

# TRENDY V HEPATOLOGII

ROČNÍK 2

ČÍSLO 4/2010



## TIRÁŽ

2. ročník, číslo 4/2010  
REGISTRÁCIA MK SR  
pod číslom EV3591/09  
ISSN: 1337-9836  
Skratka časopisu: Trendy Hepatol

## Šéfredaktor:

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

## Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,  
zástupca šéfredaktora

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.  
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.  
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.  
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.  
MUDr. Marian Oltman, PhD.  
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

## Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o.  
P.O.BOX 58  
840 00 BRATISLAVA  
e-mail: pharmedcons@ pharmedcons.sk

## Redaktorka:

MUDr. Adriana Obšitníková, CSc.

## Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.  
Ivanská cesta 2C  
821 04 Bratislava  
tel.: +421 (02) 5810 37-00  
fax: +421 (02) 5810 37-37  
www.bittner-print.com

Vychádza 4x ročne, 250 kusov  
e-verzia: na [www.hepatologia.sk](http://www.hepatologia.sk)

Časopis vychádza  
za podpory:



Vydané: 22.12.2010

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.  
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory  
publikované v jednotlivých článkoch.

## OBSAH

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM –  
INTERDISCIPLINÁRNY PROBLÉM

**Editoriál 1: Hepatocelulárny karcinóm -  
interdisciplinárny problém** 3  
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.

**Editoriál 2: Chronické (vírusové) hepatitídy  
– najčastejšia príčina rakoviny pečene  
Zdravotnícka priorita sveta aj Európskej únie** 4  
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.

**Epidemiológia hepatocelulárneho karcinómu** 8  
doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.,  
MUDr. Zuzana Petrakovičová

**Histopatologická diagnostika  
hepatocelulárneho karcinómu** 14  
MUDr. Boris Rychlý,  
MUDr. Marián Švajdler ml.

**Chronické hepatitídy a hepatocelulárny  
karcinóm** 20  
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.,  
MUDr. Marian Oltman, PhD.,  
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.

**Register cirhózy pečene v Slovenskej republike** 25  
doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.,  
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.,  
doc. MUDr. Ľubomír Skladaný, PhD.,  
Roman Gáborík

**Aktuálne miesto rádiofrekvenčnej ablácie pri  
liečbe zhubných nádorov pečene** 30  
doc. MUDr. Filip Danninger, CSc.,  
mimoriadny profesor,  
MUDr. Petra Gindlová, PhD.,  
MUDr. Filip Kulíšek

**Liečba hepatocelulárneho karcinómu  
transartériovou chemoembolizáciou** 34  
MUDr. Miroslav Žigrai,  
MUDr. Anton Šoka,  
doc. MUDr. Vítazoslav Belan, PhD.,  
MUDr. Petra Gindlová, PhD.,  
doc. MUDr. Filip Danninger, CSc.,  
mimoriadny profesor,  
MUDr. Miron Petrašovič

**Systémová medikamentová liečba  
hepatocelulárneho karcinómu** 40  
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.,  
MUDr. Tomáš Šálek,  
MUDr. Miroslav Žigrai



## EDITORIÁL 1

## HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM - INTERDISCIPLINÁRNY PROBLÉM

Šéfredaktor, redakčná rada i špecialisti rozličných medicínskych odborov uvítali zostavenie monotematického čísla Trendov v hepatológii venovaného hepatocelulárnemu karcinómu z viacerých dôvodov. Dozaista predovšetkým z naliehavej potreby podeliť sa s novými vedomosťami, ale aj z potreby vyjadriť spoločný záujem o problém mnohých špecializácií, ktorým sa ukazuje byť tento zhubný nádor. Týka sa toľkých medicínskych odborov, že by sa mohlo zdať, že jeho boj je vopred prehratý. No nie je aj problematika hepatocelulárneho karcinómu tým otáznikom s dvoma odpoveďami modernej medicíny a zdravotnej starostlivosti, čo je potrebné, či jednotný pohľad na pacienta, či úzka špecializácia v špičkovej oblasti? Skrining sa dotýka štátnej správy, odborných spoločností, legislatívnych zložiek, nadácií, farmaceutických firiem, ba celej spoločnosti – veď je mierou jej zdravotnej uvedomelosti.

V rámci lekárskeho odbornosti pripadá skrining a diagnostika hepatocelulárneho karcinómu na všeobecných praktických lekárov, a ďalej (v užšom zmysle slova) na hepatológov, gastroenterológov a infektológov, ktorí sa starajú o pacientov s chronickými hepatitídami rozličnej etiológie, o pacientov s alkoholovou chorobou pečene i nealkoholovou tukovou chorobou pečene. Vykonávajú observáciu, surveillance a skrining hepatocelulárneho karcinómu u svojich dispenzarizovaných pacientov. K základným krvným parametrom patria markery hepatopatie (ALT, GMT), markery hepatotropných vírusov (HBsAg, anti-HCV) a onkomarker (alfa-fétoproteín). Diagnostiku choroby vykonávajú lekári prvého kontaktu, špecialisti v ambulantnej starostlivosti a aj špecializované tímy v ústavnej starostlivosti. Nemožno si ju predstaviť bez zobrazovacích metód (kontrastná a intervenčná ultrasonografia, CT angiografia a kontrastová MRI) s nezastupiteľným miestom rádiológov.

