



Leczenie raka wątrobowokomórkowego

Praktyka. Trudności. Nadzieje.

MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

sierpień 2021

Inicjator raportu:



Partner raportu:



Leczenie raka wątrobowokomórkowego
Praktyka. Trudności. Nadzieje.



ISBN: 978-83-958398-6-3

Modern Healthcare Institute
sierpień 2021

Leczenie raka wątrobowokomórkowego

Praktyka. Trudności. Nadzieje.

Spis treści

1. Odczarowanie choroby i zajęcie się pacjentami ze szczególną troską, na jaką zasługują – Barbara Pepke	5
2. Rak wątrobowokomórkowy wobec innych nowotworów złośliwych – Maciej Krzakowski	7
3. Epidemiologia – Krzysztof Zieniewicz	10
4. Perspektywa kliniczna – Leszek Kraj	13
5. Niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów – Izabela Obarska	17
6. Ścieżka terapeutyczna pacjenta – Ewa Janczewska	26
7. Głos pacjentów – Krzysztof Jakubiak	30
Piśmiennictwo	37

Rozdział 1.

Odczarowanie choroby i zajęcie się pacjentami ze szczególną troską, na jaką zasługują

Barbara Pepke

Wszystkie główne czynniki będące przyczyną marskości wątroby oraz – w konsekwencji – nowotworu tego narządu są sprawami bardzo wstydliwymi dla pacjenta. Zakażenia wirusami zapalenia wątroby kojarzone są głównie z przyjmowaniem substancji psychoaktywnych i ryzykownymi zachowaniami. Choroba alkoholowa również nie znajduje akceptacji i zrozumienia w społeczeństwie.

Tym bardziej diagnoza raka wątroby jest ogromnym przeżyciem dla chorego. Oprócz ogromnych emocji, związanych z koniecznością stawienia czoła ciężkiej chorobie, pacjent i jego bliscy muszą

się zmierzyć z opinią otoczenia. Wywołane przez to uczucie wstydu niejednokrotnie utrudnia szukanie pomocy i podjęcie leczenia.

Tymczasem wirusowe zapalenia wątroby niesłusznie kojarzone są jedynie z dożylnym przyjmowaniem narkotyków i rozwiązłym trybem życia. Eksperti zapewniają, iż w Polsce do blisko 80 proc. przypadków zakażeń krwiopochodnych doszło w placówkach służby zdrowia w trakcie drobnych zabiegów medycznych. Za większość zakażeń odpowiedzialny jest personel medyczny, wykonujący zabiegi medyczne bez przestrzegania odpowiednich procedur.

Nikt nie może zaprzeczyć, że osoby uzależnione od alkoholu napotykały trudności w znalezieniu fachowej pomocy medycznej w przypadku wystąpienia degradacji wątroby i wyniszczenia organizmu. W naszym społeczeństwie panuje powszechne przekonanie, że za chorobę alkoholową i jej skutki odpowiedzialność ponosi głównie sam pacjent. Mało kto zdaje sobie sprawę, jak trudno jest podjąć i prowadzić leczenie, nawet przy najszczerszych chęciach osoby uzależnionej. Wszystko to odbiera chęć walki z chorobą pacjentowi cierpiącemu na raka wątroby.

Barbara Pepke

– prezes zarządu fundacji Gwiazda Nadziei. Fundacja Gwiazda Nadziei powstała w 2007 roku w Katowicach. Jej fundatorami są Ewa Janczewska, Barbara Pepke i Wiesław Czub. Posiada status organizacji pożytku publicznego. Jej celem jest działalność w zakresie ochrony zdrowia polegająca na promocji zdrowia, profilaktyki zdrowotnej, ratowaniu ludzkiego życia, w szczególności osób z chorobami wątroby i działaniu na rzecz poprawy stanu ich zdrowia. Fundacja jest organizatorem: akcji edukacyjnych skierowanych do młodzieży, kampanii społecznych na temat zagrożeń, jakie niosą zakażenia wirusami HCV i HBV, akcji bezpłatnych badań oraz szkoleń dla nauczycieli i lekarzy pierwszego kontaktu.

Gdy do tego dojdą ogólnie przyjęte przekonania o złych rokowaniach i niskiej skuteczności ewentualnego leczenia, niskich szansach na dłuższe przeżycie – nie jest rzadkością decyzja o rezygnacji z podjęcia jakiegokolwiek leczenia.

Dla organizacji pacjentów wspierających osoby z chorobami wątroby największą porażką jest sytuacja, gdy w dobie tak dalece rozwiniętej diagnostyki i możliwości leczenia nie potrafimy zdiagnozować i wyleczyć chorego z marskością wątroby zanim rozwinie się u niego choroba nowotworowa. A przecież – znając przyczyny powstawania tej groźnej choroby – można jej zapobiec. Może w tym pomóc choćby odpowiednio wcześniej wykonany test na obecność wirusa HCV.

Jeśli już dochodzi do choroby nowotworowej, bardzo istotne jest, aby diagnoza została postawiona jak najwcześniej, w momencie gdy istnieje jeszcze szansa na usunięcie guzów za pomocą zabiegu chirurgicznego bądź innych metod leczenia inwazyjnego. Wielu pacjentom udaje się oszczędzić życie dzięki transplantacji wątroby.

Najtrudniej jest pogodzić się z sytuacją, gdy wszystkie dostępne rozwiązania są już niemożliwe z powodu zbytniego zaawansowania choroby nowotworowej.

Brakuje nam systemu diagnozowania pacjentów pod kątem czynników wywołujących nowotwór

wątroby. Brakuje również zorganizowanej i koordynowanej opieki oraz współpracy ośrodków. Dzięki nim diagnostyka i leczenie mogłyby być znacznie sprawniejsze i przynosić lepsze efekty. Dopóki pacjent poszukujący leczenia i opieki będzie skazany jedynie na siebie i swoich bliskich, dopóty śmiertelność tej choroby będzie nadal wysoka. Natomiast przy odpowiednich zmianach organizacyjnych i systemowych skuteczność leczenia może się poprawić na tyle, aby móc postrzegać nowotwór wątroby jako chorobę przewlekłą.

Dlatego niezwykle ważne jest szerzenie wiedzy na temat czynników wpływających na powstawanie nowotworu wątroby, na temat metod wczesnego diagnozowania i terapii. Istotne są również zmiany organizacyjne, w tym utworzenie sieci ośrodków referencyjnych, w których pacjent mógłby od początku do końca przejść szybką ścieżkę diagnostyki i doboru metody leczenia.

Mając na uwadze, że ponad 60 proc. przypadków nowotworu wątroby w krajach naszej szerokości geograficznej wywołane jest wirusem HCV, a ten w blisko 80 procentach został przeniesiony do organizmu chorego w wyniku zakażeń jatrogennych, naszym moralnym obowiązkiem jest odczarowanie tej choroby i zajęcie się osobami poszkodowanymi ze szczególną troską, na jaką zasługują.

Rozdział 2.

Rak wątrobowokomórkowy wobec innych nowotworów złośliwych

Maciej Krzakowski

Epidemiologia

Pierwsze porównanie raka wątrobowokomórkowego do innych nowotworów złośliwych dotyczy charakterystyki epidemiologicznej. Rak wątrobowokomórkowy jest w Polsce rozpoznawany – według Krajowego Rejestru Nowotworów – u około 1600 chorych (mężczyźni – około 1000, kobiety – około 600). Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego jest w Polsce z pewnością większa, o czym świadczy liczba zgonów wynosząca około 2000 rocznie. Rak wątrobowokomórkowy jest – pod względem częstości zgłaszalności w Polsce – 16. nowotworem u mężczyzn i 23. u kobiet [1], natomiast na świecie rak wątrobowokomórkowy znajduje się na 5. miejscu u mężczyzn (ponad 500 000 zachorowań) i 9. u kobiet (niemal 250 000) [2]. Rak wątrobowokomórkowy jest – pod względem wskaźników zachorowalności

i w porównaniu do wielu innych nowotworów (np. rak płuca, rak piersi lub rak jelita grubego) – najbardziej istotnym problemem wśród nowotworów w Polsce. Należy mieć na uwadze systematyczne zwiększenie zapadalności wskutek częściej występujących czynników ryzyka (marskość wątroby związana z nadużywaniem alkoholu oraz niealkoholowe stłuszczenie wątroby u osób z otyłością i cukrzycą typu 2.).

Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego na świecie ogólnie zwiększa się, przy czym istnieją różnice geograficzne – największa zachorowalność dotyczy wielu krajów Azji i Afryki (mniejsza – kraje europejskie), co odpowiada rozpowszechnieniu zapaleń wątroby wywołanych zakażeniami wirusowymi z wtórną marskością. W krajach rozwiniętych (Europa i Ameryka Północna) najważniejszymi czynnikami ryzyka są natomiast długotrwałe nadużywanie alkoholu i niealkoholowe stłuszczenie wątroby (stany prowadzące u wielu osób do marskości wątroby), a przewlekłe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus*; HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus*; HCV) mają nieco mniejsze znaczenie. Istotne jest, że częstość występowania raka wątroby w wielu krajach rozwiniętych (np. większość krajów Europy i Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) zwiększa się [2].

prof. dr hab. n. med.
Maciej Krzakowski

Krajowy konsultant w dziedzinie onkologii klinicznej, specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej i radioterapii onkologicznej, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie.

Rak wątroby ma – pod względem geograficznego rozkładu zachorowań oraz zależności od stylu życia – podobny charakter do kilku innych nowotworów.

Profilaktyka

Pod względem możliwości pierwotnej profilaktyki rak wątrobowokomórkowy jest podobny do kilku innych nowotworów złośliwych. Pierwotna profilaktyka polega na zapobieganiu marskości wątroby z wykorzystaniem szczepień przeciw HBV i właściwym leczeniu osób zakażonych HBV lub HCV oraz ograniczeniu wpływu innych czynników ryzyka (otyłość, cukrzyca typu 2. i przewlekłe nadużywanie alkoholu) [2]. Sytuacja w zakresie pierwotnej profilaktyki jest zatem zbliżona do wykorzystywanej w innych nowotworach (np. eliminowanie narażenia na dym tytoniowy w przypadku raka płuca lub nieprawidłowości dietetycznych w przypadku raka jelita grubego).

W odniesieniu do raka wątrobowokomórkowego nie udowodniono wartości ogólnopopulacyjnych badań przesiewowych, co odróżnia omawiany nowotwór od raka piersi, raka szyjki macicy i raka jelita grubego oraz raka płuca (ostatnio wykazane możliwości zmniejszenia umieralności w następstwie wczesnego wykrywania za pomocą niskodawkowej tomografii komputerowej). Natomiast niewątpliwie uzasadnione jest prowadzenie onkologicznego nadzoru nad osobami z marskością wątroby (szczególnie osoby należące do grupy A i B w czynnościowej klasyfikacji Childa-Pugha), ponieważ 90 proc. raków wątrobowokomórkowych rozwija się na podłożu marskości. Nadzór polega na wykonywaniu badania ultrasonograficznego w odstępach 6-miesięcznych [3]. Możliwość wykorzystania nadzoru onkologicznego w kierunku wykrywania raka wątrobowokomórkowego o wczesnym zaawansowaniu wyróżnia go zatem od innych nowotworów.

Diagnostyka

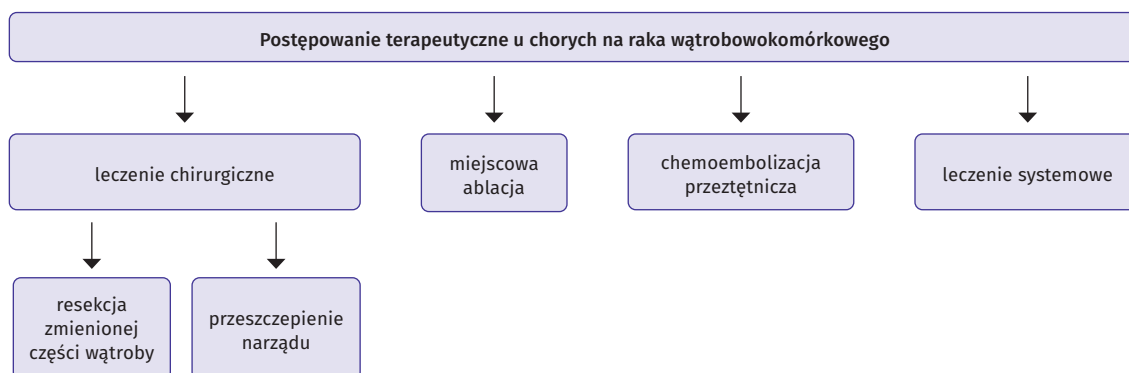
Podstawowym problemem w diagnostyce raka wątrobowokomórkowego jest „przebudowanie chorobowe” mięszu wątroby w przebiegu marskości,

co różni omawiany nowotwór od wielu innych procesów rozrostowych. Zasadniczą różnicą w porównaniu do innych nowotworów jest fakt, że rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego można ustalić bez konieczności wykonania biopsji i badania patomorfologicznego – od 2001 roku wprowadzono kryteria rozpoznania na podstawie wyników badań obrazowych (zastosowanie dynamicznej metody kontrastowego rezonansu magnetycznego) i stężenia alfa-fetoproteiny (marker raka wątrobowo komórkowego) w surowicy [2]. Jednak w przypadkach możliwości wykonania biopsji należy uzyskać materiał do badania patomorfologicznego (barwienie hematoksyliną i eozyną oraz ocena immunohistochemiczna), co pozwala odróżnić „czystego” raka wątrobowokomórkowego od postaci mieszanych.

Drugą cechą wyróżniającą raka wątrobowokomórkowego wśród innych nowotworów jest wykorzystanie klasyfikacji zaawansowania BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*), która uwzględnia – oprócz wielkości zmian i szerzenia się nowotworu poza wątrobę – również stan sprawności chorych i wydolność narządu według skali Childa-Pugha [4, 5]. Klasyfikacja BCLC została wprowadzona w celu dostosowania odpowiednich metod leczenia do indywidualnej charakterystyki chorych.

Leczenie

Postępowanie terapeutyczne u chorych na raka wątrobowokomórkowego wyznacza – podobnie do wielu innych nowotworów – zaawansowanie choroby i wydolność wątroby oraz stan sprawności chorych [5]. Możliwe do stosowania metody obejmują leczenie chirurgiczne (resekcja zmienionej części wątroby lub przeszczepienie), miejscową ablację, chemoembolizację przektętniczą oraz leczenie systemowe (przede wszystkim – inhibitory angiogenezy i blokery punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej) [6]. Porównanie z innymi nowotworami wskazuje, że w raku wątrobowokomórkowym w mniejszym stopniu wykorzystywane jest postępowanie skojarzone z udziałem wymienionych metod (przykładowo – w raku



Rycina 1. Metody leczenia u chorych na raka wątrobowokomórkowego

wątrobowokomórkowym nie udowodniono dotychczas wartości dla uzupełniającego leczenia pooperacyjnego, co jest standardem postępowania w wielu innych nowotworach litych).

