

Pierwotny rak wątroby (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest najczęściej rozpoznawanym pierwotnym złośliwym nowotworem wątroby. Wydaje się, że liczba nowo rozpoznawanych przypadków HCC wzrasta na całym świecie. Nowotwór ten najczęściej obserwuje się u pacjentów z dokonaną marskością wątroby (> 90% przypadków) i to niezależnie od etiologii; w obserwacji 5-letniej pojawia on się u 15–20% pacjentów z marskością wątroby. Osoby z dużym ryzykiem rozwoju HCC (a więc z marskością wątroby, szczególnie i/lub przewlekłe zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu B lub C) powinni podlegać systematycznym badaniom przesiewowym w kierunku HCC, opartym obecnie na badaniu ultrasonograficznym wątroby i oznaczeniu stężenia α -feto-proteiny (AFP) w surowicy w ok. 6-miesięcznych odstępach (nieuwzględnione w najnowszych standardach). Tylko tak prowadzona diagnostyka umożliwi wykrycie HCC we wczesnej fazie, co umożliwi skuteczne leczenie tego nowotworu.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, marskość wątroby, zakażenie HBV i HCV, badania przesiewowe, α -feto-proteina.

Badania przesiewowe we wczesnej diagnostyce raka wątrobowokomórkowego

Krzysztof Simon^{1,2}, Sylwia Serafińska², Monika Pazgan-Simon²

¹Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii, Wydział Lekarsko-Stomatologiczny, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

²Oddział Zakaźny I, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu

Epidemiologia i etiopatogeneza raka wątrobowokomórkowego

Rejestrowane w wielu regionach świata zwiększenie liczby zachorowań i zgonów z powodu pierwotnych nowotworów wątroby jest niewątpliwie wynikiem starzenia się populacji, rozprzestrzenienia się zakażeń wirusami hepatotropowymi – szczególnie wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV), narastania liczby czynników potencjalnie rakotwórczych w środowisku oraz zachowań sprzyjających kancerogenezie. Zwiększona liczba wykrytych i potwierdzonych przypadków raka wątrobowokomórkowego to paradoksalnie także wynik postępu, jaki dokonał się w diagnostyce medycznej, szczególnie diagnostyce obrazującej [1–3].

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) stanowi 5% wszystkich nowotworów złośliwych na świecie, jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby (~80% u dorosłych, ~35% u dzieci). Zajmuje trzecie miejsce, jeśli chodzi o przyczyny zgonów z powodu choroby nowotworowej, i stanowi wiodącą przyczynę zgonów u pacjentów z marskością wątroby, częściej rozwija się u mężczyzn i prawie zawsze w wątrobie marskiej lub przewlekłe uszkodzonej. Niestety, u dzieci może się rozwinąć w wątrobie niezmięnionej chorobowo. Zapadalność na HCC wzrasta z wiekiem. W krajach o wysokim wskaźniku zapadalności HCC występuje w młodszych wiekowo grupach populacyjnych, nawet przed 20. rokiem życia. W krajach wysoce uprzemysłowionych rzadko pojawia się przed 50. rokiem życia. Różnice te mogą wynikać z odmiennej sytuacji epidemiologicznej, jeśli chodzi o występowanie i sposób szerzenia się zakażeń HBV (np. dominująca droga okołoporodowa w krajach azjatyckich) i HCV, oraz lokalnych zwyczajów żywieniowych (np. narażenie na α -toksyny).

Największą zapadalność na raka pierwotnego obserwuje się w rejonach wysokiej zapadalności na zakażenia wirusami hepatotropowymi. Ponad 80% wszystkich przypadków HCC występuje w krajach rozwijających się, takich jak Chiny, Azja Południowo-Wschodnia, Afryka Subsaharyjska. W Azji Wschodniej oraz Afryce Środkowej, gdzie wirusem HBV zakażone jest 10–20% populacji, zapadalność na HCC wynosi 30–120/100 tys. mieszkańców (ponad 70% wszystkich przypadków HCC na świecie); w Ameryce Północnej, Ameryce Południowej oraz Europie, gdzie rzadziej występuje HBV, ale częściej HCV, zapadalność na HCC wynosi 5–10/100 tys. mieszkańców. Zapadalność na HCC jest znacznie mniejsza w krajach wysoko- i średnioz rozwiniętych (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa Północno-Zachodnia < 5/100 tys. mieszkańców), jednakże w Wielkiej Brytanii czy Stanach Zjednoczonych uległa podwojeniu w ciągu ostatnich 20–30 lat (czynniki środowiskowe? metaboliczne?). Zapadalność na HCC w Polsce wynosi wg danych IACR z 2010 r. odpowiednio: 3,1/100 tys. mężczyzn i 1,5/100 tys. kobiet, jednak z obserwacji własnych wynika, że są to wartości znacznie niedoszacowane. Liczba zgonów z powodu HCC w ostatnich latach w Polsce przewyższa liczbę ustalonych roz-

