Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

Marskość wątroby i pierwotny rak wątroby związany z HBV – postępowanie terapeutyczne

Iwona Orłowska[1], Krzysztof Simon[1,2]
1 I Oddział Chorób Zakaźnych Wojskowego Szpitala Specjalistycznego im. J. Gromkowskiego we Wrocławiu
2 Zakład Chorób Zakaźnych i Hepatologii Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu

Wirusowe zapalenie wątroby typu B (wzw B, ang. hepatitis B virus – HBV), będące najczęstszą manifestacją kliniczną zakażenia HBV, jest w skali ogólnoświatowej ważnym problemem społecznym, choć szybko zmniejszającym się w świecie zachodnim. W przybliżeniu 30% światowej populacji wykazuje serologiczne dowody na obecne lub przebyte zakażenie wzw B [1]. Przewlekłe zapalenie wątroby typu B (pzw B) może prowadzić do rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego (ang. hepatocellular carcinoma – HCC), a ryzyko przedwczesnej śmierci z powodu powikłań marskości czy HCC u zakażonych HBV jest oceniane na 15–25% [2].

HCC jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów z powodu nowotworów [2]. Całkowita śmiertelność z powodu raka wątroby prawie w połowie przypadków jest związana z zakażeniem HBV. Od 1990 do 2010 roku na całym świecie śmiertelność z powodu HCC wzrosła o 62%, a powiązana z marskością wątroby – o 29% [3]. Choć do rozwoju raka wątrobowokomórkowego u zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B może dojść na każdym etapie pzw B, większość (70–90%) pierwotnych raków tego organu rozwija się w wątrobach marskich [4].

W badaniu Eurohep w kohorcie pacjentów liczącej 349 osób (mężczyźni – 86%, średni wiek – 44 lata) z potwierdzoną histopatologicznie marskością wątroby (średni okres obserwacji – 73 miesiące), po rozpoznaniu marskości pięcioletnie prawdopodobieństwo rozwoju raka wyniosło 6%, niewyrównania funkcji wątroby – 23%, a 5-letniego przeżycia po pierwszym epizodzie dekompensacji – 35% [5].

W badaniu prowadzonym przez Ikedę i wsp. analizowano częstość rozwoju marskości i HCC u 2215 pacjentów z pzw B/pzw C (średni okres obserwacji – 4,1 roku). W ocenianej grupie marskość wystąpiła (odpowiednio po 5, 10 i 15 latach obserwacji) u: 7,6%, 21,7% i 32,2% obserwowanych chorych, a HCC u: 3,4%, 10,5% i 22,4% badanych [6].

> *Najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za nasilenie procesu martwiczo-zapalnego, postępu włóknienia, a w konsekwencji marskości oraz ryzyka rozwoju HCC, jest stopień nasilenia replikacji HBV*

Rozkład występowania HCC zależy od położenia geograficznego. Najwięcej zachorowań stwierdza się na terenach endemicznego występowania HBV (gdzie obecność HBsAg dotyczy >8% populacji). W Afryce Subsaharyjskiej i Azji Wschodniej zapadalność na raka wątrobowokomórkowego wynosi 20–120/100 tysięcy osób, w krajach śródziemnomorskich (takich jak Włochy, Hiszpania czy Grecja) – 10–20/100 tysięcy mieszkańców, podczas gdy w Ameryce Północnej i Południowej HCC występuje stosunkowo rzadko (<5/100 tysięcy). W krajach, gdzie wzw B przenosi się drogą wertykalną (Chiny, Azja Południowo-Wschodnia, większość Afryki), raka wątrobowokomórkowego wykrywa się dekadę wcześniej niż w Ameryce Północnej czy Europie, gdzie rozwój HCC częściej wiąże się z zakażeniem HCV nabywanym w późniejszym okresie życia [7].

