

ΒΡΑΧΕΙΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ SHORT COMMUNICATION

Χορήγηση για πρώτη φορά μπεβασιζουμάμπης σε ασθενή με μεταστατικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε έδαφος HIV/HBV- συλλοίμωσης

Ι.Γ. Μπαραμπούτης,¹ Γ. Χαρίτισης,²
Β. Παπασταμόπουλος,¹ Λ.Ι. Λεκάκης,¹
Μ.Μ. Βασλαματζής,³ Α. Σκουτέλης^{1,2}

¹Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,

²5ο Παθολογικό Τμήμα,

³Ογκολογικό Τμήμα, ΓΝΑ «Ευαγγελισμός», Αθήνα

First-time use of bevacizumab for metastatic
hepatocellular carcinoma in a HIV/HBV coinfectd
patient. A case report

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου: HIV/HBV-συλλοίμωση, Μεταστατικό
ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα,
Μπεβασιζουμάμπη, VEGF

Η εποχή της ισχυρής αντιρετροϊκής θεραπείας (HAART) χαρακτηρίζεται από τη θεαματική βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με HIV-λοίμωξη. Οι ηπατοπάθειες αποτελούν πλέον μια από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας για τα άτομα αυτά. Η συλλοίμωση με ηπατίτιδα Β (HBV) ή C περιπλέκει τη φροντίδα των αρρώστων αυτών σε πολλά σημεία, όπως στην τοξικότητα των φαρμάκων, στην απάντηση στις θεραπείες χρόνιας ηπατίτιδας, στην ταχύτερη και άτυπη εμφάνιση επιπλοκών των ηπατιτίδων. Παρουσιάζεται η περίπτωση ενός ασθενούς με HIV/HBV-συλλοίμωση και χρόνια κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, ο οποίος ανέπτυξε ταχύτατα ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με επιθετική συμπεριφορά και πολλαπλές μεταστάσεις, χωρίς

προηγούμενη κίρρωση. Η συγχορήγηση χημειοθεραπείας και μπεβασιζουμάμπης (anti-VEGF μονοκλωνικό αντίσωμα) ήταν χωρίς αποτέλεσμα και ο ασθενής κατέληξε μέσα σε λίγες εβδομάδες. Απ'όσο είναι γνωστό, αυτή είναι η πρώτη αναφορά στην ελληνική και τη διεθνή βιβλιογραφία χορήγησης μπεβασιζουμάμπης σε ασθενή με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και HIV-λοίμωξη.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΣ

Ετεροφυλόφιλος λευκός άνδρας 48 ετών με γνωστή HIV-λοίμωξη από το 1999 προσήλθε λόγω κατώτερου προσθιοπίσθιου θωρακικού άλγους, μυοσκελετικού τύπου, από τριμήνου. Από το ατομικό του αναμνηστικό αναφέρονταν φυματίωση πνεύμονα (1999) και δύο επεισόδια έρπητα ζωστήρα (2001). Ελάμβανε αντιρετροϊκή αγωγή με σταβουδίνη, λαμβουδίνη και νεβιραπίνη από το 1999. Το ιικό φορτίο HIV ήταν πάντα μη ανιχνεύσιμο και η τελευταία μέτρηση των CD4 ανέδειξε 486 κύτταρα/μL. Παράλληλα, το 1999 διαγνώστηκε χρόνια λοίμωξη με ιό ηπατίτιδας Β (HBV), με αρνητικό αντιγόνο και θετικό αντίσωμα e. Το ιικό φορτίο HBV παρέμενε μη ανιχνεύσιμο τα τελευταία 5 χρόνια. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος ήπατος καθώς και τα επίπεδα α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης (α-FP) ήταν πάντα εντός φυσιολογικών ορίων. Από το λοιπό ιστορικό του αναφερόταν καθημερινή κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης για >25 έτη.