poznać – dowodzi to jedynie niedoskonałości systemu zgłoszeń choroby nowotworowej w naszym kraju. Jednocześnie w wielu krajach (są to państwa, które wdrożyły program szczepień przeciw HBV) w ostatnim czasie odnotowano niewielki spadek zapadalności na HCC [1, 2].

Choć sama marskość wątroby leży u podłoża ponad 90% pierwotnych raków wątroby, to liczba znanych lub potencjalnych czynników związanych z rozwojem HCC stale się zwiększa. Do najważniejszych zalicza się przewlekłe zakażenie HBV niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby (problem dotyczy aż 1/3 populacji), przewlekłe zakażenie HCV (w praktyce problem występuje jedynie u pacjentów z marskością wątroby), koinfekcję HBV/HCV, HBV i HCV z zakażeniem HIV oraz przyczyny niezakaźne, takie jak alkoholowa choroba wątroby, choroba tłuszczzeniowa wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby (istotny wzrost liczby przypadków w ostatnich latach), hemochromatoza, niedobór α_1 -antytrypsyny, wrodzona tyrozydemia, α -toksyny, nikotynizm, hormony anaboliczne i estrogeny. Typowo obserwowane nakładanie się czynników istotnie zwiększa ryzyko kancerogenezy w wątrobie. Pacjent z ryzykiem rozwoju HCC wymaga stałej kompleksowej kontroli hepatologicznej, a wcześniejsze rozpoznawanie tego nowotworu zwiększa szanse na ewentualny sukces terapeutyczny, tym bardziej że obserwowany czas podwojenia masy pierwotnego raka wątroby wynosi średnio 4–5 miesięcy [1–4].

Proces powstawania HCC ma charakter złożony i wieloetapowy. Komórki wątrobowe w zdrowej wątrobie, uważane za komórki długowieczne, stosunkowo rzadko ulegają podziałom komórkowym. Inaczej sytuacja przedstawia się w wątrobie chorej. Związane z przewlekłym procesem martwiczo-zapalnym powtarzające się uszkodzenia: hepatocytów, innych komórek obecnych w mięszu wątroby oraz struktur macierzy komórkowej (*extracellular matrix* – ECM), prowadzą zarówno do regeneracji mięszu, jak i postępującego włóknienia i/lub przebudowy cotoangoarchitektoniki wątroby z wytworzeniem guzków rzekomych, czyli marskości wątroby. W konsekwencji przewlekłego uszkodzenia może też dojść do unieruchomienia mechanizmów apoptozy i śmierci komórek, zaburzeń interakcji pomiędzy poszczególnymi komórkami, nasilenia podziałów komórkowych w wątrobie, a więc indukcji jednej lub więcej zmian protoonkogennych.

W komórkach wysoce złośliwych HCC wykazano 50–100 proonkogennych mutacji oraz zmiany i zaburzenia licznych dróg przekazywania sygnałów w obrębie komórki (co zresztą było przyczyną wprowadzenia do praktyki klinicznej leków blokujących określone białka związane z przekazywaniem sygnałów w obrębie hepatocytów). Rak wątrobowokomórkowy podobnie jak inne nowotwory złośliwe cechuje utrata zdolności do różnicowania, zdolność do inicjowania angiogenezy, nabycie zdolności do naciekania (inwazji) oraz przerzutowania do miejsc zasiedlonych w warunkach prawidłowych przez inne komórki.

