



Krzysztof Krzemieniecki

Zakład Chemioterapii Szpitala Uniwersyteckiego Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Leczenie antyangiogenne chorych na raka wątrobowokomórkowego

Antiangiogenic treatment in patients with hepatocellular carcinoma

Adres do korespondencji:

dr med. Krzysztof Krzemieniecki
Zakład Chemioterapii Szpitala
Uniwersyteckiego Collegium Medicum
Uniwersytetu Jagiellońskiego
ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
Tel./faks: +48 (12) 424 89 10
e-mail: krzemieniecki@plusnet.pl

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) rozpoznaje się zazwyczaj w zaawansowanym stadium lub towarzyszy mu zły stan kliniczny chorych, co powoduje, że skuteczne leczenie chirurgiczne jest udziałem niewielkiej grupy chorych. Obserwuje się także duży odsetek nawrotów po leczeniu operacyjnym. Konieczne jest więc wprowadzanie skutecznych form terapii systemowej w tej grupie chorych. Leki antyangiogenne stanowią pierwszą klasę leków, które okazały się skuteczne w zaawansowanym lub nawrotowym HCC. Trwają badania nad ich zastosowaniem w terapii uzupełniającej niezaawansowanego HCC po leczeniu operacyjnym. Poszukuje się kombinacje leków antyangiogennych z innymi lekami terapii ukierunkowanej molekularnie.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, angiogeneza, terapia ukierunkowana molekularnie

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) is usually diagnosed in advanced stage and numerous of patients present poor clinical condition which is a reason for small fraction of patients treated with surgery. Among operated patients, high percentage presents inoperable recurrence of the cancer. Introduction of effective systemic treatment is necessary in this group of patients. Antiangiogenetic agents are the first active class of medications used in advanced HCC. These drugs are recently tested in adjuvant setting after successful surgery in less advanced cases of HCC. Combinations of antiangiogenetic agents and other drugs of molecular targeted therapies are searched.

Key words: hepatocellular carcinoma, angiogenesis, molecular targeted therapy

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, supl. A: A44–A47

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2009, tom 5, supl. A, A44–A47
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) staje się stopniowo coraz bardziej zauważalnym problemem klinicznym. Nowocześniejsze i coraz bardziej skuteczne leczenie chorych z przewlekłym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby, a także efektywna opieka nad chorymi z marskością wątroby powodują wydłużenie czasu życia w tej grupie chorych, co prowadzi do wydłużenia czasu, w którym może powstać pierwotny rak wątroby. Uwzględniając fakt, że aktualnie szacuje się liczbę nosicieli wirusa zapalenia wątro-

by typu C na ponad 130 milionów ludzi na świecie, z których prawie u 25% rozwinie się rak wątrobowokomórkowy, należy spodziewać się dynamicznego wzrostu zachorowań [1]. Obecnie globalną liczbę zachorowań na HCC w skali roku szacuje się na około 600 000 nowych przypadków, z czego w Europie notuje się 32 000 zachorowań, a w Polsce — 1600 [2].

Naturalny przebieg choroby jest początkowo indolentny i bezobjawowy oraz ma bardzo indywidualny przebieg czasowy. Kryteria doboru leczenia zależą od obecności lub braku marskości, liczby i rozmiarów zmian nowotworowych oraz stopnia uszkodzenia wątroby.

Chorzy nieleczeni przeżywają około 6 miesięcy. W grupie chorych poddanych terapii mniej niż 20% przeżywa 5 lat. Istnieje potrzeba wprowadzenia nowych, skuteczniejszych metod do leczenia HCC. Wiele nadziei wiąże się z terapią antyangiogenną ze względu na fakt, że angiogeneza odgrywa istotną rolę w hepatokarcynogenezie.

Dotychczasowe metody leczenia raka wątrobowokomórkowego przed wprowadzeniem terapii antyangiogennej

Pierwotne zaawansowanie raka wątrobowokomórkowego lub stan kliniczny chorych zazwyczaj ograniczają możliwości terapeutyczne. W wybranych grupach chorych z wczesnym HCC po tak zwanym radykalnym leczeniu chirurgicznym, które zazwyczaj nie jest radykalne pod względem onkologicznym, można uzyskać 40–70% 5-letnich przeżyć. Odsetek ten uzależniony jest od rozległości zmian, zastosowanej metody operacyjnej oraz doświadczenia operującego ośrodka [3].