Ο εργαστηριακός έλεγχος ανέδειξε ήπια αύξηση των αμινοτρανσφερασών, με φυσιολογικά αποφρακτικά ένζυμα, χολερυθρίνη, δοκιμασίες πηκτικότητας και αιμοπετάλια. Ο ακτινολογικός έλεγχος αποκάλυψε πολλαπλές μάζες στο θωρακικό τοίχωμα, τις πλευρές και την οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ), ενώ συγχρόνως διαπιστώθηκαν και δύο υπόπυκνες μάζες διαμέτρου 2 και 1,5 cm, αντίστοιχα, στο δεξιό ηπατικό λοβό. Η βιοψία μάζας από το θωρακικό τοίχωμα ανέδειξε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ συγχρόνως τα νέα επίπεδα της α-FP αυξήθηκαν σε 35000 ng/mL. Στον ασθενή, αφού προηγήθηκε ανακουφιστική ακτινοθεραπεία στην ΟΜΣΣ, χορηγήθηκε συστηματικά χημειοθεραπεία με δαουνορουμπικίνη, 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του vascular endothelium growth factor (VEGF) (μπεβασιζουμάμπη), 5 mg/kg, κατά την πρώτη ημέρα του σχήματος. Πριν από τη χημειοθεραπεία, η σταβουδίνη αντικαταστάθηκε από τενοφοβίρη με σκοπό την ακόμα καλύτερη κάλυψη της χρόνιας ηπατίτιδας Β. Ο αρχικός σχεδιασμός περιελάμβανε 6 κύκλους χημειοθεραπείας, ανά 2 εβδομάδες. Μετά τον πρώτο κύκλο, τα επίπεδα της α-FP υποχώρησαν κατά 50%. Κατά τη διάρκεια του δεύτερου κύκλου, όμως, ο ασθενής ανέπτυξε προοδευτική παραπάρεση, ενώ αυξήθηκαν και οι διαστάσεις των μεταστάσεων στη σπονδυλική στήλη. Σε λίγες ημέρες διαπιστώθηκε οξεία νεφρική ανεπάρκεια και ο ασθενής κατέληξε.

Υποβλήθηκε 2.7.2007

Εγκρίθηκε 7.9.2007

ΣΧΟΛΙΟ

Η ιογενής ηπατίτιδα και η κατάχρηση οιοπνεύματος αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) στις αναπτυσσόμενες χώρες.¹ Και οι δύο παρατηρούνται με αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη.

Εργαστηριακές ενδείξεις υποδεικνύουν σημαντική επίδραση του HIV στην καρκινογένεση του ήπατος που σχετίζεται με τον ιό της ηπατίτιδας ή το οινόπνευμα και η οποία καθορίζεται από την πρωτεΐνη Tat.² Σε συμφωνία με αυτές, η HIV-λοίμωξη έχει ενοχοποιηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη HCC.³ Ανάλυση στοιχείων από μια μεγάλη ευρωπαϊκή σειρά ασθενών με HCC δείχνει επιθετικότερη πορεία του όγκου σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη και νεαρότερη ηλικία, προχωρημένο στάδιο με αυξημένες απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη διάγνωση, συντομότερη εξέλιξη και, τέλος, μείωση της επιβίωσης σε σύγκριση με οροαρνητικούς ασθενείς.⁴ Κυρίως ενοχοποιήθηκε η λοίμωξη από HCV. Ο ρόλος της HBV-λοίμωξης ήταν λιγότερο σαφής, ενώ μια σχετικά πρόσφατη μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν έχει πιστοποιηθεί –τουλάχιστον προς το παρόν– σημαντική αύξηση της επίπτωσης του HCC σε ασθενείς με HIV/HBV-συλλοίμωξη σε σχέση με HBV-μονολοίμωξη.⁵ Αυτό θα μπορούσε να εξηγηθεί από (α) την οφειλόμενη σε άλλα –σχετιζόμενα με τη HIV-λοίμωξη– αίτια θνητότητας πριν από την ανάπτυξη HCC, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες και (β) την πιθανή ελάττωση της οφειλόμενης στον HBV ηπατικής βλάβης σε ασθενείς με συλλοίμωξη λόγω της μικρότερης ειδικής ανοσιακής απάντησης και της σπανιότερης κίρρωσης. Στις δυτικές χώρες, λόγω της εύκολης πρόσβασης στην αντιρετροϊκή αγωγή, έχουν εκφραστεί ανησυχίες ότι η επίπτωση HCC σε ασθενείς με HIV/HBV-συλλοίμωξη μπορεί να αυξηθεί δραματικά στο μέλλον.