Inną cechą wyróżniającą raka wątrobowokomórkowego jest ograniczone wykorzystanie radioterapii, która – w postaci napromieniania stereotaktycznego – może być stosowana alternatywnie wobec metod ablacyjnych. Konwencjonalna radioterapia może mieć zastosowanie w postępowaniu paliatywnym (np. napromienianie bolesnych przerzutów w kościach) [6]. Większe zastosowanie mają natomiast metody ablacji termicznej, które mogą być w określonych sytuacjach alternatywą dla resekcji.

Odnotować należy istotny postęp – podobnie do wielu innych nowotworów – w zakresie leczenia systemowego. Nowe metody leczenia antyangiogenne i immunoterapii – wprowadzone w raku wątrobowokomórkowym – mają szczególne znaczenie wobec nieskuteczności chemioterapii z zastosowaniem klasycznych leków cytotoksycznych. Leki antyangiogenne i inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych mogą być od niedawna stosowane sekwencyjnie [6]. Wprowadzenie nowoczesnych leków ukierunkowanych i immunoterapii oraz poszerzenie możliwości sekwencyjnego leczenia w raku wątrobowokomórkowym jest – w związku z powyższym – sytuacją podobną do obserwowanej w innych nowotworach.

Rozdział 3.

Rak wątrobowokomórkowy. Epidemiologia

Krzysztof Zieniewicz

Pierwotny rak wątroby zajmuje obecnie piąte miejsce na liście nowotworów pod względem zapadalności i drugie pod względem częstości zgonów spowodowanych nowotworami globalnie, z liczbą 854 000 nowych przypadków i 810 000 zgonów rocznie, co stanowi ok. 7 proc. ogółu raków.

Pierwotny rak wątrobowokomórkowy (HCC *hepatocellular cancer*) stanowi ok. 90 proc. wszystkich pierwotnych nowotworów złośliwych wątroby i stanowi istotny problem nie tylko medyczny, ale również dla systemów opieki zdrowotnej w krajach o niskim PKB i bogatych krajach zachodnich. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem w całej populacji, osiągając szczyt około 70. roku życia. Zdecydowanie częściej występuje u mężczyzn – 2–2,5:1. Współcześnie jest to nowotwór o najdynamiczniej wzrastającej zapadalności.

Zwracają uwagę znaczące geograficzne dysproporcje zapadalności. Nawyższa jest ona we wschodniej Azji (ponad 50 proc. przypadków w Chinach) oraz w subsaharyjskiej Afryce, razem stanowiąc 85 proc. wszystkich przypadków.

W Polsce zapadalność według danych WHO z 2019 r. wynosi 3,2/100 000 populacji.

Liczba rozpoznań i zgonów związanych z tym nowotworem wyniosła w Europie pod koniec pierwszej dekady 21. wieku ponad 60 tysięcy rocznie. Umieralność mężczyzn wzrasta w ostatnich dekadach

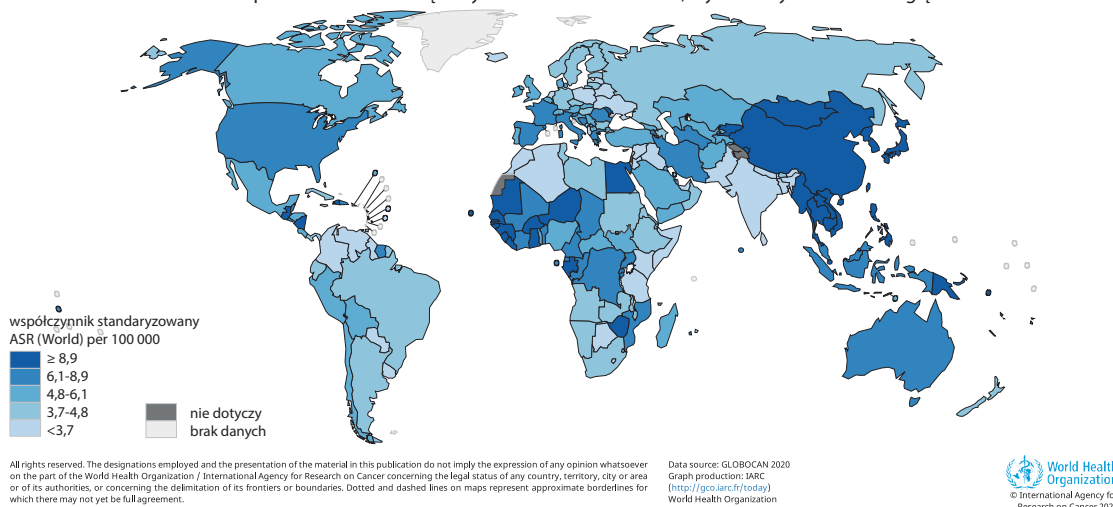
w zdecydowanej większości krajów europejskich, poza Finlandią, Francją, Włochami, Holandią i Szwecją. Uważa się, że podstawowa przyczyna wzrostu zapadalności na HCC wynika z epidemii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV), której apogeum przypało w Europie na lata 1940–1960.

Istotną rolę we wzroście zapadalności na HCC w Europie odgrywa wirus zapalenia wątroby typu B (HBV), zwłaszcza w krajach o dużej imigracji z rejonów endemicznych – przede wszystkim Afryki Północnej. W ostatnich latach udało się uzyskać spadek

prof. dr hab. n. med. Krzysztof Zieniewicz

Kierownik Katedry i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Centralnego Szpitala Klinicznego UCK Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Chirurg, transplantolog kliniczny, onkolog. Były prezes Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego. Członek zarządu European Liver and Intestine Transplant Association, członek Towarzystwa Chirurgów Polskich, The Polish Society For Organ Donation, European Society for Organ Transplantation, International Liver Transplantation Society, American Society of Transplant Surgeons, Compagnons Hepatobiliaires. Członek zespołu, który wykonał pierwsze w Polsce udane przeszczepienie wątroby u dorosłego oraz pierwsze jednoczasowe przeszczepienia serca i wątroby. Lider projektu „Transplantacja wątroby po zastosowaniu mechanicznej pozaustrojowej perfuzji wątroby w hipotermii techniką D-HOPE – pionierska operacja w Polsce”.

Szacowana zapadalność na raka wątroby na świecie w 2020 roku, wystandaryzowana ze względu na wiek



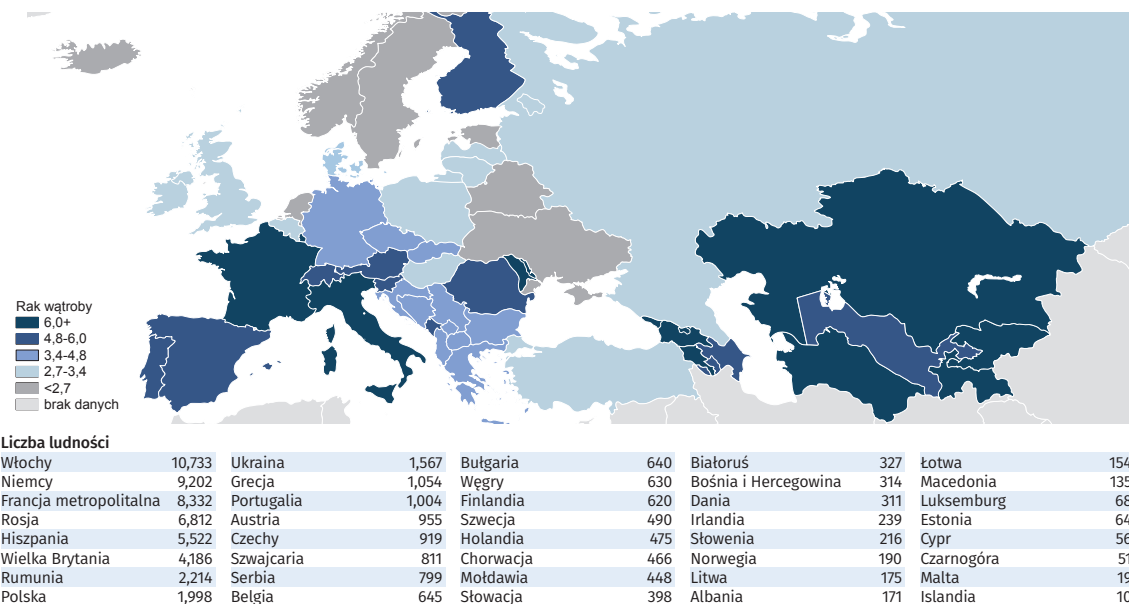
Rycina 1. Zapadalność na raka wątroby na świecie. GLOBOCAN 2018. WHO, International Agency for Research on Cancer 2019

zachorowań na HBV dzięki powszechnym i skutecznym szczepieniom, w tym dzieci. Zapadalność na HCC ma szansę zmniejszyć się w przyszłości dzięki wprowadzeniu leków przeciwwirusowych hamujących replikację HBV oraz w ostatnich 5 latach – leków przeciw wirusowi HCV (tzw. DAAs *Direct-Acting Antivirals*).

HCC może występować w każdym wieku. W krajach Afryki i Azji dotyczy najczęściej osób między 20. i 40.

rokiem życia, natomiast w krajach o niskiej zachorowalności zwykle występuje później (50–70. rok życia).

Do rozwoju HCC dochodzi przede wszystkim u chorych z marskością pozapalną wątroby (80–90 proc.), która jest związana z zakażeniami HBV i/lub HCV. W grupie chorych z marskością wątroby HCC jest najczęstszą przyczyną zgonu. W przypadku infekcji HBV niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia HCC jest genotyp C wirusa, wysoka



Rycina 2. Zapadalność na pierwotnego raka wątroby w Europie. <http://globocan.iarc.fr> EASL Guidelines. Journal of Hepatology, 2018

wiremia i antygenemia HBe. W przypadku HCV – genotyp 1b wirusa.

W Polsce liczba nowych zakażeń HBV podczas ostatniej dekady zmniejszyła się do poniżej 2 tysięcy rocznie w związku z powszechnymi szczepieniami i poprawą warunków sanitarnych. Ryzyko HCC dotyczy głównie osób zakażonych przed 20–50 laty, nosicieli powierzchniowego antygeny wirusa typu B (HbsAg). Populacja ta wynosi prawdopodobnie około 300 tysięcy. Ryzyko wystąpienia HCC jest 100-krotnie większe u osób zakażonych HBV. Szybka integracja genetycznego materiału wirusa i gospodarza po zakażeniu umożliwia rozwój HCC w morfologicznie zdrowej wątrobie. W populacji polskiej występowanie HCC u osób bez marskości wątroby jest stwierdzane bardzo rzadko, w porównaniu do wysokiej częstości w zaawansowanym stadium marskości. Skuteczne leczenie przeciwwirusowe istotnie obniża ryzyko zachorowania na HCC. Utażone zakażenie HBV, z potwierdzoną obecnością DNA wirusa w wątrobie i brakiem materiału genetycznego w surowicy, stanowi istotną część tzw. marskości kryptogennej i jest również czynnikiem zwiększonego ryzyka rozwoju HCC.

W zakażeniu HCV nie dochodzi do integracji materiału genetycznego wirusa z DNA hepatocyta. U 2–8 proc. osób z marskością wątroby, związaną z zakażeniem HCV, zwykle po 30–40 latach trwania zakażenia występuje HCC. U większości osób zakażonych HCV w Polsce – ogółem około 700 tysięcy – do zakażenia doszło przed 30–50 laty w związku z przetoczeniami krwi i preparatów krwiopochodnych przed opracowaniem diagnostycznych testów oraz wskutek stosowania źle wysterylizowanych igieł i strzykawek wielokrotnego użytku. Występowanie HCC u osób zakażonych HCV bez zaawansowanej patologii wątroby jest rzadkie i wiąże się z innymi czynnikami ryzyka. U około 10 proc. chorych z zakażeniem HCV w Polsce stwierdza się mieszane zakażenie HCV i HBV, które jest związane z dużym ryzykiem rozwoju HCC, zwłaszcza wobec ograniczonej skuteczności leczenia i szybkiego rozwoju marskości.

Szacuje się, że u ok. 30 proc. chorych z dokonaną marskością wątroby HCC wystąpi w ciągu ich życia. Dotyczyć to będzie w rocznej obserwacji ok. 2 proc. chorych z zakażeniem HBV i 3–8 proc.

z zakażeniem HCV. Trombocytopenia, żylaki przełyku, zaawansowane nadciśnienie wrotne, włóknienie wątroby potwierdzone w badaniu elastograficznym – to dodatkowe czynniki ryzyka rozwoju HCC.

Inne, od dawna znane czynniki etiologiczne, odpowiadają za ok. 15 proc. zachorowań na HCC. Są nimi:

- nadużywanie alkoholu (> 50–70 g/dzień zwiększa ryzyko 13-krotnie),
- długotrwała ekspozycja na aflatoksyny (produkty spożywcze zanieczyszczone *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasitivus*),
- preparaty hormonalne (androgeny, steroidy anaboliczne, środki antykoncepcyjne z estrogenami),
- niektóre leki (np. metotreksat, metyldopa),
- dziedziczne choroby metaboliczne (hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytrypsyny, tyrozynezemia typu 1, galaktozemia, porfiria),
- inne przewlekłe choroby wątroby, jak pierwotna żółciowa marskość wątroby (PBC – *primary biliary cirrhosis*), czy autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH – *autoimmune hepatitis*), zwłaszcza w stadium marskości,
- zespół metaboliczny odpowiedzialny za występowanie niealkoholowej choroby stłuszczeniowej wątroby (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*),
- transformacja do HCC gruczolaków, zwłaszcza typu 2 z mutacją genu beta-keniny.

Otyłość, cukrzyca i stłuszczenie wątroby działają synergistycznie, choć mechanizm tego działania nie został dotychczas wyjaśniony. Samo stłuszczenie wątroby uznaje się za dodatkowy czynnik ryzyka u chorych z wirusowymi zapaleniami wątroby. Niewątpliwie, wzrost zachorowań na HCC w nadchodzących latach będzie najwyższy właśnie w grupie pacjentów z chorobą stłuszczeniową wątroby i zespołem metabolicznym.

U chorych zakażonych HIV (*human immunodeficiency virus*) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia HCC w porównaniu z niezakażonymi. Wirus ten stanowi dodatkowy czynnik ryzyka zachorowania na HCC u chorych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C. Również palenie tytoniu odgrywa ważną rolę w etiopatogenezie HCC.

Rozdział 4.

Rak wątrobowokomórkowy – perspektywa kliniczna

Dr. n. med. Leszek Kraj

Rak wątrobowokomórkowy – przyczyny i czynniki ryzyka

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) jest nowotworem wywodzącym się z komórek wątroby (hepatocytów) i jest najczęstszym pierwotnym nowotworem tego narządu (ponad 80 przypadków). Najważniejszym czynnikiem ryzyka rozwoju HCC, niezależnie od etiologii, jest marskość wątroby. Do rozwoju raka dochodzi w wyniku transformacji złośliwej, kiedy tzw. guzki regeneracyjne powstające w marskiej wątrobie ulegają przekształceniu do zmian dysplastycznych a następnie złośliwych (rycina 1.).

