

RAK JETRNIH CELIC

Borut Štabuc, Lojze Šmid

Povzetek. Rak jetrnih celic, najpogostejši primarni rak jeter, navadno vznikne v poprej cirotično spremenjenih jetrih. Redni ultrazvočni pregledi trebuha bolj ogroženih s tem rakom (tistih z jetrno cirozo ali nekaterih s kroničnim virusnim hepatitisom B in C) omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni, kar pomembno izboljša uspeh zdravljenja in preživetje bolnikov. Postavitev diagnoze je mogoča le s slikovnimi preiskavami, ki jim je lahko pridružena tudi biopsija. Izbira zdravljenja je odvisna od razširjenosti tumorja, stopnje jetrne okvare in stanja splošne telesne zmogljivosti bolnika. Bolnike z začetno jetrno okvaro lahko, če to dopušča razširjenost tumorja, zdravimo s kirurško resekcijo, ob bolj napredovali jetrni okvari pa je mogoče lokalno zdravljenje z alkoholno ali radiofrekvenčno ablacijo ali transarterijsko (kemo)embolizacijo. Bolniki z razširjeno boleznijo in ohranjenim jetrnim delovanjem lahko prejmejo peroralni večkinazni zaviralec, sorafenib.

UVOD

Rak jetrnih celic (hepatocelularni karcinom, HCC) je najpogostejši primarni jetrni rak, zbolevnost za njim pa se zadnja desetletja veča tako v svetu, kot tudi pri nas. V Sloveniji je leta 2008 za njim zbolelo 160 oseb (1). Na svetu je HCC šesti najpogostejši rak, 80 % bolnikov je prebivalcev Azije ali Afrike. V Evropi, Severni Ameriki in na Japonskem je pojav HCC najpogostejše povezan s kroničnim virusnim hepatitisom C ali alkoholno jetrno cirozo, bolniki iz Azije in Afrike pa za HCC zbolijo večinoma zaradi kroničnega virusnega hepatitisa B. Redkejši vzroki za nastanek HCC so avtoimunski hepatitis, primarna biliarna ciroza in nealkoholni steatohepatitis (NASH) (2). Ob epidemiji debelosti v zadnjih letih narašča tudi prevalenca NASH (v ZDA je ocenjena na 5 %), kar utegne čez več desetletij dodatno zvečati tudi incidenco HCC (3). Skoraj 90 % bolnikov s HCC ima jetrno cirozo, le pri bolnikih s kroničnim virusnim hepatitisom B se HCC pogosto pojavi pred nastopom jetrne ciroze.

HCC spada med rake s slabim petletnim preživetjem. Petletno relativno preživetje slovenskih bolnikov, zbolelih v letih 2004–2008, je bilo 8-odstotno (1). Možnosti prepoznave HCC in njegovega zdravljenja so se v zadnjih letih sicer razširile, vendar pa izid zdravljenja ostaja tesno povezan z napredovalostjo bolezni ob njenem odkritju. Ob neznačilni klinični sliki, a jasno opredeljeni skupini bolnikov, ki jo bolezen ogroža, je zato ključnega pomena dosledno izvajanje programa zgodnjega odkrivanja HCC.

ZGODNJE ODKRIVANJE RAKA JETRNIH CELIC

Redni ultrazvočni pregledi trebuha (opravljeni vsakih 6 mesecev) pri bolnikih, hudo ogroženih s HCC, omogočajo zgodnjo prepoznavo bolezni in zato dokazano izboljšajo uspešnost zdravljenja in preživetje. Med najbolj ogrožene sodijo bolniki z jetrno cirozo, povzročeno s kronično okužbo z virusom hepatitisa B (za HCC jih zboli 3–8 % letno) ali C (3–5 % letno), in bolniki z napredovalo primarno biliarno cirozo (3–5 % letno); le nekoliko manj so ogroženi bolniki s cirozo drugih etiologij. V program zgodnjega odkrivanja je smiselno vključiti tudi bolnike s kroničnim virusnim hepatitisom B brez ciroze (za HCC jih zboli 0,5 % letno), ki so starejši od 40 (moški) oz. 50 let (ženske), bolnike s kroničnim virusnim hepatitisom C in napredovalo jetrno fibrozo. Bolnikov, katerim specifičnega zdravljenja HCC zaradi napredovalosti jetrne ciroze ne moremo nuditi (Child-Pough C, ki niso morebitni kandidati za presaditev jeter), v program zgodnjega odkrivanja ne vključujemo (4).