Najważniejszym czynnikiem odpowiedzialnym za nasilenie procesu martwiczo-zapalnego, postępu włóknienia, a w konsekwencji marskości oraz ryzyka rozwoju HCC, jest stopień nasilenia replikacji HBV [8–11]. Dodatkowe czynniki ryzyka można podzielić na:

- demograficzne – płeć męska, starszy wiek, pochodzenie (Azja lub Afryka), wywiad rodzinny w kierunku HCC;
- wirusowe – wyższy poziom replikacji wirusa wzw B, genotyp HBV, dłuższy czas trwania infekcji, koinfekcja HCV lub HIV (ale według współczesnych danych nie HPV (ang. human papilloma virus));
- kliniczne – marskość wątroby, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. nonalcoholic fatty liver disease – NAFLD), wrodzone zaburzenia metaboliczne (hemochromatoza, niedobór alfa 1 antytrypsyny);
- środowiskowe – narażenie na aflatoksyny (głównie B1), nadużywanie alkoholu lub palenie tytoniu [8, 9].

W badaniach azjatyckich zakażenie genotypem C HBV wiązało się z cięższym przebiegiem choroby wątroby, wyższym ryzykiem rozwoju marskości i raka wątrobowokomórkowego (w porównaniu do geno-

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

typu B). Natomiast w Europie Zachodniej i Ameryce Północnej genotyp D częściej powoduje występowanie HCC (niż genotyp A), a także rozwój raka u młodszych pacjentów bez marskości wątroby [12].

Nie stwierdzono dominującego onkogenu kodowanego przez wirus zapalenia wątroby typu B, co sugeruje pośrednie mechanizmy aktywacji onkogenezy przez HBV. U każdego pacjenta z HCC zakażonego wzw B w komórkach nowotworu stwierdza się obecność HBV DNA. W wyniku integracji HBV DNA do genomu gospodarza aktywowane są komórkowe onkogeny, które indukują genetyczną niestabilność. Białka HBx i związanego z nim IncRNA (długi niekodujący RNA) przyczyniają się do efektu plejotropowego i odgrywają główną rolę w karcinogenezie. Białka HBV stymulują również przewlekłą odpowiedź immunologiczną [8–10, 13].

Za czynniki ryzyka rozwoju HCC u zakażonych wzw B uważa się wysoki poziom wiremii HBV DNA w surowicy oraz dokonaną marskość wątroby. Stwierdzono, że przedłużone dodatnie wyniki badań HBeAg i HBsAg oraz wysoki poziom HBsAg również są ważnymi czynnikami etiologicznymi raka wątrobowokomórkowego [14–16].

Głównym celem leczenia pacjentów z wzw B jest możliwie trwałe zahamowanie replikacji HBV DNA do poziomu nieoznaczalnego i eleiminacja HBsAg oraz – jeśli to możliwe – eliminacja kofaktorów/induktorów fibrogenezy i karcinogenezy.