Στον ασθενή μας διαγνώστηκε από την αρχή μεταστατικό HCC. Σε αυτό το στάδιο, τα διαθέσιμα θεραπευτικά σχήματα έχουν αποτύχει να αποδώσουν αξιολογήσιμα αποτελέσματα και σε οροαρνητικούς ασθενείς. Η συστηματική χορήγηση δοξορουμπικίνης δοκιμάστηκε σε κλινικές μελέτες που περιέλαβαν >1000 ασθενείς, με ανταπόκριση 10% ως μονοθεραπεία και περίπου 26% όταν συγχωρηγήθηκαν και άλλοι παράγοντες (platinum, interferon, adriamycin και fluorouracil: σχήμα PIAF). Το πιθανό όφελος όμως αντισταθμίστηκε από το अपαράδεκτα υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών. Η συστηματική χημειοθεραπεία σε οροθετικούς ασθενείς μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα και περαιτέρω

ανοσοκαταστολή.⁵ Σε μια παλαιότερη μελέτη αναφέρεται μέση επιβίωση 8 εβδομάδων.⁶

Επειδή το HCC είναι εξαιρετικά αγγειοβριθές και για την ανάπτυξή του εξαρτάται από τη νεοαγγειογένεση, σήμερα μελετώνται πολλοί αντιαγγειογενετικοί παράγοντες. Το bevacizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, που αναγνωρίζει τους υποδοχείς VEGF 1 και 2 και έτσι αδρανοποιεί τις βιολογικά ενεργείς μορφές του VEGF που αλληλεπιδρούν με τους παραπάνω υποδοχείς. Εμφανίζει αντιαγγειογενετική δραστηριότητα σε διάφορες μορφές καρκίνου και ήδη θεωρείται θεραπεία πρώτης γραμμής για το μεταστατικό καρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού σε συνδυασμό με τη βασιζόμενη στην 5-φθοριοουρακίλη χημειοθεραπεία.⁷ Τέλος, σε μια μελέτη φάσης II φάνηκε ότι μπορεί να έχει ευνοϊκή δράση σε προχωρημένο HCC, σε συγχωρήγηση με γεμισιταμπίνη και οξαλιπλατίνη.⁸

Απ' όσα είναι γνωστά, δεν υπάρχει εμπειρία στη χορήγηση μπεβασιζουμάμπης σε ασθενείς με συλλοίμωξη και γενικευμένο HCC. Λόγω της μικρής σχετικά ηλικίας του ασθενούς μας και της καλής του φυσικής κατάστασης, χορηγήσαμε μια τροποποιημένη μορφή του PIAF μαζί με μπεβασιζουμάμπη, με απογοητευτικό όμως αποτέλεσμα. Καταδεικνύεται έτσι για μία ακόμη φορά, σχετικά με τον πληθυσμό με HIV-λοίμωξη, η ανάγκη για αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης και θεραπείας των ιογενών ηπατιτίδων (B, C), η αποφυγή κατανάλωσης οιοπνεύματος και ο εντατικός περιοδικός έλεγχος (screening), ειδικότερα για ασθενείς με συλλοίμωξη. Η επιτυχής και χωρίς τοξικότητα θεραπεία του γενικευμένου HCC απέχει πολύ ακόμα.

