próbkach tkanek guza i mięszu wątroby bez zmian nowotworowych pobranych w czasie ortotopowej transplantacji wątroby z powodu nawrotu HCC, stwierdzono utajone zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B. Autorzy sugerowali, że połączenie hemochromatozy i utajonego zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B mogło uruchomić sekwencję zdarzeń komórkowych, które doprowadziły do rozwoju HCC, nawet przy braku marskości.

Pojawienie się HCC w wątrobie niewykazującej cech marskości w uwarunkowanej genetycznie hemochromatozie zostało już przedstawione w opisach przypadków [2, 16]. Współwystępowanie HCC i hemochromatozy u chorego przyjmującego sorafenib obserwuje się rzadko w warunkach codziennej praktyki i dane kliniczne na ten temat są znikome. So i wsp. [17] opisali pacjenta chorującego od 25 lat na hemochromatozę dziedziczną z marskością wątroby i nieresekcyjnym przerzutowym HCC, u którego uzyskano szybką odpowiedź kliniczną w trakcie 6-miesięcznej terapii sorafenibem, a ten efekt utrzymał się przez 6 miesięcy po zaprzestaniu terapii. Stężenie AFP w surowicy wynosiło 13,599 ng/ml. Chory dobrze tolerował leczenie; jedynym działaniem niepożądanym była biegunka 1. stopnia, którą udało się opanować bez redukcji dawki. Nasz pacjent jest drugim opisanym przypadkiem leczonym sorafenibem z powodu HCC ze współistniejącą hemochromatozą.

Pojawia się pytanie: czy należy przeprowadzać badanie w kierunku hemochromatozy podczas wstępnej oceny chorych na HCC? Rutynowe badania przesiewowe w kierunku hemochromatozy nie są zalecane [18]. Jednocześnie w przypadku niezastosowania w porę odpowiedniego leczenia u większości chorych z hemochromatozą w wyniku gromadzenia w wątrobie żelaza rozwinię się zwłóknienie wątroby i marskość. Dlatego u chorych z hemochromatozą zaleca się wykonywanie kontrolnych badań USG co 3–6 miesięcy [19–21]. W tym przypadku ocena stężenia ferrytyny w surowicy i wczesne rozpoznanie hemochromatozy pozwoliłoby na wcześniejsze rozpoczęcie leczenia, co w efekcie umożliwiłoby ograniczenie ryzyka uszkodzenia wątroby i innych narządów. Oznaczenie stężenia ferrytyny w surowicy, jak w przypadku opisywanego chorego, jest najbardziej użytecznym parametrem w diagnozowaniu i monitorowaniu chorób powodujących spichrzanie żelaza. Istnieje jednak kilka innych stanów klinicznych związanych z wysokim stężeniem ferrytyny, w tym stan zapalny, martwica komórek, nowotwory i spożywanie alkoholu [5]. Spośród innych oznaczanych w surowicy parametrów związanych z homeostazą żelaza, takich jak niska (lub prawidłowa) całkowita zdolność wiązania żelaza (TIBC, *total iron-binding capacity*) lub alternatywne dla TIBC badanie utajonej zdolności wiązania żelaza (UTIBC, *unsaturated iron binding capacity*) oraz wy-

sokie stężenie żelaza w surowicy, podstawowymi nieprawidłowościami stwierdzanymi w hemochromatozie są zwiększony wskaźnik wysycenia transferyny (TSI, *transferrin saturation index*) wraz z hiperferrytynemią [5]. Warto zauważyć, że u przedstawionego pacjenta stężenie AFP w surowicy utrzymuje się w zakresie wartości prawidłowych.