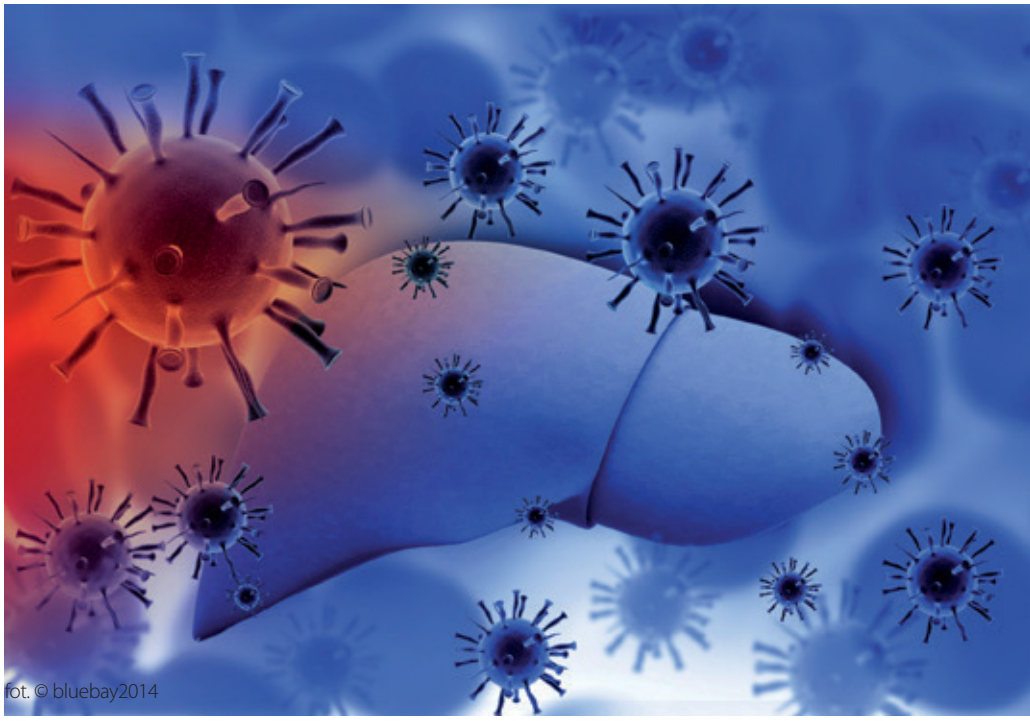
W Polsce w ramach programów terapeutycznych NFZ dla osób zakażonych wzw B są dostępne dwie opcje terapeutyczne: pegylowany interferon alfa-2a (PEG-IFN alfa-2a) i analogi nukleoz(t)ydowe (AN). U pacjentów bez marskości wątroby lub z marskością w stopniu zaawansowania Child Pugh A powinno się pierwszorzutowo stosować PEG-IFN, który wykazuje działanie: immunomodulujące, przeciwwirusowe, przeciwwłóknieniowe i antyonkogenne. U osób niespełniających kryteriów bezpiecznej terapii PEG-IFN alfa-2a, źle tolerujących oraz nieodpowiadających na leczenie interferonem alfa, zaleca sie stosowanie AN o dużej sile działania i wysokiej barierze genetycznej (entekawir (ETV) i tenofowir (TDF)) [17].

Metaanaliza badań bez randomizacji oraz obserwacyjnych wykazała zmniejszone ryzyko HCC u osób z pzw B poddanych terapii przeciwirusowej. W wieloośrodkowym randomizowanym badaniu klinicznym u pacjentów zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B z zaawansowanym włóknieniem wykazano, że rak wątrobowokomórkowy wystąpił u 3,9% chorych leczonych lamiwudyną (LAM) (lekiem obecnie przestarzałym, o umiarkowanej sile działania) w porównaniu do 7,4% w grupie placebo (w czasie 5-letniej obserwacji) [18].

W grupie 2463 pacjentów ze Stanów Zjednoczonych z HBV leczonych przeciwwirusowo (LAM, ETV, adefowir (ADV), PEG-IFN alfa 2-a) w latach 1990–2010 stwierdzono zmniejszenie ryzyka rozwoju HCC w porównaniu z grupą nieleczoną: 3,3/1000 *vs.* 5,5/1000 pacjentów w skali roku [19]. Skuteczna terapia AN hamowała progresję w kierunku marskości, co nawet przy wystąpieniu HCC (w przypadku przyjmowania AN występuje rzadziej) zwiększa szanse pacjenta na wyleczenie – lepsza funkcja wątroby rozszerza zakres możliwych zabiegów [20, 21].