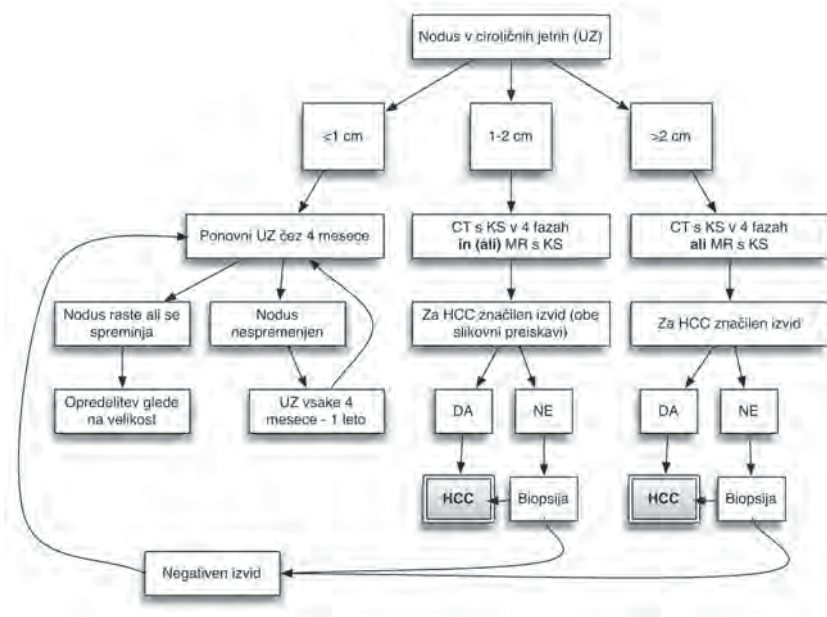
Določanje serumske koncentracije alfa-fetoproteina (AFP) se zaradi nezadostne diagnostične vrednosti ni izkazalo za koristno. Optimalna prazna vrednost koncentracije AFP, ki je 20 ng/ml, ima za prepoznavo HCC le 60-odstotno občutljivost, saj se njegova serumska koncentracija le redko pomembno zviša pri drobnoceličnih HCC. Ker vrednost AFP pri ljudeh s kronično jetrno boleznijo pogosto niha, tudi ko nimajo HCC, daje kombinacija ultrazvočnih pregledov in določanja AFP pri zgodnjem odkrivanju veliko napačno pozitivnih najdb (7,5 %) in zato ni priporočena (4, 5).

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Ultrazvočno odkrite jetrne spremembe je treba dodatno slikovno opredeliti, pristop in izbira preiskav pa je odvisna od velikosti spremembe (slika 1). Za HCC je značilna dobra arterijska ožiljenost (hipervaskularnost), zato so pri prepoznavi HCC uporabne slikovne preiskave, ki dobro prikažejo razliko v prekrvljenosti sprememb in jetrnega parenhima. Pri obeh načinih slikanja, računalniškotomografskem (CT) in magnetnoresonančnem (MR), je nujna uporaba ustreznih kontrastnih sredstev (6).

Spremembe v cirotičnih jetrih, *manjše od enega centimetra*, terjajo spremljanje z uporabo ene izmed slikovnih metod vsake 4 mesece eno leto. Tiste, *velike od enega do dveh centimetrov*, je treba diagnostično ovrednotiti z dvema različnima slikovnima metodama. Značilni vzorec privzema kontrastnega sredstva v arterijski fazi, viden z uporabo obeh izbranih metod, zadošča za postavitve diagnoze HCC. Če ena ali obe uporabljeni metodi ne prikažeta značilnega vzorca ojačenja, je potrebna biopsija. Pri spremembah, ki so *večje od dveh centimetrov*, zadošča za postavitve diagnoze HCC že značilni izvid ene slikovne metode.