W przypadku HCC rozwijającego się w obrębie niezmiennego mięszu wątroby możliwa jest resekcja wątroby, a w niektórych przypadkach ortotopowy przeszczep wątroby (OLT, *orthotopic liver transplantation*), co daje najwyższe odsetki przeżyć w grupie operowanych chorych. W przypadku małych zmian w terenie zmienionej marsko wątroby, u chorych spełniających tak zwane kryteria mediolańskie, leczeniem z wyboru jest postępowanie przeszczepowe (OLT) [4]. W przypadku braku dawcy lub przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się różne metody przeszczepowego leczenia śródmięszkowego pod kontrolą USG (alkoholizacja przeszczepowa, termoablacja, ablacja mikrofalowa oraz laserowa). Metody te mają charakter paliatywny, ale pozwalają u wybranych chorych uzyskać kilkuletnie przeżycia [5–7].

Do najszerzej podejmowanych prób leczenia HCC z wykorzystaniem leków przeciwnowotworowych należy metoda przezcewnikowej chemoembolizacji dotętnicznej (TACE, *transcatheter arteria chemio-embolization*). Terapię tę stosuje się zazwyczaj u chorych zdyskwalifikowanych z leczenia radykalnego, przy zachowanej czynności wątroby i bez inwazji naczyniowej guza. Nowsze terapie wykorzystują użycie kilku leków przetętnicznie, takich jak: 5-fluorouracyl, cisplatyna, epirubicyna, gemcytabina czy irynotekan. Metoda ta pozwala jednak tylko na nieznaczne wydłużenie przeżycia całkowitego przy korzystnym wpływie na długość czasu do progresji choroby [8, 9].

Zupełnie nie powiodły się próby zastosowania immunoterapii w tej grupie chorych. Także chemioterapia

pozostaje bez wpływu na przeżycie całkowite u chorych z HCC. Podejmowane próby stosowania kombinacji gemcytabiny z cisplatyną jako leczenia uzupełniającego po przeszczepie wątroby u chorych, którzy nie spełniali kryteriów mediolańskich, może wydłużyć czas do progresji choroby. Obserwowano liczne stabilizacje choroby, bez wpływu na przeżycie, w grupie nieoperacyjnych chorych, po podaniu liposomalnej pegylowanej doksorubicyny, 5-fluorouracylu i folianu wapnia [10–12].

Koncepcja terapii antyangiogennej u chorych na raka wątrobowokomórkowego

Niezadowolające wyniki dotychczasowych metod leczenia HCC oraz nagromadzenie faktów na temat roli angiogenezy w rozwoju nowotworów spowodowało zainteresowanie terapią antyangiogenną. Wzrost guza o więcej niż kilka milimetrów wymaga wytworzenia nowych naczyń krwionośnych. Jego dalszy rozwój wymaga wykorzystania istniejącej już sieci naczyń, ich „rozdzielania” się na mniejsze naczynia krwionośne. Opisano także zjawisko określane jako *vascular mimicry*, polegające na tworzeniu sieci struktur naczyniopodobnych, poprzez które dostarczana jest krew w obręb nowotworu [13]. Ponieważ angiogeneza jest warunkiem *sine quo non* progresji nowotworu to stała się ona atrakcyjnym celem terapii przeciwnowotworowej. Pojawiło się wiele innowacyjnych produktów technologicznych, które poddano badaniom przedklinicznym i klinicznym w nadziei na uzyskanie skutecznych leków antyangiogennych.

Jedną z lepiej poznanych grup leków antyangiogennych są niskocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych, które blokują wiązanie cząsteczek ATP przez aktywne centra kinaz. Inhibitory te nie są jednak tak swoiste jak przeciwciała, rozpoznając i działając na wiele białek mających podobne lub identyczne centra aktywne [14].

Prowadzone badania doprowadziły do zarejestrowania sorafenibu, pierwszego leku antyangiogennego w terapii HCC. Sorafenib oddziałuje na dwa główne szlaki związane z hepatokarcynogenezą. Jest on inhibitorem wielokinazowym, który zmniejsza proliferację komórek nowotworowych oraz znacząco redukuje proces angiogenezy. Hamuje on aktywność docelowych enzymów/czynników zlokalizowanych w komórce guza, takich jak CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT i FLT-3 oraz w unaczynieniu guza: CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β . Kinazy RAF należą do kinaz serynowo-treoninowych, natomiast c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 i PDGFR- β są receptorowymi kinazami tyrozynowymi [15].

Badania nad zastosowaniem sorafenibu w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

W badaniach przedklinicznych wykazano aktywność przeciwnowotworową sorafenibu w HCC w obrębie ksenograftów [16]. Doprowadziło to do skonstruowania badania II fazy, do którego włączono 137 chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. W wyniku zastosowania sorafenibu uzyskano 4-miesięczną stabilizację choroby u 35% chorych oraz średnie przeżycie całkowite na poziomie 9,7 miesiąca. Odpowiedzi częściowe odnotowano u mniej niż 10% chorych. Zaobserwowano znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby (178 vs. 46 dni) w grupie chorych z aktywacją szlaku RAS/MAPK [17].