Wspólną cechą wszystkich pierwotnych nowotworów wątroby jest też nasilona angiogeneza, co umożliwia zaopatrzenie szybko rosnących tkanek guza w niezbędne czynniki odżywcze, czynniki wzrostu oraz tlen. Uważa się, że rozwój guzów powyżej 2–3 mm³ (graniczna wielkość, dla której możliwe jest odżywianie komórek na drodze prostej

dyfuzji z wykorzystaniem istniejącej prawidłowej sieci naczyń) jest zależny od wytworzenia nowych naczyń. Proces patologicznej angiogenezy wiąże się z szeregiem zjawisk, takich jak: niedotlenienie komórek nowotworowych, inaktywacja genów supresorowych, aktywacja onkogenów, co prowadzi do powstania sytuacji, w której komórki nowotworowe zaczynają stale wydelać czynniki pobudzające angiogenezę [1, 4, 5].

Diagnostyka – obecny standard diagnostyczny (zmodyfikowany w 2011 roku)

Objawy kliniczne

U większości pacjentów, szczególnie z marskością, zwykle brakuje jakichkolwiek objawów klinicznych choroby nowotworowej wątroby, a HCC wykrywa się przypadkowo w trakcie okresowych badań kontrolnych lub coraz częściej prowadzonych badań przesiewowych (o czym traktuje niniejszy artykuł). U pozostałych pacjentów z HCC może występować nagle niewyrównanie funkcji wątroby, hipoglikemia, policytomia, hipercholesterolemia, feminizacja (u mężczyzn).

W postaci zaawansowanej, często wieloogniskowej, dominują postępujące wyniszczenie, poboiewania nadbrzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, rzadko objawy ostrego brzucha czy wstrząsu krwotocznego (gdy guz pęknie). Oczywiście objawy kliniczne nie zawsze definiują charakter choroby wątroby, wielkość czy charakter nowotworu, dlatego też przydatność objawów klinicznych w diagnostyce HCC jest wątpliwa.

Standard diagnostyczny

Standard diagnostyczny HCC ulega w ostatnich latach stałej ewolucji [2, 6–13] i wiąże się po części z doskonaleniem technik obrazujących. Według obecnych kryteriów rozpoznanie HCC jest jednoznaczne, jeśli w jednym badaniu wizualizującym – tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) i magnetycznym rezonansie jądrowym (*nuclear magnetic resonance* – NMR) – wykazano guz wątroby o średnicy większej niż 2 cm, który charakteryzuje nadmierne unaczynienie w fazie tętnicznej; i jednocześnie obserwuje się wyptukiwanie środka kontrastującego w fazie żylny lub równowagi. Aktualny standard pomija więc oznaczanie α -fetoproteiny i to niezależnie od wartości stężeń, co niewątpliwie budzi wątpliwości wielu lekarzy praktyków, jak również stoi w sprzeczności z wynikami szeregu badań klinicznych.

Tak ustalone rozpoznanie nie wymaga więc potwierdzenia histopatologicznego, chyba że uzyskany obraz jest niejednoznaczny, wtedy należy wykonać biopsję guza. W znacznym odsetku przypadków ze względu na lokalizację guza lub guzów współistniejące zaburzenia krzepnięcia czy niewyrównanie funkcji wątroby, typowe dla zaawansowanej marskości, diagnostyka inwazyjna (zdaniem większości praktyków klinicyków) jest nie tylko niepotrzebna, lecz także często technicznie niemożliwa lub zbyt ryzykowna (możliwość krwawienia szczególnie przy dużych guzach i ryzyko rozsiewu komórek nowotworowych wzdłuż kanału wkłucia igły oceniane na ok. 3%), do tego obarczona ryzykiem 40% fałszywie negatywnych wyników (przy małych guzach). Ponadto z tego standardu diagnostycznego wyłamuje się rzadki

histologiczny wariant raka wątrobowokomórkowego – rak włóknisto-błaskowy (*fibrolamellar HCC* – FHCC), który pojawia się w wątrobie młodszych pacjentów bez marskości wątroby, rośnie ekspansywnie i w którego przebiegu nie stwierdza się też zwiększenia stężenia AFP [7, 9, 11].