Szacuje się, że 1–8 proc. pacjentów z marskością wątroby zapada rocznie na HCC a nawet

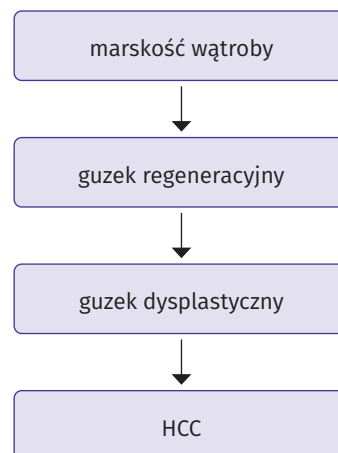
u 1/3 pacjentów ze zdiagnozowaną marskością wątroby nowotwór rozwinie się w ciągu ich całego życia. U większości chorych na HCC identyfikuje się jeden lub więcej czynników ryzyka.

Do głównych czynników ryzyka rozwoju raka wątrobowokomórkowego należą:

- przewlekłe zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B (*hepatitis B virus* – HBV) i typu C (*hepatitis C virus* – HCV),
- regularne spożywanie alkoholu,

dr n. med. Leszek Kraj

Onkolog kliniczny, adiunkt w Klinice Hematologii, Onkologii i Chorób Wewnętrznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zajmuje się systemowym leczeniem nowotworów, a także koordynuje zajęcia dydaktyczne z onkologii klinicznej dla studentów I Wydziału Lekarskiego. Zainteresowania naukowe koncentrują się wokół nowotworów układu pokarmowego, metabolizmu aminokwasów i leczenia wspomagającego. Jest autorem lub współautorem kilkunastu prac opublikowanych w polskich i zagranicznych czasopiśmie naukowych. Członek Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO).



Rycina 1. Patogeneza raka wątrobowokomórkowego

- niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (*non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD),
- cukrzyca, otyłość, zespół metaboliczny,
- długotrwała ekspozycja na preparaty hormonalne (anaboliki, środki antykoncepcyjne), metotreksat, aflatoksyny,
- wrodzone choroby metaboliczne (hemochromatoza, choroba Wilsona, niedobór alfa-1-antytetrypsyny, porfria skórna późna).

W Azji południowo-wschodniej oraz Afryce większość zachorowań jest związana z infekcją HBV (>60%). W krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, znaczna część zachorowań związana jest z zakażeniem HCV. U większości pacjentów z HCC zakażonych HCV czy HBV stwierdza się jednocześnie współistnienie innych w/w czynników ryzyka. Szczególnie niebezpieczna jest koinfekcja HBV/HCV czy dodatkowo zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). HCC rozwija się statystycznie częściej u mężczyzn niż u kobiet.

Regularne spożywanie alkoholu (50–80 g/dobę i więcej) jest niewątpliwie związane z większym ryzykiem zachorowania na HCC. W przypadku nadużywania alkoholu oraz zakażenia HCV czy HBV ryzyko to wzrasta kilkunastokrotnie.

W krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, obserwuje się wzrost występowania HCC na tle zaburzeń metabolicznych m.in. związanych z otyłością. W Stanach Zjednoczonych niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) staje się jedną z ważniejszych przyczyn HCC. Wobec coraz skuteczniejszego leczenia zakażeń HCV czy powszechnych programów szczepień przeciwko HBV to właśnie NAFLD stanowi obecnie głównie wyzwanie epidemiologiczne.

Ekspozycja na aflatoksyny w diecie jest często wymienianym czynnikiem ryzyka HCC. Jej źródłem są grzyby *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasiticus*. Jednak z praktycznego punktu widzenia jest ona istotnym czynnikiem ryzyka jedynie w rejonach świata, w których występują problemy z właściwym przechowywaniem żywności (Afryka, Azja).

Jedynie 10–15 proc. przypadków HCC diagnozowanych jest w tzw. zdrowej wątrobie u pacjentów bez zidentyfikowanych czynników ryzyka rozwoju

HCC i z prawidłową funkcją wątroby. Jednym z typów HCC w tej grupie jest tzw. wariant włóknisto-blaszkowy raka wątrobowokomórkowego. Na ten wariant najczęściej chorują młodzi ludzie w wieku 20–30 lat.

Rak wątrobowokomórkowy – obraz kliniczny

Wątroba jest narządem o znacznej rezerwie funkcjonalnej i uszkodzenie nawet dużej jej części początkowo nie zakłóca funkcjonowania tego organu. Tak więc w początkowych etapach choroby HCC rozwija się bezobjawowo lub skąpoobjawowo. Małe guzy są wykrywane przypadkowo w badaniach obrazowych (np. USG) wykonywanych z innych przyczyn. Proces nowotworzenia polegający na przekształceniu się guzka regeneracyjnego w raka wątrobowokomórkowego trwa najczęściej 4–12 miesięcy.

Objawy chorobowe są często niecharakterystyczne i zależą od stopnia zaawansowania nowotworu oraz wydolności wątroby. Jak wspomniano wyżej, HCC najczęściej towarzyszy marskości wątroby. Poniższe objawy kliniczne mogą odpowiadać objawom marskości:

- niespecyficzne bóle brzucha,
- krwawienia z żyłaków przełyku lub dna żołądka,
- utrata masy ciała,
- pogorszenie funkcji wątroby w badaniach laboratoryjnych (hipertransaminazemia, zaburzenia krzepnięcia),
- żółtaczka,
- wodobrzusze,
- osłabienie,
- biegunka, wzdęcia,
- objawy encefalopatii.

Powiększenie wątroby z wyczuwalnym guzem w okolicy prawego podżebrza czy utrata masy ciała świadczą już o znacznym zaawansowaniu choroby. Rzadko pierwszym objawem raka wątrobowokomórkowego może być masywne krwawienie do jamy otrzewnej, charakteryzujące się nagłym początkiem, silnym bólem brzucha i objawami wstrząsu ze spadkiem

ciśnienia tętniczego krwi. Żółtaczka wynikająca z ucisku lub nacieku guza na przewody żółciowe zdarza się rzadko (1–2 proc. pacjentów).

Często obserwowanym zaburzeniem w badaniach morfologii krwi u pacjentów z HCC jest małopłytkowość, wynikająca nie bezpośrednio z obecności samego guza a marskości wątroby (jako efekt zwiększonego niszczenia płytek w powiększonej śledzionie – tzw. hipersplenizm). W 5–30 proc. przypadków w grupie pacjentów z marskością wątroby dochodzi także do upośledzenia funkcji nerek w przebiegu tzw. zespołu wątrobowo-nerkowego.

W przypadku pojawienia się zmian przerzutowych do innych narządów, mogą pojawić się objawy takie jak: duszność, kaszel, bóle kostne, osłabienie. Przerzuty HCC najczęściej lokalizują się w płucach, kościach, węzłach chłonnych jamy brzusznej i nadnerczach. W momencie rozpoznania choroby zmiany pozawątrobowe stwierdza się u 37–48 proc. pacjentów.

W przebiegu HCC obserwuje się także zaburzenia funkcji układów czy narządów nie zajętych bezpośrednio przez nowotwór czyli tzw. zespoły paranowotworowe. Mogą one niekiedy wyprzedzać postawienie rozpoznania raka wątrobowokomórkowego. Do zespołów paranowotworowych mogących występować w przebiegu HCC należą:

- hiperkalcemia,
- hipoglikemia,
- hipercholesterolemia,
- czerwienica prawdziwa,
- porfiria skórna późna,
- pęcherzyca liściasta.

Reasumując, obraz kliniczny w przypadku HCC jest głównie determinowany upośledzeniem funkcji wątroby, a nie tylko samą obecnością nowotworu. To sprawia, że pacjenci z rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowym wymagają szczególnej opieki w ramach zespołów wielodyscyplinarnych, skupiających się nie tylko na leczeniu samego HCC.

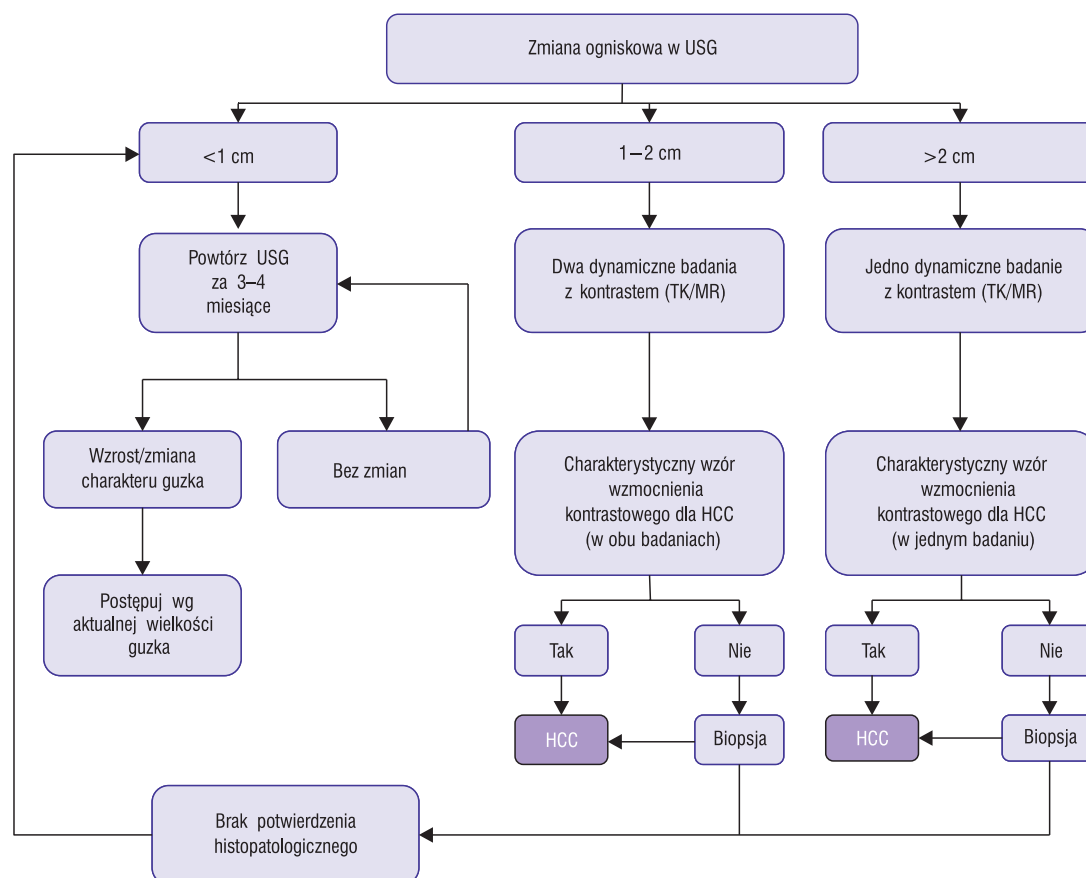
Rak wątrobowokomórkowy – diagnostyka

Do podstawowych narzędzi diagnostycznych mających na celu wykrycie i rozpoznanie HCC należą

badania obrazowe, takie jak badanie ultrasonograficzne (USG), tomografia komputerowa (TK) i rezonans magnetyczny (MR). Pierwszym i najczęściej wykonywanym badaniem obrazowym jest USG, którego głównym celem jest wykrycie guza, a podstawową zaletą – małoinwazyjność (badanie wykonywane bez kontrastu czy promieniowania). U pacjentów bez żadnych objawów choroby, przypadkowe wykrycie guza wątroby w USG (zmiana >1 cm) jest podstawą do poszerzenia diagnostyki. Rokowanie u pacjentów bezobjawowych jest najlepsze. Dlatego badania przesiewowe w kierunku HCC u pacjentów z grup ryzyka pozwalają na wcześniejsze wykrycie tego nowotworu, a co za tym idzie zwiększają szanse na całkowite wyleczenie. Najczęściej zalecanym badaniem w grupach ryzyka jest właśnie badanie USG wykonywane co 6–12 miesięcy. W Polsce brakuje jasno sprecyzowanych i dostępnych programów badań przesiewowych w tym zakresie.

W onkologii klasyczne potwierdzenie rozpoznania nowotworu złośliwego opiera się na badaniu mikroskopowym tzw. badaniu histopatologicznym lub cytologicznym. Po wykonaniu biopsji lub wycięciu podejrzanych tkanek należy potwierdzić obecność komórek nowotworowych przy użyciu mikroskopu. W takim przypadku ostateczne rozpoznanie jest stawiane przez specjalistę patomorfologa. Na tym tle HCC należy to nowotworów wyjątkowych, ponieważ ostateczne rozpoznanie tej choroby jest możliwe także bez wykonywania biopsji i badań patomorfologicznych

U pacjentów ze stwierdzoną marskością wątroby i guzem wątroby o średnicy >1 cm możliwe jest odstąpienie od rozpoznania histologicznego lub cytologicznego pod warunkiem stwierdzenia typowego obrazu dla HCC w badaniu radiologicznym. W tym celu wykorzystuje się badania tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego zawsze z użyciem środka kontrastowego. Badania te należy przeprowadzić w trzech fazach: tętniczej, żyłnej wrotnej i równowagi. Rozpoznanie HCC opiera się na stwierdzeniu tzw. wzmocnienia kontrastowego w fazie tętniczej (ang. *wash-in*) oraz wypłukiwaniem kontrastu z ogniska w fazie żyłnej wrotnej lub równowagi (ang. *wash-out*). U pacjentów bez marskości wątroby lub w przypadku wątpliwości w rozpoznaniu HCC w badaniach TK czy



Rycina 2. Algorytm diagnostyczny zmiany ogniskowej w wątrobie – Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

MR, należy wykonać biopsję guza nowotworowego celem ustalenia ostatecznego rozpoznania.

Algorytm postępowania u pacjentów ze zmianą ogniskową w wątrobie rekomendowany przez Sekcję Hepatologii Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii przedstawiono na rycinie 2.

Najczęściej używanym biomarkerem HCC wykrywanym w surowicy krwi jest alfa-fetoproteina (AFP). Jednak u części pacjentów poziom tego

markera może być prawidłowy pomimo obecności HCC (czułość AFP 40–60 proc.) Z drugiej strony, AFP nie jest markerem specyficznym tylko dla HCC. Jego podwyższony poziom stwierdza się także w innych nowotworach (np. rak jądra) oraz u pacjentów z marskością wątroby bez zmian nowotworowych. Współcześnie rola AFP sprowadza się głównie do monitorowania ewentualnego nawrotu choroby po leczeniu radykalnym.

Rozdział 5.

Niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym

Izabela Obarska

Według najnowszych danych pochodzących z Krajowego Rejestru Nowotworów na nowotwór złośliwy wątroby lub przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych (kod ICD-10 C22) zachorowało w Polsce w 2018 r. 1491 osób (915 mężczyzn i 576 kobiet). Surowy współczynnik zachorowalności wyniósł zatem odpowiednio: 4,9 : 100 000 w przypadku mężczyzn

oraz 2,9 : 100 000 w przypadku kobiet. Liczba zgonów wśród mężczyzn – to 1216, a wśród kobiet 884. Surowe współczynniki umieralności wyniosły odpowiednio 6,5 : 100 000 i 4,5 : 100 000.

Rokowanie w raku wątrobowokomórkowym (HCC) zależy od stopnia zaawansowania oraz zastosowanej metody leczenia. Stopień zaawansowania mierzony jest za pomocą klasyfikacji BCLC (ang. Barcelona Clinic Liver Cancer), w której 0 oznacza bardzo wczesny stopień, A – wczesny, B – średnio zaawansowany, C – zaawansowany oraz D – końcowy. 5-letnie przeżycie pacjentów z HCC nie przekracza 10 proc., a średni czas przeżycia chorych niekwalifikujących się do leczenia miejscowego wynosi zaledwie kilka miesięcy. Po resekcji wątroby 5-letnie przeżycie wynosi ok. 34–65 proc. Po przeszczepieniu wątroby odsetek 5-letnich przeżyć wzrasta do ok. 80 proc. Pacjenci z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym w stopniu C według BCLC (pacjenci objawowi w stanie sprawności ECOG 0-1, z naciekaniami segmentalnym lub żyły wrotnej lub rozsiewem pozawątrobowym) charakteryzują się gorszym rokowaniem. Oczekiwana długość przeżycia tych chorych wynosi ok. 6–8 miesięcy (mediana), a roczna przeżywalność – ok. 25 proc.

Izabela Obarska

Ekspert systemu ochrony zdrowia w zakresie polityki lekowej, refundacji i dostępności rynkowej, wykładowca w Centrum Szkolenia Podyplomowego Uczelni Łazarskiego, absolwentka Wydziału Farmacji Uniwersytetu Jagiellońskiego, studiów podyplomowych w zakresie prawa medycznego i bioetyki oraz zarządzania sferą usług medycznych, naczelnik Wydziału Gospodarki Lekami w Małopolskim Oddziale Wojewódzkim Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2011–2015, dyrektor Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji w Ministerstwie Zdrowia w latach 2016–2017.

Współautor raportów: Wycena świadczeń w programach lekowych istotnym elementem budowy strategii zwiększenia dostępu do innowacyjnych terapii w chorobach autoimmunizacyjnych; Dostęp do leczenia biologicznego w Polsce; Optymalizacja leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów. Personalizacja kluczem do poprawy efektywności terapii; Profilaktyka chorób zakaźnych w Polsce. Refundacja apteczna szansą na poprawę dostępności do szczepień ochronnych oraz Immunoterapia w drobnokomórkowym raku płuca – szansa pacjentów na dłuższe życie.

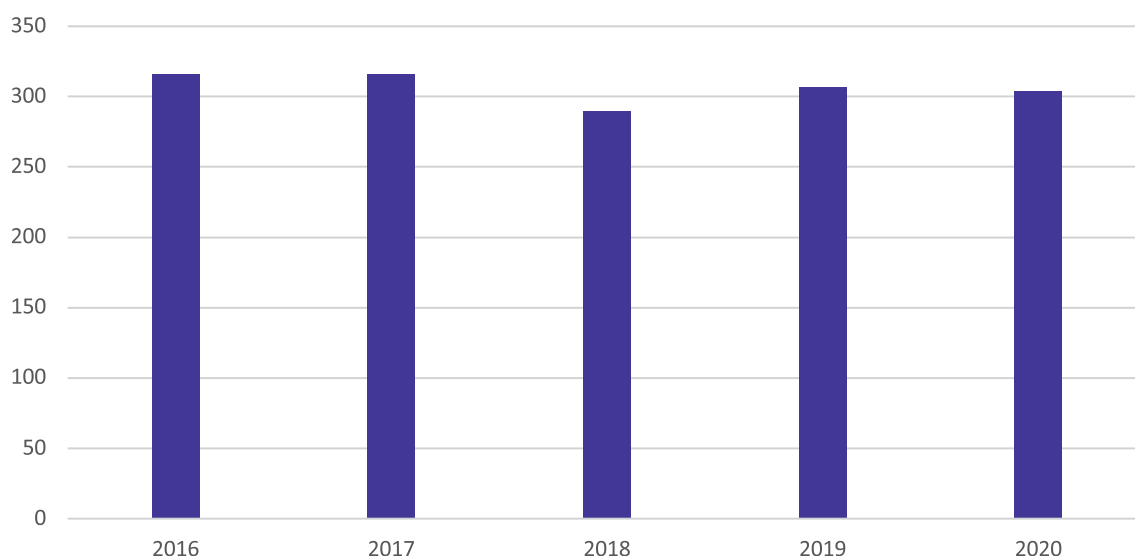
Tabela 1. Wydatki płatnika publicznego na wybrane procedury zrealizowane w ramach leczenia radykalnego w latach 2015–2020

Procedura wg ICD-9	Rok	Liczba świadczeń	Wartość refundacji
50.2 – miejscowe wycięcie lub zniszczenie zmiany lub tkanki wątroby	2015	2843	25 894 897
	2016	2668	24 584 635
	2017	3102	28 421 372
	2018	3116	29 756 550
	2019	3066	33 459 831
	2020	2656	29 606 891
50.3 – częściowe usunięcie wątroby	2015	804	13 007 293
	2016	867	13 670 981
	2017	1003	16 602 009
	2018	912	16 271 330
	2019	1025	19 707 134
	2020	853	15 915 009
50.4 – całkowite usunięcie wątroby	2015	55	11 274 983
	2016	67	14 903 202
	2017	81	17 668 059
	2018	66	15 504 165
	2019	46	11 836 032
	2020	34	7 646 462
50.5 – przeszczep wątroby	2015	162	33 863 436
	2016	287	58 399 065
	2017	354	73 569 495
	2018	313	66 928 064
	2019	344	76 332 017
	2020	300	66 601 930

Dostęp do leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w Polsce

Na przestrzeni ostatnich lat jesteśmy świadkami ogromnego postępu w leczeniu HCC. Dostępne terapie dzielą się na te, które z założenia mają wyleczyć pacjenta oraz te, które wydłużają przeżycie i hamują postęp

choroby. Leczenie radykalne HCC jest możliwe wyłącznie u chorych znajdujących się we wczesnym stadium choroby (ok. 5–35 proc.) Obejmuje ono m.in. resekcję chirurgiczną guza i ortotopowe przeszczepienie wątroby, które zapewniają długotrwałą odpowiedź na leczenie z poprawą w zakresie przeżycia całkowitego.



Wykres 1. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.5 w latach 2016–2020

Wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia przeznaczane na wybrane procedury zrealizowanych w ramach leczenia radykalnego w latach 2015–2020 przedstawia tabela 1.

Terapie ukierunkowane na wydłużenie przeżycia oraz spowolnienie progresji nowotworu obejmują techniki leczenia lokoregionalnego i terapie systemowe.

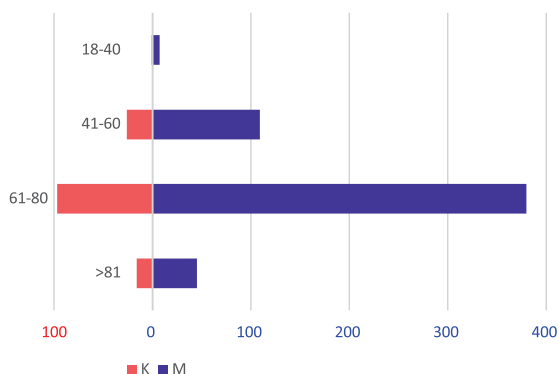
Leczenie systemowe jest strategią leczenia rekomendowaną jako najlepsza opcja dla chorych w stopniu C zaawansowania według BCLC, ale jest również właściwe dla pacjentów na wcześniejszych etapach – przede wszystkim pacjentów w stopniu B według BCLC, niekwalifikujących się do leczenia lokoregionalnego, ale także dla wybranych pacjentów w stopniu D, o parametrach choroby zbliżonych do zaawansowania w stopniu C.

Dominującą metodą aktywnego leczenia w populacji polskich chorych z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego ani lokoregionalnego, jest monoterapia sorafenibem. Lek ten jest dostępny dla chorych z HCC w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0)”, którego opis stanowi załącznik nr B.5. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z 21 czerwca 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2021 r., zwanego dalej programem lekowym B.5.

Refundacja sorafenibu w ramach programu lekowego B.5 ograniczona jest wyłącznie do chorych

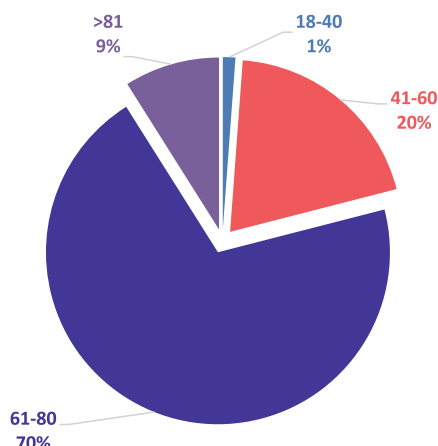
Tabela 2. Kolejka pacjentów oczekujących do programu lekowego B.5 w latach 2016–2020

Rok	Przypadek pilny	Przypadek stabilny
2016	0	<5
2017	0	<5
2018	0	<5
2019	0	0
2020	brak danych	brak danych



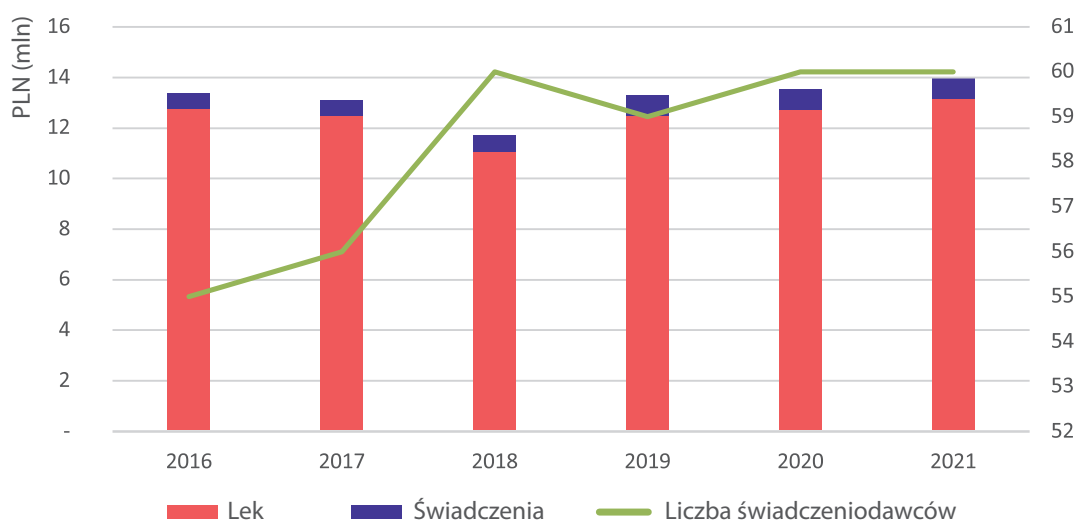
Wykres 2. Liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.5 w latach 2017–2019 w podziale na wiek i płeć

bez przerzutów poza wątrobą. Z tego powodu znaczna część polskich pacjentów z zaawansowanym HCC nie ma obecnie dostępu do żadnej aktywnej terapii. Wyjątek stanowi chemioterapia (najczęściej doksorubicyną w monoterapii), której stosowanie, z uwagi na ograniczoną skuteczność, nie jest rekomendowane. Dlatego w przypadku stwierdzenia rozsiewu pozawątrobowego, nawet u pacjentów w dobrym stanie ogólnym i z zachowaną funkcją wątroby, jedynym postępowaniem jest leczenie objawowe.

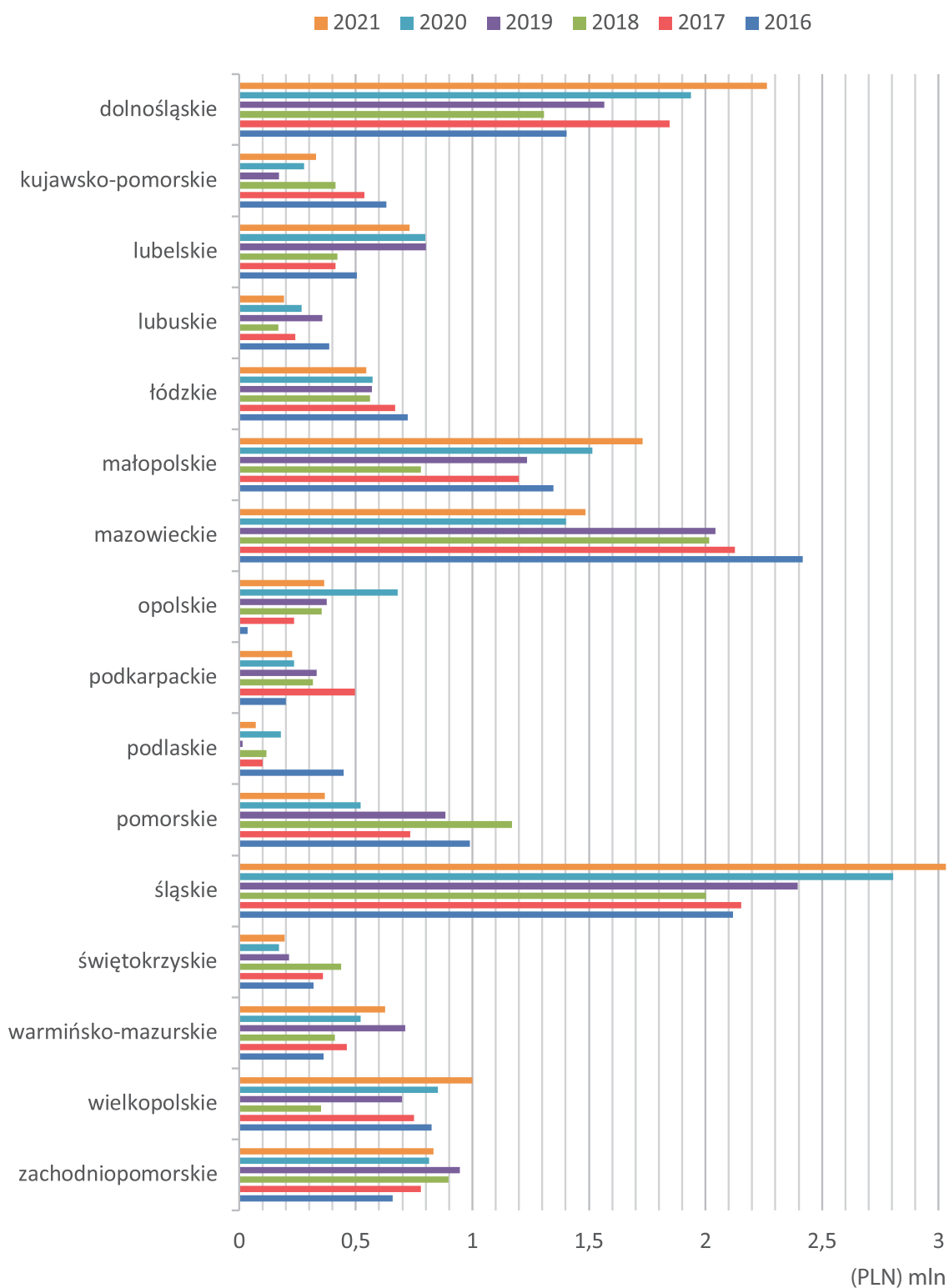


Wykres 3. Udział procentowy pacjentów w poszczególnych grupach wiekowych w latach 2017–2019

Według danych Narodowego Funduszu Zdrowia w latach 2016–2020 r. w ramach programu lekowego B.5 leczonych było odpowiednio: 316, 316, 290, 307 oraz 304 pacjentów (wykres 1). Kolejka oczekujących na włączenie do leczenia była w tym okresie bardzo niewielka i dotyczyła wyłącznie przypadków stabilnych (tabela 2). Prezentowane dane nie zawierają informacji na temat kolejki oczekujących za rok 2020, ponieważ – w związku z pandemią COVID-19 – przez znaczną część tego roku zawieszono obowiązek



Wykres 4. Wartości kontraktów oraz liczba realizatorów programu lekowego B.5 w latach 2016–2021 (stan na 17.04.2021 r.)