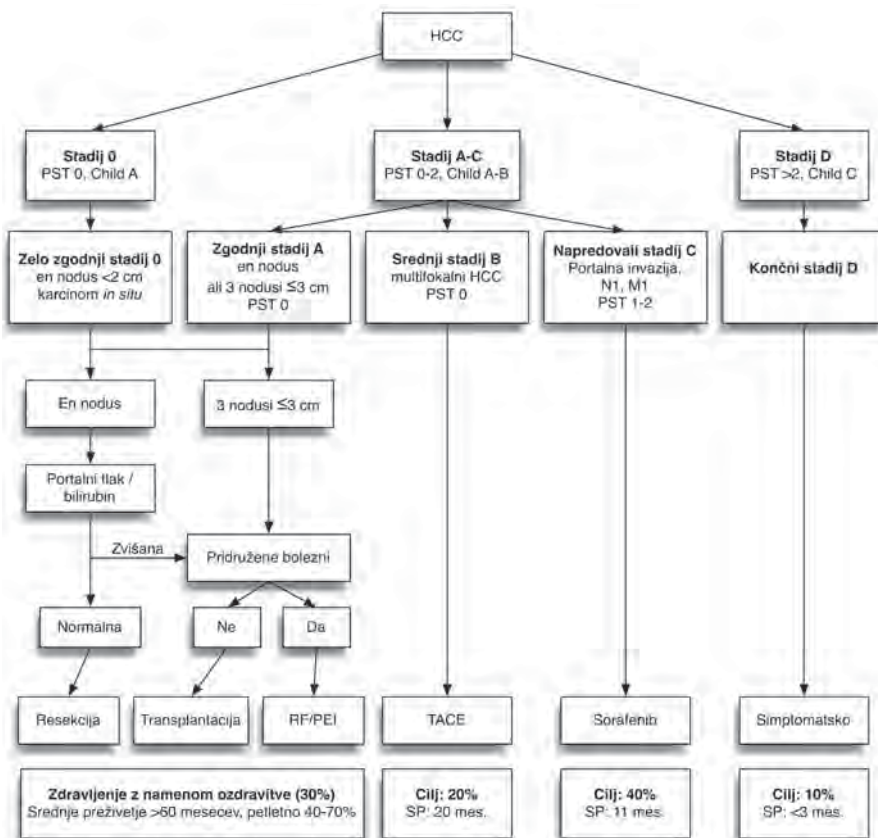
Perkutana igelna biopsija je potrebna pri vseh jetrnih spremembah, ki vzniknejo v necirotičnih jetrih in tistih, kjer postavitve diagnoze HCC ni mogoča z uporabo kombinacije slikovnih preiskav. Igelna biopsija je zaradi težavnega vzorčenja nezanesljiva zlasti pri diagnostiki drobnih tumorjev, velikih 1 do 2 cm (7). Pri bolnikih z nediagnostičnim izvidom biopsije je treba skrbno spremljati velikost sprememb in uporabiti dodatne slikovne metode ali narediti ponovno biopsijo, če se ugotovi, da se večajo.



Slika 1. Diagnostika raka jetrnih celic (HCC). Izbira preiskav je odvisna od velikosti jetrne spremembe, računalniškotomografska (CT) in magnetnoresonančna (MR) preiskava morata biti opravljeni z ustreznim kontrastnim sredstvom

Določanje stadija bolezni omogoči natančnejšo napoved poteka bolezni in je v pomoč pri načrtovanju zdravljenja. Pri HCC so za izbiro načina zdravljenja ključni razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika in stopnja jetrne okvare. Te dejavnike v shemi točkovanja vključuje razvrščanje *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)* (8), ki določi stadij bolezni in tako opredeli začetni pristop k zdravljenju (slika 2).

Ocena jetrne funkcije in stopnje jetrne okvare temeljita na kliničnem pregledu in laboratorijskih preiskavah (serumskih koncentracij bilirubina, transaminaz, alkalne fosfataze, laktatne dehidrogenaze, albumina, proteinov, določanja protrombinskega časa in INR). Child-Pughova shema točkovanja, ki zajema tako klinične kot laboratorijske kazalce jetrnega delovanja, omogoča razvrstitev bolnikov s kronično jetrno okvaro v tri prognostične razrede (A, B in C).



Slika 2. Stadij jetrnoceličnega karcinoma (HCC) po merilih Barcelona Clinic Liver Cancer in načini zdravljenja glede na stadij. Pri HCC so za izbiro načina zdravljenja ključni razširjenost tumorja, splošno zdravstveno stanje bolnika (PST) in stopnja jetrne okvare (Child A-C).

Legenda: PEI – alkoholna sklerozacija tumorja; RFA – radiofrekvenčna ablacija;

TACE – transarterijska kemoembolizacija

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov s HCC terja usklajeno sodelovanje hepatologov, radiologov, intervencijskih radiologov, kirurgov, patologov in onkologov.