O ile rozpoznanie zaawansowanej postaci HCC nie budzi wątpliwości, o tyle w przypadku pojedynczych niewielkich guzów (1–2 cm) u pacjentów z marskością wątroby nie zawsze jest możliwe jednoznaczne ustalenie rozpoznania, a przecież tylko wczesna diagnoza (rola badań przesiewowych) umożliwia radykalne leczenie, niestety też tylko w części przypadków. W przypadkach wątpliwych rozpoznanie ułatwia:

- stwierdzenie w badaniu CT (wielofazowa spiralna tomografia komputerowa) lub NMR wyptukiwania środka kontrastowego w fazie żyłnej lub równowagi (różnicowanie z guzkiem dysplastycznym, guzkiem regeneracyjnym lub przetoką tętniczo-żylną),
- wykonanie badania inną techniką (przy wątpliwościach w badaniu CT należy wykonać NMR i odwrotnie) i/lub
- ocena histopatologiczna biopsji (z uwzględnieniem zastrzeżeń jak wyżej), szczególnie jeśli wynik badania obrazującego jest niejednoznaczny lub atypowy [11].

W razie dalszych wątpliwości w ocenie wyników badania wizualizującego, szczególnie przy obserwowanym wzroście guza, biopsję należy powtórzyć, a pobrany materiał poddać ocenie doświadczonemu w patologii wątroby histopatologowi.

U pacjentów z marskością i bardzo małymi zmianami ogniskowymi < 1 cm, wykrytymi w badaniu ultrasonograficznym (USG), badanie USG należy powtarzać co 4 miesiące w pierwszym roku obserwacji, a następnie co 6 miesięcy.

Klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer*

Jak istotne dla losów pacjenta jest wczesne rozpoznanie HCC, świadczą dane kliniczne ujęte w najbardziej praktycznej i dalej aktualnej klasyfikacji oceny stopnia zaawansowania, oceny rokowania, a tym samym możliwości leczenia HCC, jaką jest kilkakrotnie aktualizowana od 1999 r. klasyfikacja *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC); choć stosuje się też kilka innych systemów klasyfikacyjnych [2, 11, 13].

Jedynym sposobem terapii dającym szansę na wyleczenie chorego jest wczesne wykrycie nowotworu i usunięcie go w całości poprzez wycięcie tkanki wątrobowej wraz z guzem (częściowa hepatektomia, lobektomia) lub transplantacja wątroby. Ze względu na zaawansowanie nowotworu operacje można wykonywać jedynie u mniej niż 20–30% chorych (w Polsce ok. 10%), tzn. wg klasyfikacji BCLC u chorych z bardzo wczesną (< 2 cm) lub wczesną postacią raka; w przypadku zmiany ograniczonej do jednego płata wątroby (prawidłowa czynność, brak nadciśnienia wrotnego) zaleca się jego wycięcie (margines 1 cm); w przypadku zmian bardziej zaawansowanych przy braku zajęcia dużych naczyń wskazane jest przeszczepienie wątroby. Pacjenci w stadium średnio zaawansowanym i zaawansowanym HCC nie kwalifikują się do radykalnego postępowania chirurgicznego, a średni czas przeżycia (bez leczenia) jest dramatycznie krótki i wynosi 3–6 miesięcy od momentu ustalenia rozpoznania.

Ponadto zgodnie z klasyfikacją Milano stwierdzenie jednego ogniska HCC > 5 cm lub więcej niż 3 zmian, nie więk-

szych od 3 cm, nawet bez marskości wątroby, powoduje w przypadku większości pacjentów odstępianie od radykalnego leczenia chirurgicznego. Również guzy mniejsze przy niekorzystnej lokalizacji (np. przywnękowe) często nie kwalifikują się do postępowania zabiegowego. Dopiero od niedawna pojawiły się szersze możliwości wykonywania zabiegów paliatywnych i/lub terapia lekami blokującymi drogi sygnałowe w obrębie tkanek guza, jak również angiogenezę (dotychczas zarejestrowany jedynie sorafenib) u osób niekwalifikujących się do leczenia radykalnego [7–13].

Możliwości wczesnego wykrywania raka wątrobowokomórkowego

Wytyczne dotyczące badań przesiewowych w kierunku HCC są bardzo podobne wg standardów większości znanych towarzystw naukowych: Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*European Association for the Study of the Liver* – EASL) i Europejskiej Organizacji na rzecz Badań i Leczenia Raka (*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* – EORTC), Brytyjskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego (*British Society of Gastroenterology* – BSG), Japońskiego Towarzystwa Hepatologicznego (*Japanese Society of Hepatology* – JSG), Amerykańskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (*American Association for the Study of the Liver Diseases* – AASLD) [2, 7–13], choć ulegają systematycznej ewolucji.