Συμπερασματικά, η κλινική πορεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στον πληθυσμό με HIV-λοίμωξη μπορεί να περιλαμβάνει αρκετά καινοφανή στοιχεία, ειδικότερα την ανάπτυξη νεοπλασίας χωρίς προϋπάρχουσα κίρρωση, τη μη χαρακτηριστική και επιθετική μορφή της νόσου κατά τη διάγνωσή της παρά τη σχετικά περιορισμένη έκτασή της στο ήπαρ, τις πολλαπλές, σχετικά μεγάλου μεγέθους μεταστάσεις και την έλλειψη ουσιαστικής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία. Υπογραμμίζεται η συνέργεια ανάμεσα στη HIV-λοίμωξη, τη χρόνια ηπατίτιδα Β –ακόμα και με χαμηλό ιικό φορτίο– και τη χρόνια κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης στην ανάπτυξη αυτής της επιθετικής νεοπλασίας. Τέλος, η χορήγηση μπεβασιζουμάμπης στα πλαίσια συστηματικής χημειοθεραπείας κατά του μεταστατικού HCC σε HIV-λοίμωξη δεν έχει αναφερθεί άλλη φορά στην ιατρική βιβλιογραφία, ελληνική ή διεθνή.

ABSTRACT

First-time use of bevacizumab for metastatic hepatocellular carcinoma in a HIV/HBV coinfecting patient. A case report

I.G. BARABOUTIS,¹ G. CHARITSIS,²
V. PAPASTAMOPOULOS,¹ L.I. LEKAKIS,¹
M.M. VASLAMATZIS,³ A.T. SKOUTELIS^{1,2}

¹Infectious Diseases and HIV Division, ²5th Department of Internal Medicine, ³Oncology Division, "Evangelismos" General Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2008, 25(5):634–636

A case of a HIV-1 infected patient with history of chronic hepatitis B and chronic alcohol use without cirrhosis, who presented with aggressive hepatocellular carcinoma (HCC) with multiple metastasis is presented. Systemic chemotherapy combined with use of bevacizumab (anti-VEGF monoclonal antibody) was without effect and the patient succumbed to his disease within weeks. Relatively recent data indicate that HCC may be extremely aggressive in HIV/HBV or HIV/HCV coinfecting patients with younger age at presentation, shorter evolution time, a more advanced stage at presentation with higher rates of extrahepatic-extranodal metastases and, finally, a reduced survival rate as compared with HIV-negative patients. To our knowledge, this is the first report in the English literature of bevacizumab use for metastatic hepatocellular carcinoma in HIV infected patients.

Key words: Anti-VEGF, Bevacizumab, HIV/HBV coinfection, Metastatic hepatocellular carcinoma

Βιβλιογραφία

1. LLOVET JM, BEAUGRAND M. Hepatocellular carcinoma: Present status and future prospects. *J Hepatol* 2003, 38(Suppl 1):S136–S149
2. ALTAVILLA G, CAPUTO A, LANFREDI M, PIOLA C, BARBANTI-BRODANO G, CORALLINI A. Enhancement of chemical hepatocarcinogenesis by the HIV-1 tat gene. *Am J Pathol* 2000, 157:1081–1089
3. SERRAINO D, BOSCHINI A, CARRIERI P, PRADIER C, DORRUCCI M, DAL MASO L ET AL. Cancer risk among men with, or at risk of, HIV infection in southern Europe. *AIDS* 2000, 31:553–559
4. PUOTI M, BRUNO R, SORIANO V, DONATO F, GAETA GB, QUINZAN GP ET AL. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: Epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS* 2004, 18:2285–2293
5. SMUKLER AJ, RATNER L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Curr Opin Oncol* 2002, 14:538–542
6. LEUNG TWT, JOHNSON PJ. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 2001, 28:514–520
7. SALMON JS, LOCKHART AC, BERLIN J. Anti-angiogenic treatment of gastrointestinal malignancies. *Cancer Invest* 2005, 23:712–726
8. ZHU AX, BLASZKOWSKY LS, RYAN DP, CLARK JW, MUZIKANSKY A, HORGAN K ET AL. Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006, 24:1898–1903

Corresponding author:

I.G. Baraboutis, "Evangelismos" General Hospital, 45–47 Ipsilantou street, GR-106 76 Athens, Greece
e-mail: ioannisbaraboutis@yahoo.gr