

Rekomendacje PTH dotyczące rozpoznania i leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w oparciu o standardy American Association of the Study of the Liver Diseases (AASLD) oraz European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2005 roku z modyfikacjami z roku 2008

Piotr Małkowski

Rekomendacje poniższe powstały w oparciu o:

(a) przegląd i analizę ostatnich artykułów światowej literatury dotyczących tego tematu zamieszczonych w bazie MEDLINE

(b) zalecenia American College of Physicians zawarte w podręczniku Manual for Assessing Health Practices and Designing Practice Guidelines

(c) standardy American Association of the Study of the Liver Diseases zamieszczone w oświadczeniu American Gastroenterological Association

(d) doświadczenia ekspertów z poszczególnych dziedzin oraz

(e) podsumowania monotematycznych konferencji European Association for the Study of the Liver

Poniższe rekomendacje zostały zaaprobowane przez American Association of the Study of the Liver Diseases

1. Badania i obserwacja chorych z grup wysokiego ryzyka rozwoju HCC (*surveillance*)(Tab.1)

Wyniki badań przeprowadzonych w przeszłości udowodniły, że wnikliwa obserwacja i powtarzane co 6-12 miesięcy: ultrasonografie (USG) wątroby oraz badanie poziomu alfa fetoproteiny (AFP) w surowicy u chorych z grupy ryzyka pozwala na wcześniejsze wykrycie nowotworu. Wczesna diagnoza umożliwia wdrożenie leczenia w mniej zaawansowanym jego stadium, przez co poprawia wyniki leczenia tych chorych. Z kolei inne badanie porównujące dwie grupy kontrolowane analogicznie co 3 lub co 6 miesięcy nie wykazały wyższości krótszego odstępu badań, w kontekście lepszych wyników diagnostycznych i leczenia wczesnych postaci raka.

Liczne badania wykazały, że zagrożenie przemianą nowotworową jest różne w różnych chorobach wątroby, zależy od wielu czynników m.in. od rasy i wieku chorych. I tak roczna zapadalność na HCC spośród chorych z przewlekłym WZW B wynosi 0,5 % i rośnie wraz z wiekiem chorych, osiągając w siedemdziesiątym roku życia 1%. Jest ona znacznie większa wśród populacji azjatów w porównaniu z Europejczykami. Zapadalność w marskości pozapalnej typu B wynosi 2,5% rocznie a w marskości pozapalnej typu C waha się od 2% do 8%. Z innych czynników ryzyka powstania HCC, wymienionych w tabeli 1, jedynie niedobór alfa 1-antytrypsyny, NAFLD (niealkoholowe stłuszczenie wątroby) oraz autoimmunologiczne zapalenie wątroby nie ma dotychczas precyzyjnie wyliczonego stopnia ryzyka przemiany nowotworowej, przez to efektywność ekonomiczna (*cost effectiveness*) przeprowadzania badań w tych grupach nie jest ustalona. Nie zmienia to faktu, że spośród przypadków HCC odnotowuje się chorych z tymi patologiami.

Tab.1 Rekomendowane grupy wysokiego ryzyka rozwoju HCC, które powinny być objęte obserwacją i okresowymi badaniami (*surveillance*)

WZW B:

-Azjaci: mężczyźni powyżej 40 roku życia, kobiety powyżej 50 roku życia,

-Marskość B

-HCC w rodzinie

-Afrykanie powyżej 20 roku życia

-współistnienie z innymi chorobami wątroby

-Wysoki poziom wirerii (HBV DNA)

Inne choroby wątroby:

-WZW C / marskość C

-marskość alkoholowa

-genetycznie uwarunkowana Hemochromatoza (GH)

-pierwotna marskość żółciowa

-niedobór Alfa1-antytrypsyny

-NAFLD

-autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Ryzyko powstania HCC: we wszystkich poza podkreślonymi przekracza 0,2% rocznie;
WZW B- 0,4%, marskość B do 2,5%, GH-3%-4%, marskość C- 2%-8% rocznie