W celu wczesnego wykrycia HCC, co umożliwia radykalne postępowanie terapeutyczne, u pacjentów dorosłych zaliczanych do grup szczególnego ryzyka rozwoju HCC [11] (z marskością wątroby niezależnie od etiologii – w stopniu zaawansowania A i B w skali Childa-Pougha; z marskością wątroby niezależnie od etiologii – w stopniu zaawansowania C w skali Childa-Pougha, oczekujących na przeszczepienie wątroby; z przewlekłym zapaleniem wątroby, ale z rodzinnym wywiadem w kierunku HCC; u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby zakażonych HCV i włóknieniem minimum F3 oraz wg niektórych doniesień u zakażonych HBV we wczesnym dzieciństwie lub od wielu lat) zaleca się wykonywanie co 6 miesięcy badania USG jamy brzusznej (AASLD, EASL) [10, 11]. Stosowane od wielu lat w diagnostyce przesiewowej HCC badanie stężenia AFP co 6 miesięcy zostało w najnowszych standardach pominięte z uwagi na ostatecznie wysoki koszt tak prowadzonych badań przesiewowych przy jedynie 6–8-procentowym zwiększeniu liczby nowo wykrytych przypadków wczesnego HCC (przy znacznym odsetku wyników fałszywie dodatnich), jeśli oznaczenie stężeń AFP prowadzono równoległe z badaniem USG. Wykazano, że oznaczenie stężenia AFP w diagnostyce HCC charakteryzuje poziom *cut-off* 20 ng/ml, czułość 39–64%, swoistość 76–91% i wartość predykcyjna 9–42%.

Z kolei rutynowe badanie USG charakteryzuje czułość 65–80%, swoistość 90%, ale w przypadku zmian wczesnych badanie to jest swoiste jedynie w 30%. Ponadto ostateczny wynik zależy od doświadczenia i umiejętności osoby wykonującej badanie oraz jakości sprzętu. A więc margines błędny jest w dalszym ciągu duży, dlatego też poszukuje się nowych nieinwazyjnych testów i metod umożliwiających wczesną diagnostykę HCC.

U pacjentów ze zmianą ogniskową wykrytą w badaniu USG i/lub – jak w standardach z lat poprzednich – po stwierdzeniu zwiększonych wartości stężeń AFP należy bezwzględnie wykonać badanie CT jamy brzusznej z kontrastem i/lub NMR jako badanie weryfikujące rozpoznanie HCC oraz, jeśli to możliwe, pobrać biopłat wątroby w celu potwierdzenia procesu nowotworowego. Rozpoznanie i różnicowanie wczesnych postaci HCC ułatwia ocena histochemiczna biopłatu (Survivin, LYVE-1) [14–18].

Znaczniki serologiczne przydatne w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego – krytyczna ocena

α -fetoproteina jest glikoproteiną produkowaną w warunkach fizjologicznych przez wątrobę i woreczek żółtkowy w okresie płodowym. Choć w diagnostyce HCC jest stosowana najczęściej, to niestety nie jest specyficzna wyłącznie dla HCC. Jej zwiększone stężenie w surowicy stwierdza się również:

- u zdrowych ciężarnych,
- u pacjentów z guzami jądra (nasieniak, potworniak), z rakiem zarodkowym, gruczolakorakiem płuca, przewodu pokarmowego lub jajnika (*hepatoid cancers*), w przebiegu pierwotnego raka wywodzącego się z nabłonka dróg żółciowych (*cholangiocellular carcinoma* – CCC),
- w przebiegu ostrej lub przewlekłej choroby wątroby (np. związanej z zakażeniem HBV czy HCV), której towarzyszą intensywne procesy regeneracyjne,
- u chorych z przerzutami raka gruczołowego do wątroby,
- w marskością powikłanej zespołem wątrobowo-nerkowym,
- w niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniu wątroby,
- w niewydolności nerek.

Istnieją też doniesienia o zmniejszeniu się stężenia AFP u pacjentów z zakażeniem HCV, poddanych skutecznej terapii przeciwwirusowej [2, 9, 13–15, 17–19].