Liečba hepatocelulárneho karcinómu sa rozdeľuje medzi chirurgov (resekcia, transplantácia pečene, rádiový frekvenčný ablácia a kombinované výkony), intervenčných rádiológov (trans-arteriálna embolizácia a chemoembolizácia, chemoterapia portálnym prístupom), klinických onkológov (systémová chemoterapia a kombinácie špecifickej protinádorovej liečby). Blízka budúcnosť ukáže narastajúce možnosti kombinovanej liečby, pri ktorej je nevyhnutná úzka spolupráca týchto špecialistov.

Sledovanie pacientov s hepatocelulárnym karcinómom zabezpečuje chirurg, hepatológ, klinický onkológ a praktický lekár. Sledovanie sa odohráva v špecializovanom centre (pod centrom rozumiem voľné zoskupenie priestorov, prostriedkov a špecialistov) i v rajóne. Prípady pacientov s hepatocelulárnym karcinómom v teréne cirhózy pečene sa nesmie stať (a nestane) horúcim zemiakom, ale sa ocitá v strede záujmu pracovných skupín, ktoré sa už na viacerých miestach Slovenska sformovali.

Nové biologické, epidemiologické a klinické poznatky o hepatocelulárnom karcinóme sú vysvetlením, prečo sa tento zhubný nádor s najprudším nárastom výskytu na svete dostáva do povedomia rozhodovateľov o stratégii zdravotnej starostlivosti aj v Slovenskej republike. Úloha hepatológa je v tejto problematike kľúčová. Práve hepatológ sleduje pacienta ešte pred vznikom nádoru a lieči základnú chorobu, v teréne ktorej vzniká, na základe rozhodovacích algoritmov organizuje konzílium a zvolenú liečebnú stratégiu, zabezpečuje zaradenie do transplantáčného programu a jeho uskutočnenie. Sprevádza pacientov pred vznikom nádoru, sprevádza ich počas celého vývoja choroby a rovnako statočne a odhodlane znáša údel s pacientmi aj v čase, keď príde na rad paliatívna starostlivosť.

prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.  
zostavovateľ

## EDITORIÁL 2

CHRONICKÉ (VÍRUSOVÉ) HEPATITÍDY – NAJČASTEJŠIA PRÍČINA RAKOVINY PEČENE  
ZDRAVOTNÍCKA PRIORITA SVETA AJ EURÓPSKEJ ÚNIE

V dňoch 14. – 15. októbra 2010 sa konal HEP Summit v Bruseli, ktorý bol mimoriadny z pohľadu účasti európskych inštitúcií, miesta konania v Bruseli, ako aj významnosti riešeného problému. Venoval sa rozpracovaniu rezolúcie VZ SZO (Resolution 63.18) z mája 2010 v Ženeve, ktorou boli vírusové hepatitídy (VH) zaradené do zoznamu zdravotníckych priorít sveta. Jedným z principiálnych dôvodov bola skutočnosť, že VH predstavujú najčastejšiu príčinu vzniku rakoviny pečene vo svete.

Konferencie sa zúčastnili zástupcovia Európskeho parlamentu (EP), Rady Európy (EC), Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL), Európskej asociácie pacientov s chorobami pečene (ELPA), Svetovej aliancie hepatitíd (WHA), Rady pre prevenciu vírusových hepatitíd (VHPB), Európskeho monitorovacieho centra pre drogy a drogové závislosti (EMCDDA), Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO/WHO), Medzinárodného centra pre zdravie, migráciu a vývoj, Európskeho centra pre prevenciu a kontrolu chorôb (ECDC) a pozvaní experti z krajín EU. Cieľom konferencie bolo definovať možnosti a postupy vyplývajúce z výzvy urgentnej potreby pre koordináciu stratégie, prevencie a liečby vírusových hepatitíd v EU. Zúčastnilo sa na nej cca 150 odborníkov, ktorí v závere prijali akčnú výzvu pre členské štáty EU a Európsku komisiu.

Prvý deň konferencie sa venoval v štyroch sekciách otázkam: **I.** Hepatitída B a C – podhodnotený problém, **II.** Hepatitída B a C – hlavná príčina chorobnosti a úmrtnosti na rakovinu pečene; Národný program hepatitídy – okruhly stôl, **III.** Hepatitída B a C – je preventabilná.

Na druhý deň sa účastníci zaoberali programom: **IV.** Hepatitída B a C je liečiteľná a vyliečiteľná, **V.** Členské štáty EÚ a Európska komisia: Zodpovednosť za aktívny prístup.

**Na záver** sa konal okruhly stôl: Urgentná potreba koordinovania stratégie prevencie a liečby vírusových hepatitíd v Európe – výzva k akčnosti.