W badaniu Marcellina i wsp. oceniano skuteczność leczenia tenofowirem pacjentów zakażonych HBV zarówno HBeAg(+), jak i HBeAg(-) w ciągu pięciu lat obserwacji. Skuteczna terapia TDF (niewykrywalna wiremia HBV DNA) była związana z poprawą histologiczną i regresją włóknienia wątroby. Częstość HCC u pacjentów leczonych tenofowirem była niższa niż oczekiwana na podstawie modelu terapeutycznego REACH-B. U osób bez marskości wpływ TDF stał się widoczny między drugim a trzecim rokiem terapii, statystycznie znamienny w piątym roku i pozostał znamienny w roku szóstym (obniżenie ryzyka rozwoju HCC o 55%) [22].

W kohorcie pacjentów z HBV ze szpitala Toranomon w Japonii u osób leczonych entekawirem zaobserwowano o 60% zmniejszone ryzyko wystąpienia HCC (w porównaniu z chorymi nieleczonymi). Redukcja zapadalności na raka wątrobowokomórkowego po leczeniu ETV była większa w gru-



fot. © bluebay2014

Za czynniki ryzyka rozwoju HCC u zakażonych HBV uważa się wysoki poziom wiremii HBV DNA w surowicy oraz dokonaną marskość wątroby. Stwierdzono, że przedłużone dodatnie wyniki badań HBeAg i HBsAg oraz wysoki poziom HBsAg również są ważnymi czynnikami etiologicznymi raka wątrobowokomórkowego. Głównym celem leczenia pacjentów z wzw B jest możliwie trwałe zahamowanie replikacji HBV DNA do poziomu nieoznaczalnego i eliminacja HBsAg oraz – jeśli to możliwe – eliminacja kofaktorów/induktorów fibrogenezy i karcinogenezy

Artykuł jest dostępny na zasadzie dozwolonego użytku osobistego. Dalsze rozpowszechnianie (w tym druk i umieszczanie w sieci) jest zabronione i stanowi poważne naruszenie przepisów prawa autorskiego oraz grozi sankcjami prawnymi.

pie pacjentów z marskością wątroby (7,0% *vs.* 38,9%). Wśród chorych z wysokim ryzykiem HCC, zapadalność była znamiennie niższa w grupie przyjmującej entekawir w porównaniu z grupą otrzymującą lamiwudynę [23].

W badaniach Zoutendijki i wsp. odpowiedź wirusologiczna w trakcie terapii ETV wiązała się z 71% redukcją ryzyka rozwoju niewyrównania funkcji wątroby, HCC lub śmierci w porównaniu z grupą nieleczoną. Zmniejszenie ryzyka progresji choroby było większe u pacjentów z marskością, u których zaobserwowano odpowiedź na leczenie ETV [24].

Coraz istotniejszym problem klinicznym staje się możliwości reaktywacji zakażenia HBV – jest to tzw. odwrotna serokonwersja, związana z rozwojem nowoczesnych metod chemioterapii i immunoterapii u osób z chorobami nowotworowymi, autoimmunizacyjnymi, po przeszczepach narządowych i komórek macierzystych. Reaktywacja zakażenia wiąże się z następową szybką progresją choroby wątroby i istotnie nasila ryzyko rozwoju HCC oraz innych nowotworów. Problem ten dotyczy szczególnie pacjentów otrzymujących ofatumumab lub rytuksymab. Stąd konieczność bardzo uważnego monitorowania przebiegu leczenia oraz celowość prowadzenia długotrwałej profilaktyki/terapii AN o aktywności anty-HBV w tej grupie chorych [25].

Integralnym elementem profilaktyki i leczenia dokonanej marskości wątroby i HCC u pacjentów zakażonych HBV – niezależnie od stopnia zaawansowania choroby wątroby oraz współistniejących powikłań – pozostaje skuteczna terapia przeciwwirusowa.