2. Screening chorych oczekujących na transplantację wątroby (LTx)

Podczas oczekiwania na transplantację wątroby wskazane jest wykonywanie przesiewowych badań w kierunku HCC. Powtarzane co 6 miesięcy badanie ultrasonograficzne (USG) oraz poziomu AFP pozwala wychwycić powstanie nowotworu. Rozpoznanie HCC u chorego będącego na liście oczekujących na przeszczep ma wielorakie znaczenie. Po pierwsze umożliwia zastosowanie terapii adjuwantowej (ablacja, chemoembolizacja), zapobiegającej progresji nowotworu, po drugie, co ma miejsce w Stanach Zjednoczonych, daje pierwszeństwo i przyspiesza wykonanie transplantacji, a w przypadku gdy rozpoznany nowotwór przekracza uznawane kryteria kwalifikacji (kryteria Mediolańskie), powoduje skreślenie z listy oczekujących, dając tym samym większą szansę na wyleczenie innym, nie obciążonym nowotworem chorym zakwalifikowanym do zabiegu.

3. W grupach wysokiego ryzyka HCC powinny być przeprowadzane badania USG i AFP co 6-12 mies.

Do testów wchodzących w skład badań przesiewowych w kierunku HCC zaliczamy badania serologiczne poziomu AFP oraz ultrasonograficzną ocenę miąższu wątroby. Ocena poziomu AFP nie jest, ze względu na ograniczoną czułość i specyficzność, idealną metodą detekcji HCC, ale ze względu na brak obecnie przekonujących danych o wyższości innych testów, jest nadal zalecana w badaniach grup wysokiego ryzyka. Wartość diagnostyczna poziomu AFP wynoszącego 20ng/ml uznana została za optymalną w badaniach przesiewowych, przy której zachowana jest odpowiednia równowaga pomiędzy czułością i specyficznością testu.

Obraz ultrasonograficzny niewielkich zmian ogniskowych podejrzanych o utkanie nowotworowe nie jest charakterystyczny. Ponadto jakość badań uzależniona jest od

doświadczenia badającego. Nie mniej jednak w badaniach przesiewowych w kierunku HCC czułość USG oceniana jest na 65%-80% a specyficzność na 90%.

Połączenie obu wspomnianych metod i wykonywanie testów co 6-12 miesięcy zwiększa skuteczność wykrywania HCC i co istotniejsze wpływa na wydłużenie życia tej grupy chorych.

4. Guzek < 1.0 cm. znaleziony w USG podczas badania grupy wysokiego ryzyka powinien być kontrolowany ultrasonograficznie co 3-6 miesięcy przez okres 2 lat; w przypadku nie stwierdzenia powiększenia zmiany chory powraca do grupy ryzyka kontrolowanej co 6-12 miesięcy (p.1)

5. Guzek: 1-2 cm. znaleziony u chorego z marskością podczas kontroli grupy ryzyka powinien być zweryfikowany 2 metodami: trójfazową, spiralną tomografią komputerową (CT), USG z kontrastem lub rezonansem magnetycznym (MRI) z kontrastem. Jeśli pojawią się radiologiczne objawy charakterystyczne dla HCC (zmiana hyperwaskularna w fazie tętniczej, „washout” w fazie żylniej)- to zmiana powinna być leczona jako HCC.

Jeśli obraz radiologiczny nie jest charakterystyczny dla HCC – wykonujemy biopsję zmiany

6. Wykryty podczas kontroli grup ryzyka guzek >2 cm. weryfikujemy 2 z metod dynamicznych (trójfazowa, spiralna CT, USG z kontrastem lub MRI z kontrastem). Jeśli zmiana spełnia kryteria radiologiczne HCC, lub alternatywnie poziom AFP >200ng/l wykonywanie biopsji nie jest wymagane.