Wykres 5. Wartości kontraktów w programie lekowym B.5 w latach 2016–2021 z podziałem na województwa (stan na 17.04.2021 r.)

sprawozdawczy dotyczący list oczekujących. W tym miejscu należy również zaznaczyć, że sprawozdawczość w zakresie danych kolejkowych stanowi odzwierciedlenie stanu na koniec danego miesiąca sprawozdawczego, a zatem jeśli na koniec miesiąca nie wykazano osób oczekujących, nie oznacza to, że w tym czasie nie było pacjentów, u których świadczenia zdrowotne realizowano po okresie oczekiwania zawierającym się w danym miesiącu sprawozdawczym.

W latach 2017–2019 ok. 79 proc. pacjentów stanowili mężczyźni. Podobny odsetek chorych (80 proc.) stanowiły osoby powyżej 61. roku życia (wykresy 2 i 3).

Liczba podmiotów leczniczych realizujących program lekowy B.5 w latach 2016–2021 zwiększyła się z 55 w roku 2016 do 60 w kolejnych latach. Najniższą wartość kontraktów, proporcjonalną do liczby leczonych chorych, odnotowano w roku 2018. Wartość ta wyniosła łącznie (dla leków i świadczeń opieki zdrowotnej realizowanych w ramach programu lekowego) nieco ponad 11,7 mln zł. Najwyższa wartość kontraktów przypada na rok 2021 (wartość oszacowana na podstawie wartości kontraktów za pierwsze półrocze 2021 r.) i wynosi blisko 14 mln zł (wykres 4).

Najwyższe wartości kontraktów w latach 2016–2020 realizowane były w województwach: śląskim, mazowieckim, dolnośląskim i małopolskim. W 2021 r. w województwach: dolnośląskim, małopolskim, śląskim i wielkopolskim zanotowano wzrost wartości umów w stosunku do lat ubiegłych (wykres 5).

Dostępny w ramach programu lekowego B.5 sorafenib był pierwszą terapią, w przypadku której wykazano wydłużenie przeżycia całkowitego (OS) u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. W ocenie ekspertów klinicznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, uzyskiwane dzięki zastosowaniu sorafenibu wydłużenie OS jest jednak „nieznaczne” (różnica median na korzyść sorafenibu w badaniu SHARP, przeprowadzonym w populacji krajów Europy i Ameryki Północnej wyniosła 2,8 miesiąca). Ponadto nie stwierdzono wpływu terapii sorafenibem na wydłużenie czasu do wystąpienia progresji objawowej, definiowanej jako pogorszenie stanu sprawności, pogorszenie jakości życia lub zgon, co pośrednio

może świadczyć o tym, że lek ten u części chorych niekorzystnie wpływa na jakość życia (QoL). Przeglądy systematyczne, poświęcone ocenie czynników wpływających na obniżenie QoL pacjentów z HCC wykazują, że w zaawansowanym stopniu choroby, poza jej objawami, jednym z najistotniejszych problemów jest toksyczność skórna stosowanego leczenia. U pacjentów leczonych sorafenibem oprócz reakcji skórnych typu ręka – stopa, dochodzi także do wystąpienia małopłytkowości, biegunek i utraty masy ciała, które prowadzą do przerwania leczenia u 33 proc. chorych.

Polscy pacjenci z zaawansowanym HCC, u których terapia sorafenibem nie powiodła się ze względu na jego nieskuteczność lub nietolerancję, do niedawna pozbawieni byli jakiegokolwiek opcji terapeutycznej. Sytuacja ta uległa zmianie od 1 maja br. wraz z refundacją kabozantynibu w ramach programu lekowego B.5.

Pochodzące z badania CELESTIAL wyniki dotyczące skuteczności klinicznej kabozantynibu, odnoszące się do przeżycia całkowitego, wskazują że ryzyko wystąpienia zgonu w grupie stosującej kabozantynib, w porównaniu do grupy stosującej placebo, jest niższe o 24 proc.

Analiza bezpieczeństwa kabozantynibu na podstawie danych z badania CELESTIAL ujawniła, że leczenie przerwano u 16 proc. pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia, które wystąpiły u ponad 1 proc. pacjentów w grupie otrzymującej kabozantynib obejmowały erytrodyzestezę dłoniowo-podeszwową, zmęczenie, zmniejszony apetyt, biegunkę i nudności.

Atezolizumab w raku wątrobowokomórkowym

Atezolizumab należy do grupy immunoterapeutyków, zwanych inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych. Atezolizumab jest przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko ligandowi receptora programowanej śmierci komórki (PD-L1). Receptory programowanej śmierci komórki (PD-1) obecne na limfocytach T regulują ich aktywność w tkankach obwodowych – pobudzenie receptorów PD-1 hamuje aktywację

limfocytów T. Ligandy PD-1 występują m.in. na komórkach efektorowych układu immunologicznego i komórkach prezentujących antygen. Szlak sygnałowy PD-1/PD-L1 odgrywa kluczową rolę w modyfikacji odpowiedzi immunologicznej związanej z nowotworzeniem. Komórki nowotworowe także wykazują ekspresję swoistych ligandów PD-1 (PD-L1, PD-L2), przez co pozbawiają limfocyty T funkcji efektorowych (proces wykształcenia tolerancji immunologicznej wobec rozwijającego się nowotworu). Prowadzi to do wykształcenia wokół guza sprzyjającego mikrośrodowiska. Ekspresja PD-L1 obserwowana jest na powierzchni komórek wielu nowotworów złośliwych.

W pierwszym wskazaniu atezolizumab został dopuszczony do obrotu przez Komisję Europejską we wrześniu 2017 roku. Zgodnie z zapisami aktualnej Charakterystyki Produktu Leczniczego atezolizumab (lek Tecentriq) jest wskazany do stosowania:

- w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym lub nie-resekcyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej nie otrzymywali leczenia systemowego,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem urotelialnym po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związek platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatyną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 5 proc.,
- w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłataskonabłonkowym niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP). U pacjentów z NDRP z mutacją w genie EGFR lub z rearanżacją w genie ALK atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem, paklitakselem i karboplatyną jest wskazany dopiero po niepowodzeniu odpowiednich terapii ukierunkowanych molekularnie,
- w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NDRP po wcześniejszej chemioterapii. Pacjenci z NDRP z mutacją w genie EGFR lub z rearanżacją

w genie ALK przed leczeniem atezolizumabem powinni otrzymać również terapię ukierunkowaną molekularnie,

- w skojarzeniu z nab-paklitakselem i karboplatyną w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym niepłataskonabłonkowym NDRP, u których nie występuje mutacja w genie EGFR ani rearanżacja w genie ALK,
- w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuca (DRP),
- w skojarzeniu z nab-paklitakselem w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym potrójnie ujemnym rakiem piersi (ang. *triple-negative breast cancer*, TNBC), którzy wcześniej nie otrzymywali chemioterapii z powodu choroby rozsiałej.

Atezolizumab jest pierwszą i obecnie jedyną immunoterapią opartą na inhibicji punktów kontrolnych układu immunologicznego, wskazaną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego w krajach Unii Europejskiej. Podstawę do rejestracji tego wskazania stanowiły wyniki badania IMbrave150, w którym wykazano przewagę terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem nad dotychczasowym leczeniem standardowym – sorafenibem. W przypadku zastosowania terapii skojarzonej, w porównaniu z dotychczasowym leczeniem standardowym ryzyko zgonu było niższe o 42 proc. (HR = 0,58). Obiektywną odpowiedź na leczenie w ocenie niezależnej komisji według kryteriów RECIST 1.1 w grupie z atezolizumabem uzyskano u 27,3 proc. badanych, w porównaniu do 11,9 proc. w grupie kontrolnej, co oznacza ponad 2,5 razy większy odsetek pacjentów odnoszących korzyść z terapii (RR = 2,28). W grupie stosującej leczenie skojarzone o ponad dwa miesiące wydłużyła się ponadto mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (6,8 wobec 4,3 miesiąca; HR = 0,59). Mediana czasu do pogorszenia się jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 wyniosła z kolei 11,2 miesiąca w grupie badanej oraz 3,6 miesiąca w grupie kontrolnej (HR = 0,63).

W badaniu IMbrave150 nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic między terapią skojarzoną a monoterapią sorafenibem w częstości występowania działań niepożądanych, w tym 3. lub 4. stopnia nasilenia, prowadzących do zgonu, do zakończenia leczenia lub czasowego jego przerwania oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Z kolei ryzyko wystąpienia działań niepożądanych skutkujących zmniejszeniem dawki lub przerwania terapii którymś z leków było o 19 proc. mniejsze podczas leczenia skojarzonego w porównaniu do monoterapii sorafenibem (49,5 proc. wobec 60,9 proc.; RR = 0,81). Spośród zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem bez względu na stopień nasilenia stwierdzono, że znamienne większe ryzyko ich wystąpienia podczas terapii skojarzonej dotyczyło białkomoczu, zwiększonej aktywności aminotransferazy asparaginianowej i alaninowej oraz reakcji związanych z wlewem. Natomiast istotnie mniejsze ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w trakcie leczenia skojarzonego dotyczyło zdarzeń istotnych z punktu widzenia jakości życia pacjenta i obejmowało takie objawy jak: biegunka, zmniejszone tętno, wysypka, nudności, astenia, łysienie i zespół ręka – stopa.

Atezolizumab jest dotychczas dostępny dla polskich pacjentów w pierwszej linii leczenia (w skojarzeniu z karboplatyną i etopozydem) DRP oraz w drugiej linii leczenia uogólnionego NDRP (po niepowodzeniu chemioterapii), w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego lub drobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”.

Bewacyzumab jest z kolei objęty refundacją w leczeniu raka jelita grubego, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego (ICD-10 C18-C20)”, w leczeniu raka jajnika, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na raka jajnika, raka jajowodu lub raka otrzewnej (ICD-10 C56, C57, C48)”, w leczeniu raka szyjki macicy, w ramach programu lekowego „Leczenie chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy (ICD-10 C53)” oraz w leczeniu cukrzycowego obrzęku płamki w ramach programu lekowego „Leczenie cukrzycowego obrzęku płamki (DME) (ICD-10 H36.0)”.

Atezolizumab do stosowania w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu zaawansowanego raka

wątrobowokomórkowego został dopuszczony do obrotu na terytorium UE 27 października 2020 roku. Wcześniej, 29 maja 2020 roku, analogiczne rozszerzenie wskazań rejestracyjnych zatwierdzono w Stanach Zjednoczonych, po uprzednim nadaniu kombinacji obu leków statusu terapii przełomowej (ang. *breakthrough therapy*). W Polsce wniosek refundacyjny dla produktu leczniczego atezolizumab (Tecentriq) w leczeniu HCC został złożony przez podmiot odpowiedzialny do Ministerstwa Zdrowia w lutym 2021 roku.

Program lekowy z atezolizumabem, będący przedmiotem wniosku refundacyjnego, adresowany jest do pacjentów z diagnozą zaawansowanego HCC (stadium miejscowo zaawansowane lub przerzutowe), u których nie ma możliwości zastosowania radykalnego leczenia chirurgicznego ani terapii lokoregionalnych lub u których terapię takie nie były skuteczne; z zachowaną, dobrą czynnością wątroby (A w skali Childa-Pugha) i w dobrym stanie sprawności (WHO 0-1), którzy wciąż mogą odnieść istotną korzyść z aktywnego leczenia. Są to pacjenci, dla których obecnie w Polsce jedyną dostępną terapią jest sorafenib lub dla których, z uwagi na rozsiew pozawątrobowy, nie jest dostępna żadna z aktywnych terapii zalecanych aktualnie przez międzynarodowe wytyczne.

Dostęp polskich pacjentów w pierwszej linii leczenia wyłącznie do terapii sorafenibem nie pozwala na realizację głównego celu terapii chorych na zaawansowanego HCC – znaczącego wydłużenia przeżycia przy jednoczesnej nie pogorszonej jakości życia. Dlatego tak istotna jest potrzeba wprowadzania do refundacji nowych terapii, pozwalających na uzyskanie znamienych korzyści, zarówno w zakresie przeżycia całkowitego, jak i jakości życia w przedmiotowej grupie chorych.

Najnowsze wytyczne kliniczne (aktualizowane w 2020 roku, tj. ASCO, ESMO i NCCN) jako standard w pierwszej linii leczenia systemowego wskazują sorafenib lub lenwatinib (inhibitory TKI) albo atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem. Przy czym wytyczne ASCO zalecają stosowanie atezolizumabu z bewacyzumabem jako leczenie pierwszego wyboru, pozostawiając sorafenib i lenwatinib wyłącznie dla pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii

skojarzonej. Amerykańskie wytyczne NCCN wskazują ponadto, że w szczególnych sytuacjach klinicznych można rozważyć zastosowanie niwolumabu w monoterapii – jednak wyłącznie u chorych niekwalifikujących się do leczenia inhibitorem TKI ani innym leczeniem antyangiogennym. Z kolei chemioterapia, z uwagi na ograniczoną skuteczność i wysoką toksyczność, nie jest zalecaną metodą leczenia HCC. Autorzy wytycznych NCCN zalecają rozważenie w szczególnych sytuacjach klinicznych zastosowania schematu FOLFOX, jednocześnie podkreślając, że chemioterapia preferencyjnie powinna być stosowana w kontekście badań klinicznych.