Resekcija dela jeter je zdravljenje z namenom ozdravitve, namenjeno bolnikom z zgodnjim HCC, katerih splošno stanje dopušča tovrstni poseg. Pri ustrezno izbranih bolnikih z ohranjenim delovanjem jeter (Child-Pugh A), brez portalne hipertenzije in zgodnjim HCC je petletno preživetje celo do 70-odstotno. Vendar hkrati velja, da se bolezen po 5 letih ponovi pri več kot 70 % operiranih (10).

Presaditev jeter pri bolnikih z zgodnjim HCC omogoči odstranitev tako zaznanih kot tudi drobnih, nezaznanih tumorjev in je hkrati najboljši način zdravljenja jetrne ciroze (11). Primerna je le za bolnike, ki imajo en sam tumor, velik do 5 cm, ali tri tumorje, velike do 3 cm (t.i. *milansko* merilo), saj je preživetje po presaditvi jeter pri bolnikih z bolj razširjenim HCC slabše kot po drugih načinih zdravljenja. Načeloma velja tudi, da pri teh bolnikih ne smejo biti hkrati izpolnjeni pogoji za kirurško resekcijo. Tako je presaditev jeter začetno zdravljenje bolnikov z zgodnjim HCC in zmerno ali močno napredovalo cirozo (Child-Pugh B ali C).

Cilj **lokalnega zdravljenja HCC** je povzročitev usmerjenega propada tumorskih celic. Osnovna pristopa k lokalnemu zdravljenju sta dva, ablacija in embolizacija. Učinkovitost ablacije ne dosega rezultatov kirurškega zdravljenja (resekcije ali presaditve), zato je lokalno zdravljenje namenjeno bolnikom, pri katerih resekcija ali transplantacija nista mogoči.

Najpogostejše uporabljani metodi ablacije HCC sta *perkutana alkoholna sklerozacija (PEI)* in *radiofrekvenčna ablacija (RFA)*. Zdravljenje z ablacijo mora zajeti ves tumor in je zato primerno le za zdravljenje majhnih tumorjev velikosti 4 cm ali manj (12). Za zdravljenje lezij, velikih 3–5 cm, je mogoča kombinacija ablacije in embolizacije.

Transarterijska embolizacija (TAE) in *transarterijska kemoembolizacija (TACE)* sta najpogostejše uporabljeni obliki zdravljenja z dokazanim izboljšanjem preživetja pri bolnikih v srednjem stadiju HCC (stadij B po razvrstitvi BCLC). Gre za perkutano vbrizganje medikamenta selektivno v arterijo, ki prehranjuje tumor – pri TAE embolizacijskih delcev, pri TACE pa kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem (13). Srednji čas preživetja pri tovrstnem zdravljenju je 20 mesecev. Kemoterapevtik (najpogosteje doksorubicin) pri TACE kombiniramo z embolizacijskimi sredstvi ali mikrodelci (DEB – *drug eluting beads*). Ti nase vežejo doksorubicin, kar omogoča počasno in nadzorovano sproščanje učinkovine v tarčnem tkivu, ki se začne šele ob stiku s krvjo. Tako zmanjšajo uhajanje zdravila v sistemski obtok in s tem povezane neželene učinke zdravljenja.

Pri bolnikih z inoperabilnim HCC s trombozo portalne vene so v II. fazi kliničnega preskušanja *radioembolizacije* z Itrijem 90 dosegli precejšen odziv in dobro toleranco (14). Kljub obetavnim prvim rezultatom še ni podatkov o izboljšanju preživetja bolnikov, zato je uporaba radioembolizacije z Itrijem 90 omejena na raziskave in je v rednem kliničnem delu še ne uporabljamo.

Sistemsko zdravljenje. Večina bolnikov s HCC ima ob diagnozi napredovalo obliko bolezni. Klinične raziskave sistemske uporabe kemoterapevtikov (npr. doksorubicina) so bile pri bolnikih s HCC neuspešne. Večinoma je bil odziv na zdravljenje majhen, neželenih sopojavov pa veliko. Zaenkrat ni dokazov o pozitivnem vplivu kemoterapevtskega zdravljenja na preživetje bolnikov s HCC.