Niemniej udowodniono, że:

- stwierdzenie stężenia AFP > 400 ng/ml umożliwia jednoznaczne rozpoznanie HCC w przypadku obecności charakterystycznych cech w badaniu obrazowym,
- stwierdzenie stężenia AFP > 500 ng/ml u chorego z marskością wątroby, niezależnie od etiologii jest równoznaczne z rozpoznaniem HCC – swoistość badania wynosi 100% (niemniej pominięte w obowiązujących obecnie standardach diagnostycznych),
- systematyczny wzrost stężenia AFP (> 20 ng/ml) u chorych z marskością wątroby w 2–3 kolejnych badaniach budzi podejrzenie HCC (nawet w sytuacji nieobecności guza w badaniach obrazujących),
- ponowne zwiększenie stężenia AFP po leczeniu chirurgicznym należy wiązać ze wznową guza lub powstaniem nowego ogniska (po usunięciu guza dochodzi do szybkiego zmniejszenia stężenia AFP – czas półtrwania wynosi 3,4–5 dni),
- istnieje korelacja stężenia AFP z wielkością guza; stężenie AFP > 400 ng/ml – duże guzy, zlokalizowane w obu płatach wątroby, naciekające żyłę wrotną,
- duże stężenie AFP koreluje z gorszym rokowaniem,
- wartość AFP > 1000 ng/ml stanowi wskaźnik złego rokowania.

Oznaczanie AFP w diagnostyce przesiewowej tego nowotworu budzi jednakże szereg wątpliwości, ponieważ nie wszystkie HCC wydzielają AFP (do 40% chorych, szczególnie u pacjentów z marskością alkoholową, oraz oczywiście

pacjenci z wariantem HCC, jakim jest rak włóknisto-błazkowy), nie ma ścisłej korelacji stężenia AFP z histopatologicznym zaawansowaniem i zróżnicowaniem HCC, zwiększone stężenie AFP obserwuje się częściej u pacjentów z HCC rozwijającym się na podłożu pozapalnej marskości związanej z HCV niż marskości alkoholowej.

Podsumowując – prawidłowe stężenie AFP nie wyklucza HCC, a oznaczanie AFP nie spełnia kryteriów czułego testu diagnostycznego w wykrywaniu HCC, swoistość diagnostyczna AFP jest również ograniczona. Wykazano, że wraz ze wzrostem progowej wartości stężenia AFP maleje czułość i rośnie swoistość diagnostyczna. Przy wartościach stężenia \geq 200 ng/ml, czułość wynosi 22%, przy wysokiej swoistości [7, 15, 18, 19].

Z uwagi na niedoskonałości oznaczania stężeń AFP w diagnostyce wczesnych postaci raka wątrobowokomórkowego poszukuje się innych diagnostycznych i prognostycznych markerów serologicznych HCC, które omówiono pokrótce niżej.

Fracja L3 AFP (AFP-L3) – reaguje z aglutyniną otrzymaną z *Lens culinaris*; jest obecna w HCC również przy prawidłowych stężeniach konwencjonalnej AFP. Jednak nadal ta technika diagnostyczna jest czasochłonna i nie znalazła szerszego zastosowania praktycznego. W praktyce klinicznej uznano za szczególnie przydatny wskaźnik AFP-L3 (*total AFP*), który koreluje z zaawansowaniem HCC [15].

Des- γ -karboksyprotrombina (DCP, PMKA II) – odmiana protrombiny produkowanej bez udziału witaminy K, przez nowotworowo zmienione hepatocyty, niezależnie od suplementacji witaminy K. Liebmana i wsp. [20] wykazali po raz pierwszy, że stężenie surowicze tego związku było zwiększone u 69 spośród 76 chorych na HCC, czułość wynosiła 53–89%, a specyficzność 59–84%.

Stwierdzone u osób z HCC średnie stężenie DCP wynosiło 900 ng/ml i było zdecydowanie większe od zakresu 10–42 ng/ml, obserwowanego u osób z przewlekłym zapaleniem wirusowym oraz przerzutami gruczolakoraka do wątroby. Dlatego też wysunięto postulat do tej pory niewprowadzony w życie w większości krajów, by w diagnostyce przesiewowej HCC jednocześnie oznaczać DCP i AFP [15, 16, 18, 20].

W pojedynczych doniesieniach oceniono przydatność innych białek (np. PIVKA VII, IX, X, białko C, S, osteokalcyna) indukowanych niedoborem witaminy K w diagnostyce wczesnych postaci HCC. Niemniej obserwacje te do chwili obecnej nie mają istotnego przełożenia na praktykę kliniczną [15].