Podstawę rejestracji sorafenibu w leczeniu HCC stanowiły wyniki badania 100554, które było międzynarodowym, wielośrodkiem badaniem III fazy z randomizacją i podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo. Badaniem tym objęto 602 chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, których dotychczas nie leczono systemowo. Obie grupy badania były dobrze zrównoważone w zakresie charakterystyki chorych, a zwłaszcza w zakresie stanu sprawności klinicznej oraz stopnia zaawansowania choroby. Chorzy otrzymywali doustnie sorafenib w dawce 400 mg 2 razy dziennie lub placebo. W wyniku przeprowadzonej analizy pośredniej przerwano badanie, gdyż przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) przekroczyło próg skuteczności. Przeprowadzona analiza OS wykazała statystycznie istotną korzyść dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu z grupą chorych przyjmujących placebo [współczynnik ryzyka (HR, *hazard ratio*): 0,69; $p = 0,00058$]. Średnie przeżycie całkowite wyniosło 10,7 miesiąca w grupie leczonej sorafenibem i 7,9 miesiąca u chorych otrzymujących placebo. Odpowiednio średni czas do progresji wynosił 5,5 miesiąca i 2,8 miesiąca (HR: 0,58; $p < 0,001$). U 7 chorych (2,3%) w grupie leczonej sorafenibem i 2 chorych (0,7%) otrzymujących placebo uzyskano częściową remisję zmian nowotworowych [18]. Najczęstsze zaobserwowane objawy niepożądane to biegunka, utrata masy ciała, wzrost ciśnienia tętniczego, zespół dłoniowo-stopowy oraz hipofosfatemia. Obserwowano je częściej u chorych otrzymujących sorafenib [18].

W wyniku przeprowadzonych badań sorafenib zarejestrowano do leczenia chorych na zaawansowanego i rozsiaśanego HCC. Zalecana dawka to 2 kapsułki 200 mg podawane 2 razy dziennie (dawka dobową 800 mg). Leku nie można przyjmować z posiłkami zawierającymi tłuszcze. Należy zachować ostrożność u chorych otrzymujących jednocześnie leki oddziałujące na cytochrom P450. Wykazanie skuteczności sorafenibu u chorych na zaawansowanego/rozsiaśanego HCC spowodowało, iż pod-

jęto dalsze badania nad zastosowaniem tego leku. Podejmowane są próby jego zastosowania w terapii uzupełniającej po zabiegu resekcji wątroby u chorych z niezaawansowaną zmianą miejscową. W przypadku chorych z bardziej zaawansowanymi zmianami planuje się podawanie sorafenibu jako uzupełnienia zabiegu chemoembolizacji. Jedną z nowszych koncepcji badawczych to kombinacja sorafenibu z innymi lekami ukierunkowanymi molekularnie [19].

Badania nad innymi lekami angiogennymi u chorych na HCC

Interesujące, aczkolwiek nie do końca jasne, wyniki przyniosło badanie kliniczne oceniające aktywność kombinacji erlotynibu z bewacyzumabem (przeciwciałem monoklonalne skierowane przeciwko VEGF) [20]. Nie opisano obiektywnych odpowiedzi, ale niemal u połowy chorych stwierdzono stabilizację choroby. Nie obserwowano korelacji pomiędzy ekspresją EGFR a uzyskanym wynikiem terapii. Bewacyzumab stosowano także w skojarzeniu z chemioterapią u chorych na HCC. W badaniu II fazy odnotowano ponad 4-miesięczną stabilizację choroby u blisko 60% chorych, a obiektywne odpowiedzi u 10% leczonych [21]. Niepokojący był jednak poziom działań niepożądanych, co obniża wartość uzyskanych wyników. Także w ostatnio opublikowanym badaniu II fazy Siegela i wsp. odnotowano krwawienie z przewodu pokarmowego aż u 11% chorych na HCC otrzymujących bewacyzumab. U blisko 65% chorych nie stwierdzano progresji po 6 miesiącach terapii, a obiektywną odpowiedź odnotowano u 13% leczonych bewacyzumabem [22].

Obecnie trwa także badanie przedkliniczne nad rolą fumagilliny, inhibitora metioninoaminopeptydazy 2 (MetAP-2), w leczeniu guzów wątroby [23]. Wstępne wyniki sugerują możliwość kontynuacji badań.

Rozważając koncepcje terapii wielolekowej, należy pamiętać o możliwości pojawienia się rozległej martwicy jako efektu terapii oraz znacznie zmniejszonego utlenowania nowotworu. Komórki nekrotyczne mogą być źródłem uwalniania cytokiny prozapalnej, białka o wysokiej ruchliwości 1 (HMGB1, *high-mobility group box 1*), stymulującej angiogenezę oraz inwazyjność nowotworu. Ten istotny wpływ na repopulację przeżywiających komórek nowotworowych może ograniczać skuteczność prowadzonej terapii [14].