Natomiast jeśli zmiana nie spełnia kryteriów radiologicznych HCC a chory nie ma marskości wątroby- wykonujemy biopsję guzka.

W przypadku wyniku negatywnego biopsji co 3-6 mies. powtarzamy: trójfazową, spiralną CT lub USG z kontrastem lub MRI z kontrastem aż do momentu: zniknięcia guzka, pojawienia się radiologicznych cech HCC lub powiększenia zmiany.

W przypadku powiększenia guzka bez cech radiologicznych HCC – ponowna biopsja. Biopsja oceniana musi być przez eksperta doświadczonego w ocenie nowotworów wątroby.

Wczesne rozpoznanie HCC opiera się na ocenie: radiologicznej, poziomu AFP oraz ewentualnie biopsji zmiany, a ostatnio również na badaniu markerów molekularnych. Rozpoznanie radiologiczne małych guzów HCC nie jest łatwe. Służą temu celowi specjalne dynamiczne techniki wizualizacyjne: trójfazowa, spiralna CT, USG z kontrastem lub MRI z kontrastem. Bogate unaczynienie w fazie tętniczej i szybki wpływ środka cieniującego w fazie żylniej, stwierdzany w dwóch badaniach, u chorego z marskością, znamionuje raka wątrobowokomórkowego. W pozostałych przypadkach, powtarzamy powyższe badania oraz posiłkujemy się poziomem AFP oraz wynikiem biopsji. W ocenie patologicznej istotą sprawy jest odróżnienie dysplazji od początkowych stadiów raka, dlatego też weryfikacja histopatologiczna musi być przeprowadzona przez eksperta, podobnie jak i radiologiczne badania dynamiczne, muszą być wykonywane w ośrodku o dużym doświadczeniu w diagnostyce zmian ogniskowych wątroby.

7. Staging: ocena guza, czynności wątroby i stanu ogólnego wraz z doborem właściwego rodzaju terapii z prognozą przeżycia Obecnie najdoskonalszym, rekomendowanym systemem jest klasyfikacja Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC)

Na użytek kwalifikacji do leczenia chirurgicznego chorych z HCC stworzono w przeszłości wiele skal oceniających różnorodne parametry: związane z samym guzem (rozmiary, liczba, naciekanie struktur naczyniowych), wydolnością wątroby (żółtaczką, podwyższone poziomy transaminaz, klasyfikacja Child-Pugh, obecność nadciśnienia wrotnego) oraz stanem ogólnym chorego (wiek, choroby współistniejące). Podstawowe klasyfikacje wraz z ocenianymi parametrami zawarte są w tabeli 2.

Tab. 2 Klasyfikacje chorych z HCC wraz z ocenianymi parametrami

- Okuda (3 stopnie): I,II,III
guz < / >50% wątroby / albumina, bilirubina, wodobrzusze
- French (3 stopnie): A(0p),B(1-5p),C(6 i więcej p)
nacieki z wrotnej, AFP / bilirubina, fosfataza zasadowa
- CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (7 stopni): 0,1,2,3,4,5,6
nacieki z wrotnej, AFP, guz < / >50% wątroby / Child-Pugh
- BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) (5 stopni): 0(b wczesny), A(wczesny), B(średni), C(zaawansowany), D(końcowy)
nacieki z wrotnej, meta, hist-pat, Okuda / Child-Pugh, nadciśnienie wrotne, bilirubina

W chwili obecnej najczęściej stosowaną i spełniająca wszystkie wymogi jest klasyfikacja BCLC