Zasadność refundacji terapii skojarzonej atezolizumabem z bewacyzumabem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego (nieresekcyjnego, miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego) raka wątrobowokomórkowego, została dotychczas oceniona m.in. przez agencje: brytyjską, kanadyjską oraz australijską, tj. NICE, CADTH i PBAC. Wszystkie one uznały, że wykazano korzyść kliniczną z wnioskowanej terapii w porównaniu do aktualnej praktyki, tj. leczenia inhibitorem TKI – sorafenibem lub lenwatinibem. **W ocenie korzyści klinicznej podkreślano także istniejącą, niezaspokojoną potrzebę kliniczną.**

Atezolizumab w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego jest już refundowany w Austrii, Danii, Finlandii, Niemczech, Norwegii, Słowenii oraz Wielkiej Brytanii.

Terapia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem jest nowym, skutecznym i bezpiecznym schematem leczenia dla pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, niekwalifikujących się do leczenia miejscowego lub lokoregionalnego, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia systemowego. Wyniki badania IMbrave150 wskazują wyraźnie, że skojarzenie inhibitora immunologicznego punktu kontrolnego z terapią humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym może stać się preferowaną metodą leczenia w porównaniu z dotychczas stosowanym leczeniem standardowym.

Udostępnienie polskim chorym z HCC leczenia skojarzonego atezolizumabem i bewacyzumabem będzie odpowiedzią na niezaspokojoną potrzebę skutecznej i bezpiecznej terapii, nie tylko w przypadku chorych z rozsiewem pozawątrobowym, pozabawionych obecnie aktywnego leczenia, ale także w przypadku pacjentów bez przerzutów poza wątrobą – z uwagi na niezadowalające efekty i toksyczność dostępnego leczenia.

Rozdział 6.

Ścieżka terapeutyczna pacjenta z rakiem wątrobowokomórkowym

Ewa Janczewska

W odróżnieniu od innych chorób nowotworowych, w których zmiana rozrostowa może pojawić się w zdrowym dotychczas narządzie, rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma*, HCC) rozwija się niemal wyłącznie u chorych z przewlekłymi chorobami wątroby, a prawdopodobieństwo jego pojawienia się rośnie wraz z zawansowaniem włóknienia. **Zdecydowana większość zachorowań na HCC dotyczy chorych z dokonaną marskością wątroby.** Przewlekłe choroby wątroby predysponujące do rozwoju HCC to: wirusowe zapalenia wątroby typu B lub C, alkoholowa choroba wątroby, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby, czy też choroby o podłożu autoimmunologicznym lub genetycznym [1].

Choroby te charakteryzują się często całkowicie niemyym klinicznie, bezobjawowym przebiegiem. Objawy – jeżeli występują – są na ogół słabo wyrażone, niecharakterystyczne. Pacjenci skarżyć się mogą na przewlekłe zmęczenie, bóle stawów, dolegliwości dyspeptyczne, których nie kojarzy się z patologią wątroby. Stosunkowo rzadko mamy do czynienia z widoczną w badaniu fizykalnym żółtaczką, która

jest oczywistym wskazaniem do diagnostyki hepatologicznej.

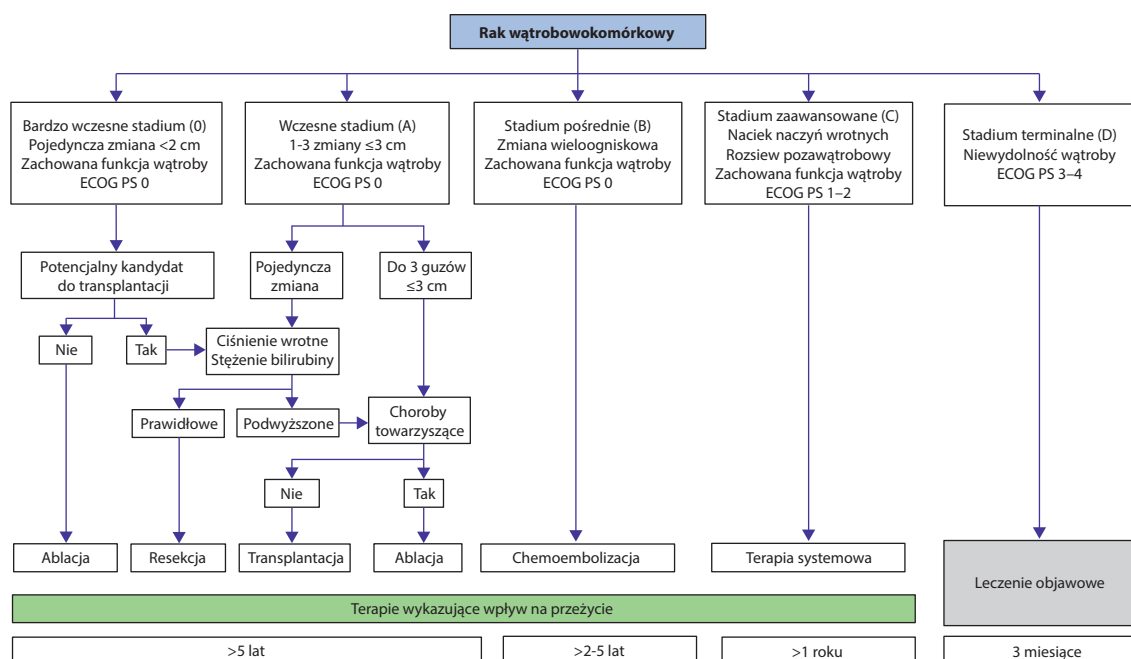
Do rozpoznania przewlekłej choroby wątroby dochodzi zatem na ogół przypadkowo: wirusowe zapalenia wątroby rozpoznane bywają przy próbie donacji krwi w stacji krwiodawstwa lub podczas okresowo organizowanych akcji badań przesiewowych. Niekiedy sygnałem do pogłębienia diagnostyki jest nieprawidłowa struktura wątroby stwierdzona w badaniach obrazowych, wykonywanych z innych powodów. Zdarza się, iż pierwszą jawną oznaką choroby wątroby jest krwawienie z żyłek przewłyku, czy też wodobrzusze, świadczące już o znacznym stopniu jej zaawansowania. Choroba wątroby bywa także diagnozowana wtórnie do rozpoznania HCC.

Niestety, problemem jest niska świadomość istoty chorób wątroby nie tylko wśród pacjentów, ale także wśród części pracowników ochrony zdrowia. Lekceważone bywają nieznacznie podwyższone aktywności aminotransferaz, które powinny stanowić jednoznaczne wskazanie do wyjaśnienia przyczyny tej nieprawidłowości.

Zdarza się, iż pacjenci z wykrywalnym antygenem HBs są niestusznie traktowani jako „nosiciele” i w związku z tym nie kieruje się ich do dalszej, pogłębionej diagnostyki.

dr hab. n. med. Ewa Janczewska

Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach.



Rycina 1. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer): klasyfikacja i strategia leczenia pacjentów z HCC [na podstawie: Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391(10127):1301–1314]

Odrębnym problemem jest niemieszczenie testu umożliwiającego wykrycie przeciwciał anti-HCV w zestawie badań, które zgodnie z wytycznymi NFZ powinien zlecać lekarz podstawowej opieki zdrowotnej. Z tego powodu badania te nie są zlecane nawet pacjentom z grup ryzyka, u których istnieją ku temu wyraźne wskazania. Sytuacja taka trwa niezmiennie od wielu lat, pomimo postulatów i starań zarówno grup eksperckich, jak i organizacji zrzeszających pacjentów z chorobami wątroby. Wszystkie opisane problemy sprawiają, iż przy braku wczesnej diagnozy zwiększa się prawdopodobieństwo rozwoju choroby, której konsekwencją może być HCC.

W warunkach polskich pacjent z rozpoznaną przewlekłą chorobą wątroby pozostaje na ogół pod opieką specjalisty chorób zakaźnych lub gastroenterologa. Na pierwszą wizytę w odpowiedniej poradni specjalistycznej chory zwykle oczekuje kilka miesięcy.

W części chorób wątroby (np. zapalenia wirusowe) zastosowane leczenie przyczynowe może spowolnić lub całkowicie zahamować proces włóknienia. Istnieją nawet dowody na możliwość regresji marskości wątroby.

Niestety, u części chorych z już dokonaną marskością proces karcynogenezy może toczyć się pomimo eliminacji czynnika etiologicznego zapalenia wątroby [2].

Chorzy wykazujący wysokie ryzyko rozwoju HCC powinni być poddani regularnej obserwacji polegającej na wykonywaniu badań obrazowych wątroby co 6 miesięcy, gdyż tylko takie postępowanie czyni prawdopodobnym wykrycie nowotworu we wczesnym stadium. Najczęściej jest w tym celu wykorzystywane badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej, jako metoda tania i łatwo dostępna. Pomocne może być także równoległe oznaczanie stężenia alfa-fetoproteiny, chociaż prawidłowy wynik tego badania nie wyklucza obecności raka.

Niestety, tego rodzaju schemat obserwacyjny nie jest objęty żadnym programem analogicznym do refundowanych przez NFZ badań przesiewowych w kierunku innych nowotworów. Prawidłowe (regularne i długotrwałe) prowadzenie takiej obserwacji jest zatem w znacznym stopniu zależne od determinacji pacjenta i lekarza prowadzącego. Niejednokrotnie pacjent zmuszony jest pokrywać

koszty tych procedur ze środków własnych. Dlatego też HCC wykrywany jest na ogół w stadiach zaawansowanych.

Podstawą do rozpoznania są badania radiologiczne (tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny) z zastosowaniem kontrastu (badania wielofazowe), w których HCC może mieć obraz na tyle charakterystyczny, że jest on wystarczający dla postawienia rozpoznania. Dotyczy to zwłaszcza chorych z marskością wątroby. U pacjentów z mniejszym zaawansowaniem włóknienia oraz w przypadkach, w których obraz radiologiczny nie jest tak jednoznaczny, konieczne może być wykonanie biopsji guza. Preferowana jest biopsja gruboigłowa, która, poza samym rozpoznaniem HCC, umożliwia ocenę inwazji drobnych naczyń oraz przeprowadzenie badań immunohistochemicznych i molekularnych [3].

W podejmowaniu decyzji o leczeniu konieczne jest uwzględnienie zaawansowania choroby nowotworowej (zmiana pojedyncza lub wieloogniskowa, ograniczona do wątroby lub z przerzutami), a także obecności inwazji naczyniowej, wydolności wątroby, obecności chorób towarzyszących i ogólnego stanu pacjenta. Niezależnie od zaawansowania samego procesu nowotworowego, znaczne ograniczenie możliwości terapeutycznych może stanowić upośledzona wydolność wątroby związana z marskością. Specyfiką omawianego nowotworu jest zatem to, że nawet stosunkowo niewielka z technicznego punktu widzenia operacyjna zmiana może stać się zmianą nieoperacyjną ze względu na dekompensację funkcji wątroby [1]. W ocenie wydolności posługujemy się na ogół skalami Child-Pugh oraz MELD.

Powszechnie uznawanym algorytmem ułatwiającym podejmowanie decyzji terapeutycznych u chorych z HCC jest tzw. klasyfikacja barcelońska BCLC (*Barcelona-Clinic Liver Cancer staging system*) przedstawiona na rycinie 1.

Chorzy, u których wykryto nowotwór kwalifikujący się do leczenia operacyjnego (stadium 0 lub A wg klasyfikacji BCLC), mogą zostać poddani zabiegom przeprowadzanym z zamiarem wyleczenia. W zależności od indywidualnych wskazań, pacjent może zostać poddany przeszczepieniu wątroby lub resekcji albo ablacji zmian nowotworowych. Zabiegi

CZYNNIKI OGRANICZAJĄCE WCZESNE WYKRYWANIE I SKUTECZNĄ TERAPIĘ HCC:

- Skąpo- lub bezobjawowy przebieg przewlekłych chorób wątroby
- Ograniczenia diagnostyczne w praktyce lekarza podstawowej opieki zdrowotnej
- Czas oczekiwania na pierwszą wizytę u specjalisty chorób wątroby
- Czas oczekiwania na leczenie przeciwwirusowe
- Brak programu wczesnego wykrywania HCC dla pacjentów z grup ryzyka
- Rozpoznanie HCC w stadium zaawansowanym
- Ograniczenia programu lekowego: zawężone kryteria kwalifikacyjne i ograniczony wybór leków

te przeprowadzane są na ogół w oddziałach specjalizujących się w chirurgii wątroby lub chirurgii transplantacyjnej. Niestety, po zabiegach resekcji lub ablacji notuje się znaczny odsetek wznów, a w marskiej wątrobie mogą pojawić się także nowe zmiany ogniskowe [4].

Pacjenci z rakiem w stadium pośrednim (B według BCLC), u których pozwalają na to warunki anatomiczne, mogą zostać zakwalifikowani do zabiegu chemoembolizacji. Często jednak HCC wykrywany jest w stadium zaawansowanym (C lub D według BCLC). W stadium C pacjenci mogą być zakwalifikowani do terapii systemowej. Choroba w stadium D uniemożliwia podjęcie leczenia przyczynowego i choremu można zaproponować jedynie leczenie objawowe.

Pacjenci, u których nie jest możliwe leczenie operacyjne kierowani są do ośrodków onkologicznych celem kwalifikacji do terapii w ramach programu lekowego „Leczenie raka wątrobowokomórkowego”. Dla chorych uprzednio nieleczonych w programie tym dostępny jest obecnie tylko 1 lek: sorafenib, mimo iż w ostatnich latach zarejestrowano inne substancje czynne w tym wskazaniu. Co więcej, program lekowy pozwala na stosowanie

sorafenibu jedynie w przypadku wyłącznie wątrobowej lokalizacji zmian nowotworowych. Uniemożliwia to podjęcie terapii u chorych z przerzutami. **Takie zapisy programu stanowią istotne zawężenie kryteriów kwalifikacyjnych i odbierają możliwość podjęcia terapii znacznej grupie chorych**, u których już w chwili rozpoznania stwierdzono pozawątrobową lokalizację zmian.

Możliwości leczenia tych chorych w ramach programu lekowego odbiegają zatem w sposób znaczący zarówno od wskazań rejestracyjnych sorafenibu, jak i obowiązujących wytycznych towarzystw naukowych. Do niedawna nie było także żadnej opcji terapeutycznej dla chorych, u których sorafenib okazał się nieskuteczny. Dopiero w maju 2021 roku program lekowy został uzupełniony o jeden lek stosowany w drugiej linii – kabozantinib.