Podsumowanie

Leki antyangiogenne stanowią obecnie jedyną klasę leków, które skutecznie wpływają na przebieg zaawansowanego HCC, wydłużając czas wolny od progresji

nowotworu oraz czas przeżycia całkowitego. Oczekiwane są wyniki badań nad leczeniem uzupełniającym sorafenibem po leczeniu chirurgicznym u chorych z niezaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, a także wyniki badań II fazy z innymi niż sorafenib lekami antyangiogennymi. Nową koncepcję stanowią badania nad kombinacją leków antyangiogennych z innymi lekami terapii ukierunkowanej molekularnie. Współistnienie zmian marskich w wątrobie utrudnia ocenę odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe u chorych na HCC. Powoduje to potrzebę wprowadzenia do oceny metod obrazowania molekularnego oraz określenie miarodajnych biomarkerów odpowiedzi klinicznej. Postuluje się również prowadzenie badań wyłącznie w grupie chorych bez nadmiernego uszkodzenia wątroby (skala Child-Pugh — A), co pozwoliłoby lepiej ocenić zysk kliniczny ze stosowanej terapii eksperymentalnej często niwelowany przez niewydolność wątroby w przebiegu jej marskości.

Piśmiennictwo

- Alter M.J. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 2436–2441.
- Bosh F.X., Ribes J., Diaz M. i wsp. Primary liver cancer: World-wide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004; 127: S5–S16.
- Llovet J.M., Schwartz M., Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.* 2005; 25: 181–200.
- Mazzaferro V., Regalia E., Doci R. i wsp. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl. J. Med.* 1996; 334: 693–699.
- Livraghi T., Bolondi L., Buscarini L. i wsp. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. *Italian Cooperative HCC Study Group. J Hepatol.* 1995; 22: 522–526.
- Liang P, Wang Y. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2007; 72 (supl. 1): 124–131.
- Ferrari F.S., Megliola A., Scorzelli A. i wsp. Treatment of small HCC through radiofrequency ablation and laser ablation. Comparison of techniques and long-term results. *Radiol. Med.* 2007; 112: 377–393.
- Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003; 362: 1907–1917.
- Żotnierek J., Wcisło G., Szczylik C. i wsp. Dotętnicza chemioterapia pierwotnych nowotworów i przerzutów do wątroby — trudności techniczne i powikłania zastosowanej metody. *Wsp. Okol.* 2003; 7: 302–306.
- Thomas M.B., O'Beirne J.P., Furuse J. i wsp. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. *Ann. Surg. Oncol.* 2008; 15: 1008–1014.
- Hsieh C.B., Chou S.J., Shih M.L. i wsp. Preliminary experience with gemcitabine and cisplatin adjuvant chemotherapy after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2008; 34: 906–910.
- Di Lorenzo G., Rea A., Carlomagno C. i wsp. Activity and safety of pegylated liposome doxorubicin, 5-fluorouracil and folinic acid in inoperable hepatocellular carcinoma: a phase II study. *World J. Gastroenterol.* 2007; 13: 6553–6557.
- Wojtkiewicz M.Z., Sierko E. Leczenie celowane u chorych na raka jelita grubego. *Onkol. Prakt. Klin.* 2007; 6: 286–297.
- Szala S. Rola leków antyangiogennych w wielolekowej terapii nowotworów. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4: 1–8.
- Wilhelm S., Carter C., Lynch M. i wsp. Discovery and development of sorafenib: a multikinase inhibitor for treating cancer. *Nat. Rev. Drug Discov.* 2006; 5: 835–844.
- Wilhelm S.M., Carter C., Tang L. i wsp. Bay 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the raf/mek/erk pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* 2004; 64: 7099–7109.
- Abou-Alfa G.K., Schwartz L., Ricci S. i wsp. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4293–4300.
- Llovet J., Ricci S., Mazzaferro V. i wsp. Sorafenib improves survival in advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC): results of a phase III randomized placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: LBA1.
- Llovet J.M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J. Hepat.* 2008; 48 (supl. 1)
- Thomas M.B., Chadha R., Iwasaki M., Glover K., Abbruzzese J.L. The combination of bevacizumab (B) and erlotinib (E) shows significant biological activity in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 214s.
- Zhu A.X., Blaszkowsky L.S., Ryan D.P. i wsp. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with 1533 advanced hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 1898–1903.
- Siegel A.B., Cohen E.I., Ocean A. i wsp. Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2992–2998.
- Sheen I.S., Jeng K.S., Jeng W.J. i wsp. Fumagillin treatment of hepatocellular carcinoma in rats: an *in vivo* study of antiangiogenesis. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11: 771–777.