Resekcja lub przeszczepienie wątroby oraz leczenie ablastyczne, w tym otwarta i przezskórna ablastacja prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) oraz PEI, są zgodnie z wytycznymi leczeniem pierwszego wyboru w HCC [19, 22]. Ablację zaleca się w przypadku nieresekcyjnego HCC we wczesnym stadium. Preferowaną metodą leczenia miejscowego w tej grupie chorych jest RFA lub mniej popularna w praktyce klinicznej PEI, którą zastosowano w przypadku opisanego tutaj pacjenta z zaawansowanym HCC. U chorych ze średnio zaawansowanym i zaawansowanym HCC stosuje się różne metody przektętniczej chemioembolizacji (TACE, *transarterial chemoembolization*), takie jak wybiórcza TACE, mikrokapsułki uwalniające lek bądź leczenie ogólnoustrojowe. Niedawno wprowadzono metodę przektętniczej radioembolizacji z zastosowaniem mikrokapsułek Yttrium-90. Ponadto ostatnio łączy się TACE z RFA lub terapią sorafenibem [19, 23]. Rola radioterapii w HCC wymaga dalszych badań [24].

Zazwyczaj stosowanie sorafenibu w leczeniu HCC pozwala uzyskać stabilizację choroby, jak to miało miejsce przypadku naszego pacjenta. Oprócz wspomnianego wyżej chorego opisanego przez So i wsp. dostępne są również doniesienia innych autorów o przypadkach uzyskania odpowiedzi całkowitej HCC po leczeniu sorafenibem [25]. Dalszy postęp w identyfikacji biomarkerów pozwalających prognozować rokowanie w HCC oraz odpowiedź na leczenie sorafenibem lub na inną terapię tego nowotworu może ułatwić dobór bardziej zindywidualizowanego leczenia w tej grupie chorych [26, 27].

Działania toksyczne sorafenibu są zwykle łagodne i poddają się leczeniu. Do najczęstszych działań niepożądanych należą biegunka, zmęczenie, utrata masy ciała i HFSR. Jednak poważne działania toksyczne, głównie biegunka i HFSR, były powodem przerwania terapii w przypadku 11% chorych włączonych do badań klinicznych [11, 12]. W przedstawionym przypadku HCC ze współistniejącą hemochromatozą i cechami aktywnej choroby wątroby nie zaobserwowano pogorszenia czynności wątroby i możliwe było stosowanie pełnej standardowej dawki sorafenibu przez 6 lat.

Podsumowując, rzadko obserwuje się HCC ze współistniejącą hemochromatozą u chorego bez marskości wątroby. Sorafenib jest skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem w długotrwałym leczeniu chorych z HCC ze współistniejącą hemochromatozą. Tę chorobę związaną z nadmiernym gromadzeniem żelaza należy mieć na względzie u chorych, u których rozwinął się HCC.