Dve klinični raziskavi III. faze in ena klinična raziskava II. faze so nedavno vrednotile vlogo sorafeniba, oralnega večkinaznega zaviralca, ki zavira tako proliferacijo tumorskih celic kot tudi angiogenezo, pri zdravljenju HCC. V klinično raziskavo III. faze, imenovano *Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma (SHARP)*, so vključili 602 bolnika s HCC, ki je napredoval po lokalnem zdravljenju ali za lokalno zdravljenje ni bil primeren (15). Pri 70 % vključenih bolnikov je tumor vraščal v žile ali so že imeli oddaljene metastaze. Ob tem je imelo več kot 95 % bolnikov dobro ohranjeno jetrno delovanje (Child-Pugh A) in dobro splošno telesno zmogljivost (ECOG 0 ali 1). Najpogostejši etiološki dejavniki so bili virusni hepatitis C, zloraba alkohola in virusni hepatitis B (29, 26 in 19 %). Srednje preživetje je bilo v skupini, ki je prejela sorafenib, pomembno daljše (10,7 proti 7,9 mesecem). V azijsko-pacifiško raziskavo III. faze so vključili 226 bolnikov; 97 % bolnikov je imelo dobro ohranjeno jetrno delovanje (Child-Pugh A) in več kot 70 % vključenih bolnikov je imelo virusni hepatitis B. Bolniki so imeli več simptomov in bolj napredovalo bolezen kot v raziskavi SHARP, srednje preživetje je bilo 6,5 meseca v študijski in 4,2 meseca v kontrolni skupini (16).

Učinek sorafeniba je najboljši pri bolnikih z dobrim splošnim stanjem ECOG 1–2 in s HCC v cirotično spremenjenih jetrih zaradi kroničnega uživanja alkohola ali s HCC v cirotično spremenjenih jetrih po virusnem hepatitisu C. Bolniki so sorafenib dobro prenašali, med neželenimi učinki so bili najpogostejši driska, izguba telesne teže in reakcija roka-noga.

Podatkov o učinkovitosti sorafeniba pri bolnikih z jetrno funkcijo po Child-Pugh B je malo. Srednje preživetje teh bolnikov je ob zdravljenju s sorafenibom krajše kot pri bolnikih z dobro jetrno funkcijo (14 proti 41 tednom), jetrna okvara pa večja tudi toksičnost zdravila in zato zahteva prilagojeno odmerjanje sorafeniba.

Sorafenib je tako priporočen za zdravljenje bolnikov z jetrno funkcijo po Child-Pugh A ali B in neresektabilno (lahko metastatsko) boleznijo, ki je ni mogoče zdraviti s presaditvijo.

ZAKLJUČEK

Obravnavna bolnikov s HCC je izrazito multidisciplinarna. Prognoza pri HCC se je v zadnjih letih pomembno izboljšala, predvsem zaradi skrbnega programa zgodnjega odkrivanja HCC pri z njim bolj ogroženih bolnikih. Hkrati je velik napredek tudi možnost zdravljenja s presaditvijo jeter in dokazana učinkovitost sorafeniba pri napredovali bolezni, kar je sprožilo raziskave o njegovi učinkovitosti v kombinaciji s kemoembolizacijo in po kirurški resekciji.

LITERATURA

1. Rak v Sloveniji 2008. Ljubljana: Onkološki inštitut, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije; 2011.
2. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004; 127 (5 Suppl 1): S35–50.
3. Takamatsu S, Noguchi N, Kudoh A, Nakamura N, Kawamura T, Teramoto K, et al. Influence of risk factors for metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease on the progression and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2008; 55: 609–14.
4. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer* 2012; 48: 599–641.
5. Zhang B, Yang B. Combined alpha fetoprotein testing and ultrasonography as a screening test for primary liver cancer. *J Med Screen* 1999; 6: 108–10.
6. Miller G, Schwartz LH, D'Angelica M. The use of imaging in the diagnosis and staging of hepatobiliary malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2007; 16: 343–8.
7. Volk ML, Marrero JA. Early detection of liver cancer: diagnosis and management. *Curr Gastroenterol Rep* 2008; 10: 60–6.
8. Wang JH, Changchien CS, Hu TH, Lee CM, Kee KM, Lin CY, et al. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona clinic liver cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1000–6.
9. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology* 1999; 30: 1434–40.
10. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 693–9.
11. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012; 13: 11–22.
12. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005; 11: 1117–26.

13. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1734–9.
14. Kulik LM, Atassi B, van Holsbeeck L, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Hunter RD, et al. Yttrium-90 microspheres (TheraSphere) treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: downstaging to resection, RFA and bridge to transplantation. *J Surg Oncol* 2006; 94: 572–86.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378–90.
16. Cheng A, Kang YK, Chen CL, Tsao C, Qin S, Kim J, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in Asian patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26 (Suppl): Abstract 4509.