α -L-fukozydaza (AFU) – jest syntetyzowana przez inne komórki niż AFP i mogłaby być w przyszłości dogodnym testem uzupełniającym u osób z podejrzanymi zmianami ogniskowymi w wątrobie (badania w toku) [21].

Rozpuszczalna postać glipikanu 3 (sGPC-3) – stężenie > 2 ng/ml wykazuje 51-procentową czułość i 90-procentową specyficzność w diagnostyce HCC. Wykazano, że jego jednoczesne oznaczanie z AFP zwiększa czułość do 72%. Związek ten wydaje się obiecującym biomarkerem w różnicowaniu guzków dysplastycznych i wczesnych postaci HCC < 3 cm! [15].

Ponadto w trakcie badań (niestety dostępne są pojedyncze doniesienia, a przydatność nieustalona) znajdują się: izoenzymy γ -glutamylotranspeptydazy (GGTP), transformujący czynnik wzrostu (*transforming growth factor α 1* – TGF- α 1), przeciwciała anty-p53, Golgi fosfoproteina 2 (GOLPH2/GP73),

insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (*insulin-like growth factor 1* – IGF-1), IGF-2, ludzki czynnik wzrostu hepatocytów (*hepatocyte growth factor* – HGF), chitotriozydaza, czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (*vascular endothelial growth factor* – VEGF) i zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów (*basic fibroblast growth factor* – bFGF) (VEGF > 240 pg/ml – niezależny czynnik złego rokowania HCC) [18, 22–24].

Krążący microRNA-21 – wykazano, że stężenie microRNA-21 jest znamienne większe u pacjentów z HCC w porównaniu z pacjentami z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby (czułość 61,1% i swoistość 83,3%), jak też znamienne większe u pacjentów z HCC w porównaniu z pacjentami zdrowymi (czułość 87,3% i swoistość 92,0%). Ponadto wykazano, że stężenie tego znacznika w surowicy znamienne zmniejsza się przy skutecznej resekcji HCC. Są to niezmiernie interesujące i nowatorskie obserwacje, choć na praktyczne oznaczenie microRNA-21 w diagnostyce przesiewowej HCC trzeba będzie poczekać jeszcze wiele lat [25].

Znaczniki tkankowe a diagnostyka raka wątrobowokomórkowego

Znaczniki tkankowe nie są przydatne w diagnostyce przesiewowej HCC, niemniej mogą być niezmiernie pomocne w diagnostyce różnicowej. Detekcja wybranych mRNA w tkance wątrobowej pozwala na precyzyjną ocenę ryzyka rozwoju pierwotnego raka wątroby i teoretycznie (sic!) umożliwia wykrycie pojedynczych mikroprzerzutów, a także wtórnych guzów. Analiza ekspresji AFP jest przyjmowana za „złoty standard” w diagnostyce HCC zarówno na poziomie ekspresji białka, jak i mRNA; stężenie mRNA AFP koreluje z rozmiarem guza i stężeniem surowiczej AFP oraz obecnością przerzutów pozawątrobowych.

Podobne znaczenie ma mRNA GPC-3. Ekspresja glipikinu 3 w hepatocytach jest bardzo mała albo wręcz nieobecna w przypadku hiperplazji czy marskości, ale zwiększona 5–10-krotnie w 75–80% przypadków HCC w porównaniu ze zdrową tkanką otaczającą guz. Jest więc to marker tkankowy umożliwiający wczesne wykrywanie HCC! Obecnie trwają też intensywne badania nad nowymi swoistymi i charakterystycznymi markerami dla różnych nowotworów obserwowanych w mięszu wątroby (istotne znaczenie w diagnostyce wczesnej i różnicowej) [15, 26].

Badania obrazujące

Niewątpliwie ostatnie lata cechuje ogromny postęp w rozwoju nowoczesnych badań obrazujących. Techniki te omówiono w szeregu publikacji, także w języku polskim, i nie są ujęte w tym opracowaniu [6–13].

Podsumowanie

1. W dotychczasowych badaniach żaden z wymienionych znaczników nie przewyższał swoistości diagnostycznej AFP.
2. Większość proponowanych znaczników serologicznych ma większą swoistość dla zaawansowanych postaci, o dużej średnicy ognisk HCC, a więc tych postaci, które nie kwalifikują się do leczenia radykalnego.
3. Żaden z omówionych wyżej znaczników nie spełnia kryteriów badania przesiewowego i nie nadaje się do wczesnego wykrywania, tzw. *surveillance* HCC.