Ogromną zaletą BCLC jest łączenie klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworu z możliwościami terapeutycznymi i prognozą przeżycia chorych. I tak chorzy z bardzo wczesną postacią raka (guz do 2 cm) oraz wczesną postacią (maksimum 3 guzy, o średnicy mniejszej lub równej 3cm) (stopień: 0, A) mogą być leczeni resekcją wątroby, jej przeszczepieniem jak i lokalną ablacją (termoablacją -RFA, ablacją alkoholem-PEI). Spodziewane 5 - letnie przeżycie w tej grupie chorych powinno sięgać 50%-75% przypadków. Chorzy z pośrednim zaawansowaniem choroby (stopień: B) (duży pojedynczy guz, lub zmiany wieloogniskowe, bez cech inwazji naczyń, bez poza wątrobowego rozsiewu i bez zależnych od nowotworu objawów) kwalifikowani powinni być do chemoembolizacji (TACE). Spodziewane 3- letnie przeżycie powinno przekracza 50% przypadków.

Chorzy z zaawansowanym rakiem, z naciekiem naczyń i rozsiewem (stopień: C) są kandydatami do leczenia sorafenibem. Spodziewane 1 - roczne przeżycie- 50%.

Chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień: D) kwalifikują się jedynie do leczenia objawowego.

Poniżej przedstawione są dalsze rekomendacje, dotyczące poszczególnych metod leczenia, których zastosowanie w wybranych grupach chorych dają obecnie najlepsze wyniki.

8. Chory z pojedynczym guzem powinien być kwalifikowany do resekcji wątroby, pod warunkiem, że nie ma marskości lub wydolność jego wątroby jest zadowalająca (poziom bilirubiny w normie, gradient ciśnień w żyłę wątrobowej < 10mmHg).

Przed i pooperacyjne leczenie adjuwantowe w tych przypadkach uważane jest za zbędne.

9. Do przeszczepienia wątroby (LTx) powinni być kwalifikowani chorzy spełniający kryteria Mediolańskie (pojedynczy guz o średnicy do 5 cm lub 3 guzy > 3cm).

Transplantacje od żywych dawców (LDLTx) powinny być zalecane gdy długi czas oczekiwania na operację może spowodować progresję guza dyskwalifikującą od przeszczepienia.

Rozszerzanie wskazań, poza kryteria Mediolańskie nie jest rekomendowane.

Przedoperacyjne leczenie adjuwantowe jest zalecane gdy czas oczekiwania na transplantację wydłuży się ponad 6 miesięcy.

10. Miejscowa ablacja guza jest bezpieczna i skuteczna u chorych nie mogących poddać się resekcji wątroby lub jako leczenie będące pomostem do LTx.

Ablacja alkoholem (PEI) oraz termoablacja (RFA) są metodami o zbliżonej skuteczności w leczeniu guzów do 2cm. Nie mniej jednak RFA wykazuje lepszy efekt niszczenia (martwicy) nowotworu i jest skuteczniejsza w większych guzach.

11. Chemoembolizacja (TACE) jest rekomendowana dla: chorych z nie resekcyjnymi zmianami, z dużymi lub wieloogniskowymi guzami, bez inwazji naczyń i bez poza wątrobowego rozsiewu.

12. Terapia hormonalna (Tamoxifen, anty-androgeny), systemowa lub przetętnicza chemioterapia nie jest rekomendowana.

Leczenie mikrosferami Y90 lub lipiodolem znakowanym J131 nie rekomendowane jako standardowe leczenie zaawansowanych postaci HCC.

13. Zaawansowane stadium HCC jest wskazaniem do stosowania Sorafenibu.

Powyższe rekomendacje dotyczą aktualnego stanu wiedzy. Mogą w przyszłości ulegać zmianom i pewnie będą modyfikowane wraz z publikowaniem wyników nowych wielośrodkowych badań randomizowanych.

Bibliografia:

Bruix J, Herman M: Management of Hepatocellular carcinoma (AASLD practice guideline) Hepatology, November 2005; 1209-1236

Schwartz M, Roayaie S, Konstadoulakis M: Strategies for management of hepatocellular carcinoma Nature Clinical Practice Oncology, July 2007, vol.4 no7:424-432

Llovet JM, Bruix J: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 Journal of Hepatology 2008,48:S20-S37