Piśmiennictwo

1. Trépo C, Chan HL, Lok A. Hepatitis B virus infection. Lancet 2014;384(9959):2053–2063.
2. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014. International Agency for Research on Cancer, WHO, Lyon, 2014.
3. Lozano R, Naghavi M, Foreman K et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2012;380(9859):2095–2128.
4. Yang JD, Kim WR, Coelho R et al. Cirrhosis is present in most patients with hepatitis B and hepatocellular carcinoma. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(1):64–70.
5. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on Hepatitis B Virus and Cirrhosis. Hepatology 1995;21(1):77–82.
6. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. J Hepatol 1998:28(6):930–938.
7. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med 1991;325(10):675–680.
8. de Lope CR, Tremosini S, Forner A, Reig M, Bruix J. Management of HCC. J Hepatol 2012;56(Suppl. 1):S75–S87.
9. Akkari L, Grégoire D, Floch N et al. Hepatitis C viral protein NS5A induces EMT and participates in oncogenic transformation of primarly hepatocyte precursors. J Hepatol 2012;57(5):1021–1028.
10. Huang JF, Guo YJ, Zhao CX et al. Hepatitis B virus X protein (HBx)-related long noncoding RNA (lncRNA) down-regulated by HBx (Dreh) inhibits hepatocellular carcinoma metastasis by targeting the intermediate filament protein vimentin. Hepatology 2013;57(5):1882–1892.
11. Chang ML, Lin YJ, Chang CJ et al. Occult and overt HBV co-infections independently predict postoperative prognosis in HCV-associated hepatocellular carcinoma. PLoS One 2013;8(6):e64891.
12. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. J Clin Gastroenterol 2013;47(Suppl.):S2–S6.
13. Neuveut C, Wei Y, Buendia MA. Mechanisms of HBV-related hepatocarcinogenesis. J Hepatol 2010;52(4):594–604.
14. Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH; REVEAL-HBV Study Group. Hepatitis B virus DANN levels and outcomes in chronic hepatits B. Hepatology 2009;49(Suppl. 5):S72–S84.
15. Chen YC, Chu CM, Liaw YF. Age-specific prognosis following spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in chronic hepatitis B. Hepatology 2010;51(2):435–444.
16. Tseng TC, Liu CJ, Yang HC et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. Gastroenterology 2012;142(5):1140–1149.e3.
17. Ghaly S, Gill RS, Keegan MJ et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B patients achieving viral suppresion with antiviral therapy. Hepatology 2012;56(Suppl. 1):354A. Abstract no. 332.
18. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004;351(15):1521–1531.
19. Gordon SC, Lamareto L, Rupp LB et al. Hepatitis B therapy and incidence of hepatocellular carcinoma in a U.S. population. Hepatology 2012;56(Supp. 1):347A. Abstract no. 318.
20. Yang LQ, Li XY, Wu Y, Chong Y. Risk factor analysis of HCC for chronic hepatitis B patients with nucleos(t)ide analogues therapy. Hepatology 2012;56(Suppl. 1):360A. Abstract no. 344.
21. Park YH, Kim BK, Park JY et al. The fate of chronic hepatitis B in the era of antiviral therapy. Hepatology 2012;56(Supp. 1):364A. Abstract no. 352.
22. Marcellin P, Buti M, Gane EJ et al. Six years of treatment with tenofovir DF for chronic hepatitis B virus infection is safe and well tolerated and associated with sustained virological, biochemical and serological responses with no detectable resistance. 63rd Annual Meeting of AASLD 2012. Hepatology 2012;56(Suppl. 4). Poster no. 374.
23. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M et al. Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. Hepatology 2013;58(1):98–107.
24. Zoutendijk R, Reijnders JG, Zoulim F et al. Virological response to entecavir is associated with a better clinical outcome in chronic hepatitis B patients with cirrhosis. Gut 2013;62(5):760–765.
25. Di Bisceglie AM, Lok AS, Martin P, Terrault N, Perrillo R, Hoofnagle JH. Recent US Food and Drug Administration warnings on hepatitis B reactivation with immune-suppressing and anticancer drugs: just the tip of the iceberg? Hepatology 2015;61(2)703–711.