Piśmiennictwo

- Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: Role of environmental and genetic factors. *World J. Gastroenterol.* 2014; 20: 12945–12955. doi: 10.3748/wjg.v20.i36.12945.
- Greene C.M., Varley R.B., Lawless M.W. MicroRNAs and liver cancer associated with iron overload: therapeutic targets unraveled. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 5212–5226. doi: 10.3748/wjg.v19.i32.5212.
- Zheng N., Wei W., Wang Z. Emerging roles of FGF signaling in hepatocellular carcinoma. *Trans. I Cancer Res.* 2016; 5: 1–6. doi: 10.3978/j.issn.2218-676X.2016.01.05.
- Geramizadeh B., Ghazanfari Y., Nikeghbalian S., Malekhosseini S.-A. A single center study comparing the stainable iron depositions in 1000 explanted cirrhotic livers of different causes. *Hepat. Mon.* 2015; 15: e33710 doi: 10.5812/hepatmon.33710.
- Zoller H., Henninger B. Pathogenesis, diagnosis and treatment of hemochromatosis. *Dig. Dis.* 2016; 34: 364–373.
- Barton J.C., Chen W., Emond M.J. i wsp. *GNPAT* p.D519G is independently associated with markedly increased iron stores in *HFE* p.C282Y homozygotes. *Blood Cells Mol. Dis.* 2017; 63: 15–20.
- Jin F., Qu L.-S., Shen X.-Z. Association between C282Y and H63D mutations of the *HFE* gene with hepatocellular carcinoma in European populations: a meta-analysis. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2010; 29: 18.
- Kono S. Aceruloplasminemia. *Curr. Drug Targets* 2012; 13: 1190–1199.
- Musci G., Polticelli F., Bonaccorsi di Patti M.C. Ceruloplasmin-ferroportin system of iron traffic in vertebrates. *World J. Biol. Chem.* 2014; 5: 204–215.
- Cauza E., Peck-Radosavljevic M., Ulrich-Pur H. i wsp. Mutations of the *HFE* gene in patients with hepatocellular carcinoma. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 442–447.
- 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. doi: 10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. SHARP investigators study group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 378–390. doi: 10.1056/NEJMoa0708857.
- Ye Q., Qian B.-X., Yin W.-L., Wang F.-M., Han T. Association between the *HFE* C282Y, H63D polymorphisms and the risk of non-alcoholic fatty liver disease, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: an updated systematic review and meta-analysis of 5,758 cases and 14,741 controls. *PLoS One* 2016; 11: e0163423.
- Tirnitz-Parker J.E., Gianfield A., Olynyk J.K., Ramm G.A. Iron and hepatic carcinogenesis. *Crit. Rev. Oncol.* 2013; 18: 391–407.
- Pollicino T., Vegetti A., Saitta C. i wsp. Hepatitis B virus DNA integration in tumour tissue of a non-cirrhotic *HFE*-haemochromatosis patient with hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2013; 58: 190–193. doi: 10.1016/j.jhep.2012.09.005.
- Britto M.R., Thomas L.A., Balaratnam N., Griffiths A.P., Duane P.D. Hepatocellular carcinoma arising in non-cirrhotic liver in genetic haemochromatosis. *Scand. J. Gastroenterol.* 2000; 35: 889–893.
- So B.J., Bekaii-Saab T., Blooston M.A., Patel T. Complete clinical response of metastatic hepatocellular carcinoma to sorafenib in a patient with hemochromatosis: A case report. *J. Hematol. Oncol.* 2008; 1: 18–20. doi: 10.1186/1756-8722-1-18.
- Crownover B.K., Covey C.J. Hereditary hemochromatosis. *Am. Fam. Physician* 2013; 87: 183–190.
- EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* 2012; 56: 908–943.
- van Meer S., de Man R.A., Siersema P.D., van Erpecum K.J. Surveillance for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: evidence and controversies. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 6744–6756.
- Vanclooster A., Wollersheim H., Vanhaecht K. i wsp. and on behalf of the Haemochromatosis working group. Key-interventions derived from three evidence based guidelines for management and follow-up of patients with *HFE* haemochromatosis. *BMC Health Serv. Res.* 2016; 16: 573.
- Villanueva A., Scientist R., Newell P. i wsp. Inherited hepatocellular carcinoma. *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2010; 24: 725–734.
- Wang G., Liu Y., Zhou S. i wsp. Sorafenib combined with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis and systematic review. *Hepatol. Int.* 2016; 10: 501–510.
- Park H.C., Yu J.I., Cheng J.C. i wsp. Consensus for radiotherapy in hepatocellular carcinoma from the 5th Asia-Pacific Primary Liver Cancer Expert Meeting (APPLE 2014): current practice and future clinical trials. *Liver Cancer* 2016; 5: 162–174.
- Katafuchi E., Takami Y., Wada Y. i wsp. Long-term maintenance of complete response after sorafenib treatment for multiple lung metastases from hepatocellular carcinoma. *Case Rep. Gastroenterol.* 2015; 9: 285–290. doi: 10.1159/000438746.
- Lee Y.S., Kim B.H., Kim B.C. i wsp. *SLC15A2* genomic variation is associated with the extraordinary response of sorafenib treatment: whole-genome analysis in patients with hepatocellular carcinoma. *Oncotarget* 2015; 6: 16449–16460. doi: 10.18632/oncotarget.3758.
- Shin J.W., Chung Y.-H. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J. Gastroenterol.* 2013; 19: 6144–6155. doi: 10.3748/wjg.v19.i37.6144.