Omawiając ścieżkę diagnostyczno-terapeutyczną pacjentów z HCC w roku 2021 nie sposób pominąć kwestię ograniczenia dostępności procedur diagnostycznych i leczniczych związanych z pandemią COVID-19. Przystawienie niemalże całego systemu, zarówno podstawowej jak i specjalistycznej opieki zdrowotnej na system teleporad, a także podsycane przez media poczucie lęku przed wyjściem z domu i zachorowaniem spowodowały, iż wielu chorych od miesięcy nie spotykało się osobiście z lekarzem. Wstrzymano także większość planowych procedur diagnostycznych i leczniczych. Wiele ośrodków prowadzących dotychczas leczenie przeciwwirusowe chorych z zakażeniami HBV i HCV zostało przekształconych w szpitale jednoimienne, leczące wyłącznie chorych z COVID-19. **Zawieszono rozpoczynanie nowych terapii wirusowych zapaleń wątroby, które mogłyby wstrzymać progresję choroby i rozwój HCC.**

Powoduje to zauważalny już wzrost liczby chorych, u których rozpoznaje się nowotwory

w znacznym stopniu zaawansowania, co często uniemożliwia podjęcie optymalnego leczenia. Można przypuszczać, iż w najbliższych miesiącach, w miarę otwierania się systemu na pacjentów, będziemy obserwować narastanie tego zjawiska.

Podsumowanie

Sytuacja pacjenta w polskim systemie ochrony zdrowia nie sprzyja ani wczesnemu rozpoznaniu, ani właściwemu leczeniu HCC. Stosunkowo późno i na ogół przypadkowo diagnozowane są choroby wątroby, na podłożu których ten nowotwór się rozwija.

Nie istnieje oficjalny i refundowany program badań mających na celu wczesne wykrycie nowotworu u chorych z grup ryzyka rozwoju HCC (przede wszystkim z marskością wątroby). Skutkuje to u większości chorych stosunkowo późną diagnozą, po której nie można już kwalifikować ich do terapii z zamiarem wyleczenia.

Dostępność terapii systemowych jest dla tych chorych ograniczona do jednego leku w pierwszej linii. Dodatkowo płatnik zawęził kryteria kwalifikacyjne do programu lekowego w stosunku do charakterystyki produktu leczniczego, odcinając całkowicie możliwość podjęcia tej terapii u chorych z pozawątrobową lokalizacją zmian. Dopiero w maju 2021 roku wprowadzono do programu kolejną substancję czynną, tym razem do stosowania w drugiej linii terapeutycznej. Na pogorszenie i tak niełatwej sytuacji chorych z HCC wpłynęła także dodatkowo pandemia COVID-19.

Wskazane byłoby podjęcie pilnych i efektywnych działań na rzecz skuteczniejszego wykrywania chorób wątroby, opracowania programu wczesnego wykrywania HCC, a także poprawy dostępu chorych do nowoczesnych, bardziej efektywnych terapii onkologicznych.

Rozdział 7.

Głos pacjentów: potrzeba informacji oraz lepszego dostępu do badań i terapii

Krzysztof Jakubiak

Wyniki badania opinii osób chorych na raka wątrobowokomórkowego wskazują na niezaspokojone potrzeby, dotyczące ścieżki leczenia i opieki. Przeprowadzone w maju i czerwcu 2021 roku badanie objęło 18 osób, które wypełniły anonimowe ankiety.

1. Początek choroby i diagnoza.

U pięciu osób, które wypełniły ankietę, raka wątroby wykryto przypadkowo, bez wcześniejszych niepokojących objawów, w czasie diagnostyki innych chorób (m.in. leczenie prostaty, kamicy nerkowej, przepukliny, operacja chirurgiczna), kiedy wykryto obecność guzów. Osiem osób zostało zdiagnozowanych po

wcześniejszym rozpoznaniu WZW typu C i – w konsekwencji – dalszej diagnostyce w kierunku nowotworu. U pozostałych chorych diagnoza została poprzedzona wystąpieniem lub nasileniem się niepokojących objawów choroby wątroby (np. biegunka, twardy brzuch, bóle brzucha, zażółcenie skóry). Cztery osoby wspomniały o marskości wątroby. Czterech pacjentów było wcześniej leczonych przewlekle z powodu chorób związanych z wątrobą (wymienili: zapalenie otrzewnej, choroba wątroby, hepatomegalia).

Żaden z ankietowanych nie narzekał, że oczekiwanie na diagnozę się przeciągało. Chociaż czas do jej postawienia określano nawet na rok. Trzy osoby wręcz podkreśliły, że diagnoza została postawiona szybko – np. w ciągu trzech miesięcy (lub „około 2,5–3” lub „kilku”) od zgłoszenia niepokojących objawów lekarzowi rodzinnemu.

Krzysztof Jakubiak

Dziennikarz i menedżer, wydawca i redaktor naczelny portalu mZdowie.pl oraz magazynu „Obserwacje”. Założyciel oraz prezes Modern Healthcare Institute. Redaktor i współautor kilkunastu raportów poświęconych zagadnieniom systemu ochrony zdrowia w Polsce. Publikacje poświęcone m.in. polityce lekowej, innowacjom lekowym w onkologii i neurologii, wprowadzaniu leków biopodobnych do polskiego systemu refundacji, rozwojowi chirurgii robotowej, wpływowi pandemii SARS-CoV-2 na system ochrony zdrowia.

„ **U hepatologa leczyłam się od ponad 20 lat. Podczas jednej z wizyt, w 2019 roku, w trakcie badania USG lekarz zauważył zmianę, którą należało dalej ocenić. Po ponad pół roku wykonano biopsję wątroby, która wykazała raka wątroby.**

- ” **Zaczęło się od tego, że czułem twarde brzuch – w okolicach wątroby. Lekarz rodzinny skierował mnie na USG, gdzie odkryto coś na wątrobie. Następnie zrobiono tomografię, na której stwierdzono obecność zmian na wątrobie. Dalej była biopsja, która potwierdziła raka wątroby. Diagnoza została postawiona szybko – w sumie może w ciągu 3 miesięcy.**
- ” **Przypadkowo, przy robieniu USG u urologa.**
- ” **Miałam WZW typu C, wykryte 8 lat temu. Od tego czasu raz w roku miałam robione USG i tomografię komputerową jamy brzusznej. Rak został rozpoznany podczas tomografii.**
- ” **Objawów nie miałam żadnych, nic mnie nie bolało, czułam się dobrze. Leczyłam**

się na WZW C w szpitalu, gdzie podczas kontroli wykonano USG. Podczas tego badania zauważono, że mam coś na wątrobie. Wówczas zlecono kolejne badania, skierowano mnie na rezonans magnetyczny, po którym okazało się, że jest to rak. Od pierwszych podejrzeń do rezonansu minęły około 3 miesiące, więc w miarę szybko.

- ” **Diagnoza dotycząca mojego raka została postawiona stosunkowo szybko. Na początku trafiłem do lekarza rodzinnego z powodu ciągłego bólu brzucha i zażółcenia skóry – które wystąpiło potem. Po zleconych badaniach, zostałem skierowany do specjalisty hepatologa, następnie miałem rezonans i biopsję wątroby. W ciągu może 2,5–3 miesięcy została postawiona diagnoza: rak wątroby.**

2. Wiedza pacjentów na temat choroby

Zdecydowana większość pacjentów (12 osób) jako podstawowe i jedyne źródło wiedzy o swojej chorobie wskazało lekarzy. Tylko dwoje pacjentów (oboje w wieku poniżej 66 lat) przyznało, że swoją wiedzę czerpie także z internetu.

Pięć osób podkreśliło, że nie wie, dlaczego zachorowało. Cztery stwierdziły, że nowotwór ma związek z wcześniejszym zakażeniem wirusem HCV. Kolejne trzy osoby określiły to jako skutek chorowania

na wirusowe zapalenie wątroby. Dwóch ankietowanych wspomniało w tym kontekście o lekkim nadużywaniu alkoholu przez dłuższy czas swojego życia.

- ” **Nie wiem, skąd pochodzi moja choroba. Nie miałem operacji, nie kojarzę niczego, co mogłoby się przyczynić do tego.**
- ” **Rozumiem chorobę i potrafię wytłumaczyć jej przyczyny. Wiedza pochodzi od lekarzy oraz z internetu.**
- ” **Przyczyną jest najprawdopodobniej wirus HCV. Nie kojarzę, skąd z kolei u mnie wirus. Może dawne cesarskie cięcie? Nie wiem. Wiedza pochodzi od lekarzy.**

- ” **Przypuszczam, z rozmów z lekarzem, że być może przyczyną było lekkie nadużywanie alkoholu – ale nie tak bardzo – kilka piw czy innego alkoholu dziennie – to była norma, praktycznie przez całe dorosłe życie. To być może doprowadziło do marskości i do raka. Tak wytłumaczył mi to lekarz.**

3. Wpływ choroby na życie pacjenta

Większość pacjentów podkreślała, że największym przeżyciem była diagnoza – swoją reakcję określają jako „szok”, „załamanie psychiczne”, „cios”. Dominującym uczuciem, na które w konsekwencji wskazują, był smutek, ale także większa nerwowość w kontaktach z rodziną oraz strach.

Cztery osoby wskazały, że choroba spowodowała nowe wydatki, związane przede wszystkim z wykonywaniem płatnej diagnostyki (wymieniano badania tomografii komputerowej) oraz testów na

COVID-19. Jedna osoba musiała zrezygnować z pracy, co również pogorszyło stan finansów rodziny. Z drugiej strony, pięć osób zadeklarowało, że choroba nie miała wpływu na stan ich finansów, ponieważ są emerytami i mają stabilne dochody.

Jednocześnie sześć osób podkreśliło, że po diagnozie – i ewentualnym początkowym smutku czy szoku – nastąpiła u nich mobilizacja do walki z chorobą. Kolejne pięć osób wskazało, że po rozpoczęciu leczenia wróciły do swojego zwykłego trybu życia, kontaktów z rodziną czy znajomymi.

- ” **W pierwszych dniach po diagnozie przeżyłem załamanie psychiczne.**
- ” **Pierwsze, jak się dowiedziałam, to się popłakałam – ale tylko raz. Powiedziałam sobie, że muszę walczyć. Powiesiłam sobie w mieszkaniu napis: „Dopóki walczysz – jesteś zwycięzcą!”. Ja w ogóle nie myślę o tym – no chyba, że coś zaboli. Ja się nie poddam! Dużo mówiłam o tym koleżankom, bo nie można trzymać tego w sobie, tylko wyrzucać z siebie. Do tej pory mówię.**
- ” **Troszkę mnie dobiła ta sytuacja. Dała też popalić sytuacja rodzinnie i finansowo. W pracy – jeszcze przed postawieniem diagnozy – coraz gorzej się czułem, byłem słaby, musiałem zrezygnować.**
- ” **Brak informacji ze strony lekarzy na temat perspektyw i możliwości leczenia zdecydowanie wpłynęły negatywnie na mój stan psychiczny, pogłębiając strach i poczucie zagubienia.**
- ” **Oczywiście nie jest to przyjemne dowiedzieć się, że się ma raka. Ale ponieważ mam inne problemy w domu – mam o czym innym do myślenia niż myśleć o raku.**
- ” **Załamałam się, byłam smutna. Wydaje się powszechnie, że nowotwór jest straszną chorobą. Wtedy, na początku, odsunęłam się od znajomych, od świata. Teraz lecę się i jest lepiej. Czuję się zaopiekowana i w miarę spokojna.**

4. Ocena opieki medycznej i dostępu do leczenia

Najbardziej doskwiera pacjentom oczekiwanie na badania, zwłaszcza rezonans magnetyczny. Wskazywane są także problemy z umówieniem się na wizyty u specjalistów. Z powodu kolejek i długiego oczekiwania na diagnostykę, niektórzy pacjenci decydują się na wykonywanie płatnych badań, dzięki którym wyniki są znacznie szybsze. Płacenie za diagnostykę zadeklarowało 5 osób, jako powód podając skrócenie czasu oczekiwania na wyniki.

Cztery osoby spośród ankietowanych zadeklarowały, że biorą udział w badaniu klinicznym. Kolejna osoba podała informację, że od kilku miesięcy oczekuje na zakwalifikowanie do udziału w badaniu. Te osoby wskazywały, że badania stanowiły dla nich jedyny sposób dostępu do nowoczesnej terapii, dającej większe szanse na poprawę stanu zdrowia niż metody leczenia, których doświadczyły w publicznych placówkach. Podkreślały widoczną, znaczną różnicę w dostępie do lekarzy i diagnostyki, którą temu faktowi zawdzięczają.

Pytani o jakość opieki medycznej, pacjenci w większości przypadków oceniają ją „dobrze”, „raczej dobrze” i „w miarę dobrze” – pozytywnych ocen było w sumie dziewięć. Trzy kolejne osoby zróżnicowały swoją ocenę w zależności od rodzaju świadczeń. Na przykład jeden szpital był chwalony, a drugi mocno skrytykowany za opieszałość. Przez innego pacjenta postawa lekarza POZ była oceniona dobrze, a specjalistów i kartę DiLO – ocenili źle. W jeszcze innym przypadku pacjent wskazał, że lekarz rodzinny

odmówił wystawienia karty DiLO, a lepszą opiekę w szpitalu zawdzięcza temu, że jednocześnie chodził na prywatne wizyty do lekarza, który pracował na oddziale i dzięki temu miał szybsze badania.

Negatywnych ocen na temat jakości opieki było mniej – w sumie trzy mocno krytyczne. Pacjenci wskazywali przede wszystkim na brak informacji o możliwościach leczenia, w tym informacji i dostępu do terapii, które w chwili obecnej nie są publicznie dostępne, a które mogłyby uzyskać np. w badaniach klinicznych. Biorący udział w badaniach klinicznych podkreślali także długi czas diagnozy i leczenia, który upłynął, zanim dowiedzieli się o nich i zostali zakwalifikowani.

Jako problem wskazywano również anonimowość i brak relacji z lekarzem, odczuwalne zwłaszcza w czasie pobytu w szpitalu. Ma to związek z tym, że pacjentem w czasie terapii opiekuje się kilku lekarzy, siedmiu chorych zadeklarowało, że leczy się w więcej niż jednym miejscu. Kolejne cztery osoby miały do czynienia z kilkoma lekarzami, mimo iż leczą się w jednej placówce.

Jedynie czworo pacjentów wyraźnie zadeklarowało, że mają jednego lekarza prowadzącego i leczą się w tylko jednej placówce. Te osoby bardzo wysoko oceniały opiekę i nie wskazywały żadnych trudności dotyczących swojego leczenia. Czuły się dobrze poinformowane i dobrze oceniały dostęp do leczenia.

Pacjenci na ogół wysoko oceniają kompetencje lekarzy, z którymi mieli do czynienia. Nie padł ani jeden głos, który by dotyczył złej diagnozy czy niewłaściwych decyzji dotyczących terapii.

„ Nie ma leków i długo czeka się na darmowe badania.

„ Nie było już możliwości leczenia standardowego, dlatego obecnie biorę udział w badaniu klinicznym przeciwko HCC.

„ Leczyłem się w kilku szpitalach – najpierw w miejskim, potem w zakaźnym, potem czekałem na przeszczep w klinice, potem trafiłem do badań klinicznych.