4. Obecnie stosowane we wczesnej diagnostyce HCC znaczniki (AFP, AFP-L3, DCP) są suboptymalne dla rutynowej praktyki klinicznej.
5. Przyszłość diagnostyki przesiewowej prawdopodobnie należy do kombinacji znaczników (panele diagnostyczne) równocześnie stosowanych z nowoczesnymi, ale też tanimi metodami obrazującymi. Zestawy diagnostyczne powinny obejmować związki z odmiennych, niezależnych dróg patofizjologicznych transformacji nowotworowej, co gwarantuje wyższą dokładność diagnostyczną.

Piśmiennictwo

1. Gomaa AI, Khan SA, Toledano MB, Waked I, Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4300-8.
2. Kompendium postępowania w nowotworach wątroby. Simon K, Krzemieniecki K (red.). Termedia, Poznań 2012.
3. But DY, Lai CL, Yuen MF. Natural history of hepatitis-related hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 1652-6.
4. Schirmacher P. Molecular mechanism of human hepatocarcinogenesis. *Hepatol Intl* 2010; 4 1 suppl: S45-S7.
5. Dragani T. Risk of HCC: genetic heterogeneity and complex genetics. *J Hepatol* 2010; 52: 252-7.
6. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012; 57: 167-85.
7. De Lope RC, Tremosini S, Forner A, Reig M, Briux J. Management of HCC. *J Hepatol* 2012; 56 (1 suppl): S75-S87.
8. Ryder SD; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. *Gut* 2003; 52 Suppl 3: iii1-8.
9. Bialecki E, Di Bisceglie AM. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 26-34.
10. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011; 53: 1020-2.
11. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 908-43.
12. Szurowska E, Nowicki T, Studniarek M. Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby. *Onkol Prakt Klin* 2011; 7: 73-83.
13. Małkowski P, Wasiak D, Czerwiński J. Rekomendacje dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego. *Medical Science Review Hepatologia* 2009; 4: 27-33.
14. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 417-22.
15. Wang H. Biomarkers for the diagnosis of HCC. *Hepatol Intl* 2010; 4 (Suppl 1): S77-80.
16. Madaliński K, Jończyk M, Rybczyńska J, Wawrzynowicz-Syczewska M, Boroń-Kaczmarek A. Serological markers for hepatocellular carcinoma – modern trends. *Cent Eur J Immunol* 2005; 30: 32-5.
17. Marrero JA. Screening tests for hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 235-51.
18. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009; 49: 658-64.
19. Di Bisceglie AM, Sterling RK, Chung RT, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: results from the HALT-C Trial. *J Hepatol* 2005; 43: 434-41.
20. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, Blanchard RA, Lo KJ, Lee SD, Coleman MS, Furie B. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1984; 310: 1427-31.

21. Takahashi H, Saibara T, Iwamura S, Tomita A, Maeda T, Onishi S, Yamamoto Y, Enzan H. Serum alpha-L-fucosidase activity and tumour size in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 1414-7.
22. Kew MC, Wolf P, Whittaker D, Rowe P. Tumour-associated isoenzymes of gamma-glutamyl transferase in the serum of patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1984; 50: 451-5.
23. Tsai JF, Jeng JE, Chuang LY, et al. Clinical evaluation of urinary transforming growth factor-beta1 and serum alpha-fetoprotein as tumour markers of hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer* 1997; 75: 1460-6.
24. Villa E, Colantoni A, Cammí C, Grottola A, Buttafoco P, Gelmini R, Ferretti I, Manenti F. Estrogen receptor classification for hepatocellular carcinoma: comparison with clinical staging systems. *J Clin Oncol* 2003; 21: 441-6.
25. Tomimaru Y, Eguchi H, Nagano H, et al. Circulating microRNA-21 as a novel biomarker for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2012; 56: 167-75.
26. Stokowska A, Stalke P, Bielawski KP. Molecular markers of micrometastasis in the blood of hepatocellular carcinoma patients. *Postępy Hig Med Dośw* 2007; 61: 310-9.

Adres do korespondencji

Krzysztof Simon

Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii
Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu
ul. Koszarowa 5
51-149 Wrocław
tel. +48 71 326 13 25
faks +48 71 325 52 42

Praca wpłynęła: 15.08.2012

Zaakceptowano do druku: 10.09.2012