- ” **Brak specjalistów. Przez wiele lat u hepatologa leczyłam się prywatnie – tam, gdzie mieszkam nie ma hepatologa NFZ. Wszystkie wizyty, badania, badania obrazowe – płaciłam sama. Po diagnozie, już w szpitalu – wszystko szło sprawnie i na miejscu.**
- ” **Jeśli chodzi o podstawową opiekę medyczną – to oceniam ją bardzo dobrze. Jeśli zaś mówimy o DiLO i całym procesie ze specjalistami – to jest to kpina.**
- ” **Najbardziej brakuje dostępności badań typu rezonans. Za długie kolejki. Często, żeby mieć szybciej wynik – należy płacić prywatnie.**
- ” **Długo czekałem na poszczególne badania. Np. na rezonans czekałem kilka miesięcy, czekałem też na wizyty u lekarza. Nie wiem jakie są możliwości leczenia, mi zostało zaproponowane leczenie tutaj w szpitalu – więc się lecę.**
- ” **Największą trudnością było uzyskanie wyczerpujących informacji i odrobiny wsparcia psychicznego.**
- ” **Dostęp do lekarzy był kiepski, za wszystkie badania obrazowe musiałam płacić sama – nawet w szpitalu, gdzie się leczyłam.**
- ” **Pierwszą tomografię zrobiłem prywatnie – można było poczekać pół roku i zrobić na „kasę chorych”, ale nie chciałem, nie mogłem czekać. Informacji od specjalistów, jeśli chodzi o DiLO, nie mogłem uzyskać.**
- ” **Największym problemem są kolejki do badań i lekarzy. Jeśli chce się szybciej – trzeba płacić.**

5. Ocena ścieżki pacjenta

W ocenie ankietowanych osób, aby zapewnić lepszą opiekę nad chorymi na raka wątrobowokomórkowego należy przede wszystkim poprawić dostęp do badań, tak aby pierwsza diagnoza i kolejne decyzje zapadały szybciej niż obecnie. Sugerują, że wskazane byłyby profilaktyczne badania przesiewowe oraz edukacja – podnoszenie poziomu wiedzy o zagrożeniach związanych z zakażeniem wirusami HBV i HCV.

Pytani o ocenę ścieżki pacjenta z rakiem wątroby w publicznym systemie, chorzy wskazują – oprócz długiego czasu oczekiwania na świadczenia – również na deficyty informacji, w tym także dotyczące leczenia nowymi terapiami, dostępnymi np. w badaniach klinicznych.

Brakuje im wiedzy o chorobie, w tym zwłaszcza o perspektywach życia z nowotworem. Zgłaszają potrzebę poszerzenia swojej wiedzy z zakresu dietetyki

i zdrowego trybu życia. Z ich wypowiedzi wynika potrzeba nawiązania lepszej relacji z lekarzem prowadzącym, który miałby również zdolność wsparcia psychologicznego.

Według ich opinii odczuwalny jest brak specjalistów – z tego powodu decydują się na wizyty prywatne. Bardzo bolesne są problemy z dostępem do diagnostyki obrazowej, z powodu których chorzy stają przed wyborem – czekać albo płać.

Spośród ankietowanych chorych trzy osoby doświadczyły sytuacji, w której ktoś ocenił, że choroba jest skutkiem ich wcześniejszych zwyczajów czy postępowania. W dwóch przypadkach dotyczyło to związku nowotworu z marskością wątroby, a to z kolei z piciem alkoholu. U trzeciej osoby miało to

związek z rozpoznany wcześniej zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV).

Zapytani o swoje przemyślenia i wnioski, co należałoby zmienić w opiece nad chorymi z nowotworem wątroby, pacjenci przede wszystkim wskazywali, że powinno być zlecanych i wykonywanych więcej badań, w tym badań kontrolnych, które pozwoliłyby szybko wykrywać potencjalne zagrożenie chorobą. Niemal wszyscy podkreślali również potrzebę skrócenia czasu oczekiwania na diagnostykę i wizyty. Trzecią istotną sprawą, wskazaną do poprawy, było zapewnienie choremu jednego lekarza prowadzącego, który stanowiłby także źródło informacji oraz wsparcia psychologicznego.

” **Leczenie odbywa się w jednym szpitalu, lekarzy prowadzących miałem kilku. Czasami dowiadywałem się, kto nim był, dopiero z wypisu.**

” **Badania i leczenie odbywa się w dwóch jednostkach, mam dwóch lekarzy prowadzących.**

” **Leczyłem się w kilku szpitalach – najpierw w miejskim, potem w zakaźnym, potem czekałem na przeszczep w klinice, potem trafiłem do badań klinicznych.**

” **W klinice onkologii leczy mnie jeden główny lekarz.**

” **Najbardziej brakuje wiedzy o zagrożeniu życia, perspektywach wyleczenia i jednego lekarza prowadzącego, który posiadałby zdolność wsparcia psychologicznego.**

” **Najbardziej brakuje szybkiego dostępu do badań. Brak skoordynowanego wsparcia ze strony dietetyka i gastrologa w powiązaniu z leczeniem onkologicznym.**

” **Brakuje terapii. Za mało proponowanych rozwiązań, leków itp.**

„ Brakuje wiedzy o zagrożeniach – może gdybym wiedziała wcześniej, że mam wirusa WZW C, może szybciej bym się wyleczyła i może nie doszłoby do raka. Brakuje zatem świadomości w społeczeństwie i szybkiego dostępu do badań dla wszystkich, którzy tego by chcieli.

„ Nikt nie oceniał mojego życia. Ale ja sam oceniam, że gdybym tyle nie pił, to może nie byłbym teraz chory. Lekarz mi o tym powiedział, ale tylko powiedział – nie oceniał.

„ Może jedyną uwagą jest, żeby robić co jakiś czas badania kontrolne, żeby szybko wykrywać potencjalne zagrożenia.

„ Zarówno ja, jak i osoby przebywające ze mną w szpitalu marzą o tym, aby mieć jednego wskazanego lekarza prowadzącego, który podczas pobytu w szpitalu poświęciłby choć 10 minut dziennie na wsparcie psychiczne i wytłumaczenie sposobu leczenia oraz jego skutków i dalszego przebiegu choroby.

6. Informacja o badaniu:

W badaniu ankietowym wzięło udział 18 osób chorych na raka wątrobowokomórkowego, w różnym stadium choroby – od osoby zdiagnozowanej miesiąc wcześniej po dwie osoby znajdujące się w fazie leczenia paliatywnego i jedną przebywającą

w hospicjum. Anonimowe ankiety wypełniło 9 mężczyzn i 8 kobiet, jedna osoba nie zaznaczyła swojej płci. Średnia wieku ankietowanych osób wyniosła 69 lat, zakres wieku od 48 do 78 lat. Badani pochodzili z pięciu województw (lubelskie, małopolskie, mazowieckie, podkarpackie, śląskie).

Piśmiennictwo do rozdziału 2:

1. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy. Warszawa 2020: <http://onkologia.org.pl/publikacje>.
2. Yang JD, Hainault P, Gores GJ i wsp. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019; 16: 589-604.
3. Singal A, Volk ML, Waljee A i wsp. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30: 37-47.
4. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 199; 19: 329-338.
5. Vogel A, Cervantes A, Chau I i wsp. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018; 29 (supl 4): 238-255.
6. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary cancers: NCCN Clinical Practice Guidelines. 2021.

Piśmiennictwo do rozdziału 3:

1. Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, Allen C, et al. The burden of primary liver cancer and underlying etiologies from 1990 to 2015 at the global, regional, and national level. *JAMA Oncol* 2017;3:1683-1691.
2. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology*, 2018, 69, 182-236.
3. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 2017, 14, 203.
4. Krzakowski M, Zieniewicz K, Horban A et al. Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznawanie i leczenie. *Medycyna Praktyczna Onkologia*, 2009, 6, 73-78.
5. Krawczyk M, Wasilewicz MP, Hartleb M et al. Rozpoznawanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna*, 2015, 7, 3, 65-89.
6. Zieniewicz K. Rak wątrobowokomórkowy. *Epidemiologia i czynniki ryzyka*. W: Chirurgia onkologiczna, tom 3, Red.: A. Jeziorski, P. Rutkowski, W. Wysocki, PZWL, 2019.

Piśmiennictwo do rozdziału 5:

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Rekomendacja nr 9/2020 z dnia 31 stycznia 2020 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: „Leczenie raka wątrobowokomórkowego przy zastosowaniu substancji czynnej kabozantynibu (ICD-10: C 22.0)”. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/276/REK/RP_9_2020_Cabometyx_zaczerniona.pdf
2. All Wales Medicines Strategy Group. Home > Medicines appraisals and guidance > Medicines appraisals > atezolizumab (Tecentriq®). Informacje dostępne online: <https://awmsg.nhs.wales/medicines-appraisals-and-guidance/medicines-appraisals/atezolizumab-tecentriq5/>
3. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Final Recommendation for Atezolizumab (Tecentriq) for Hepatocellular Carcinoma. November 17, 2020. Dostęp online: <https://www.cadth.ca/tecentriq-avastin-hepato-cellular-carcinoma-details>
4. Charakterystyka produktu leczniczego Avastin, ostatnia aktualizacja 3 kwietnia 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h300.htm>
5. Charakterystyka produktu leczniczego Tecentriq, ostatnia aktualizacja 27 października 2020 r., dostępna w Unijnym Rejestrze Produktów Leczniczych: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1220.htm>
6. European Medicines Agency (EMA). Orphan designation EU/3/20/2285. Dostęp online: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/orphan-designations/eu3202285>
7. European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 14 January 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp online: <https://www.esmo.org/guidelines/>

- gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations
8. European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 19 June 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-algorithm>
 9. European Society for Medical Oncology. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 19 June 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/hepatocellular-carcinoma/eupdate-hepatocellular-carcinoma-treatment-recommendations3>
 10. Food & Drug Administration (FDA). FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma. Informacje dostępne online: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab-unresectable-hepatocellular-carcinoma>
 11. Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, Goff L, Gupta S, Guy J, Harris WP, Iyer R, Jaiyesimi I, Jhaver M, Karipott A, Kaseb AO, Kelley RK, Knox JJ, Kortmansky J, Leaf A, Remak WM, Shroff RT, Sohal DPS, Taddei TH, Venepalli NK, Wilson A, Zhu AX, Rose MG. Systemic Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 16;JCO2002672.
 12. Herman R, Reguła J, Łacko A, Pałucki J, Polkowski W. Pierwotne nowotwory wątroby. W: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych*. Aktualizacja na dzień: 02.12.2015. Dostęp online: <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
 13. Kang D, Shim S, Cho J, Lim HK. Systematic Review of Studies Assessing the Health-Related Quality of Life of Hepatocellular Carcinoma Patients from 2009 to 2018. *Korean J Radiol*. 2020 Jun;21(6):633-646.
 14. Krawczyk M, Patkowski W. Rak wątrobowokomórkowy (HCC). *Interna. Medycyna Praktyczna*. Data aktualizacji: 10 sierpnia 2020. Dostęp on-line pod adresem: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.716.4>.
 15. MZ. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r.
 16. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Hepatobiliary Cancers. Version 5.2020 – August 4, 2020. Dostęp online: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
 17. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance. Published: 16 December 2020. Dostęp online: www.nice.org.uk/guidance/ta666
 18. NFZ. Dane uzyskane na podstawie art. 2 ust. 1 i art. 10 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.), pismo znak: DAiI.0123.57.2021, 2021.120402.BEKO z dnia 26.04.2021 r.
 19. NFZ. Dane uzyskane na podstawie art. 2 ust. 1 i art. 10 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.), pismo znak: DAiI.0123.57.2021, 2021.134280.BEKO z dnia 11.05.2021 r.
 20. NFZ. Informatory o zawartych umowach, <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/>
 21. NFZ. Statystyki. <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms>
 22. NFZ. Uchwała nr 5/2021/IV Rady NFZ z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r.
 23. NFZ. Uchwała Nr 6/2020/III Rady NFZ z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r.
 24. NFZ. Uchwała Nr 3/2019/III Rady NFZ z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r.
 25. NFZ. Uchwała Nr 2/2018/III Rady NFZ z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r.
 26. NFZ. Uchwała nr 4/2017/III Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r.
 27. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). JULY 2020 PBAC MEETING – POSITIVE RECOMMENDATIONS. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>
 28. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC). Public Summary Document – July 2020 PBAC Meeting. 6.01 ATEZOLIZUMAB, solution concentrate for I.V. infusion 1200 mg in 20 mL, solution concentrate for I.V. infusion 840 mg in 14 mL, Tecentriq® plus BEVACIZUMAB, solution for I.V. infusion 100 mg in 4 mL, solution for I.V. infusion 400

- mg in 16 mL, Avastin®, Roche Products Pty Ltd. Dostęp online: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files/atezolizumab-and-bevacizumab-psd-july-2020.pdf>.
29. Pinkosz A. Rak wątrobowo-komórkowy: Profilaktyka, diagnostyka, ścieżka pacjenta, nowe strategie leczenia. Świat Lekarza.pl, 2020/11/09. Zapis debaty z udziałem ekspertów klinicznych: prof. A. Deptała, prof. M. Wojtukiewicz, dr n. med. L. Kraj. Dostęp online: <https://swiat-lekarza.pl/rak-watrobowo-komorkowy-profilaktyka-diagnostyka-sciezka-pacjenta-nowe-strategie-leczenia/>
 30. Wojciechowska U, Didkowska J, Michałek I., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2020.

Piśmiennictwo do rozdziału 6:

1. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2018;391(10127):1301-1314
2. Dash S, Aydın Y, Widmer KE, Nayak L. Hepatocellular Carcinoma Mechanisms Associated with Chronic HCV Infection and the Impact of Direct-Acting Antiviral Treatment. *J Hepatocell Carcinoma*. 2020;7:45-76.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
4. Fujiwara N, Friedman SL, Goossens N, Hoshida Y. Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in the era of precision medicine. *J Hepatol*. 2018;68(3):526-549.

© Wydawcą raportu jest Modern Healthcare Institute sp. z o.o.
Wszelkie prawa zastrzeżone

ISBN: 978-83-958398-6-3

e-ISBN:



Wydawca oraz autorzy nie ponoszą odpowiedzialności za jakiegokolwiek ewentualne decyzje, które zostaną podjęte na podstawie niniejszego opracowania.

Niniejszy raport objęty jest prawami autorskimi.
Zabronione jest powielanie i kopiowanie oraz wykorzystywanie w takiej formie części lub całości raportu, w tym wykresów i tabel zawartych w publikacji, na jakimkolwiek polu eksploatacji, bez pisemnej zgody wydawcy.
Cytowanie fragmentów lub danych zawartych w raporcie powinno zawierać adnotację o źródle.

Treści zawarte w niniejszym raporcie nie mają na celu promowania któregokolwiek z wymienionych produktów leczniczych. Zostały zawarte jedynie w celach informacyjno-edukacyjnych.

Inicjator raportu:



Partner raportu:



MODERN HEALTHCARE INSTITUTE

sierpień 2021