V stručnom referáte uvediem niektoré podstatné dáta a závery k jednotlivým sekciám:

**Ad I.:** Zástupkyňa ECDC (M. van de Laar) konštatovala, že VH patria medzi 49 najsledovanejších ochorení v EÚ. Prezentované dáta ako napr. prevalencia vírusových hepatitíd C (VHC) je 10/100 000 s aktuálnym trendom nárastu; ročne 29 000 novodiagnostikovaných prípadov VHC v Európe, rastúci problém morbidít vírusových hepatitíd B (VHB) a VHC u migrantov a drogovovo závislých avizujú, že problém je podhodnotený. Je závažnejší v krajinách juhovýchodnej než severozápadnej Európy.

Riaditeľ EMCDDA L. Wiessing v prednáške *Drogovo závislé osoby v Európe – kľúčová riziková populácia pre hepatitídu B a C* konštatoval nedostatočný manažment problému, nízky podiel liečených pacientov ako aj fakt, že liečba aktívnych intravenózných narkomanov (IDU-s) je prínosnejšia (cost/effective) ako liečba neaktívnych narkomanov (ex-IDU-s).

**Ad II.:** *Komplikácie a chorobnosť u vírusových hepatitíd.* G. Dusheiko uviedol, že v r. 2020 – 2030 sa očakáva maximum nárastu cirhózy pečene VHC etiológie. Na svete sa predpokladá cca 2 mld infikovaných VHB, z toho cca 200 mil. chronických hepatitíd B (CHB), 200 tis. umiera ročne na cirhózu pečene a 300 tis. na rakovinu pečene.

*Karcinóm pečene – závažná komplikácia vírusových hepatitíd* (J. Bruix) - riziko vzniku Ca pečene B/C etiológie je 100x vyššie, ak je súčasná komorbidita s obezitou a diabetes mellitus II. EASL pripravuje nový guideline – **Manažment HCC.**

**Ad III.: Svetový vplyv vakcinácie VHB.** A. Zanetti pripomenul objav a zavedenie vakcinácie od r. 1981. Ide o najefektívnejší princíp prevencie VHB. Vakcinácia VHC je zatiaľ nedostupná, prebieha intenzívny celosvetový výskum.

**Vakcinačné programy v európskom regióne.** R. Martin uviedol, že SAGE (Strategic advising group of experts) odporúča od r. 2009 očkovanie novorodencov do 24 hodín po pôrode.

**Populácia migrantov – bariéra prevencie a liečby.** M. Carballo uviedol, že vo svete je cca 250 mil. migrantov, cca 10 mil. v EÚ. 60% mladých migrantov je pod vplyvom drogovej scény, Rómovia (10-16 mil. v EÚ) majú vysokú prevalenciu VH, napr. v Španielsku je zistená 14% prevalencia VHB. Vyslovil výzvu a potrebu európskeho štandardu riešenia problému.

**Skríningové programy pre VHB/C v európskej populácii.** M. Salminen vyslovil spokojnosť so skríningom u darcov krvi. Upozornil na potrebu doplniť skríning VHC u gravidných, ako aj definovanie a realizovanie cielených skríningových programov v rizikových skupinách, ktoré sú prínosné aj ekonomicky.

**Návrhy pre transformáciu prístupu k problému hepatitíd B a C** (A. Lok). V USA je cca 1,4 mil. CHB, 3,9 mil. chronických hepatitíd C (CHC), 10-15 tis. úmrtí ročne. Kritizovala, že problém CHB, CHC bol podcenený i v porovnaní s HIV. Administratíva prezidenta Obamu a zdravotnícka reforma kladie dôraz na riešenie problému VHB a VHC. Aktívny skríning ochorení je esenciálnou požiadavkou a je ekonomicky prospešný. Uviedla príklad jedného zavádzaného modelu: „San Francisco – mesto bez VHB“ s rozpočtom 2,5 mil. \$.

M. Rizzetto a D. Goldberg – koordinovali okrúhly stôl s témou „Národný program“.

Zaujal referát o škótskom modeli: Škótsko (5,2 mil. obyvateľov) má od r. 2004 definovaný a s vládou podporou realizovaný akčný plán boja s VHC, ktorý predpokladá pri liečbe 2000 osôb ročne pokles výskytu cirhózy o 5.000 a pečeňových zlyhaní o 2.700 prípadov. Aktuálne bolo v Škótsku v r. 2009 liečených 900 osôb. Zaznamenali päťnásobné zvýšenie počtu liečených väzňov. Rozpočet na 3 roky predstavuje 43 mil. £ (cca 50 mil. €).

V Holandsku bol skríning orientovaný na výskyt VHB u Číňanov a Turkov – u 1100 vyšetrených potvrdili prevalenciu 8,4% HBsAg. Francúzsko implementovalo už tretí národný program (1999, 2002, 2009), ktorého cieľom je identifikovať 75% CHB a 65% CHC. Mal by sa realizovať na regionálnych úrovniach.

V Taliansku kladú dôraz na aktívny skríning, ktorý je i ekonomicky efektívny. Mal by mať charakter „masového“ skríningu, kde zohráva kľúčovú úlohu koordinácia spolupráce a aktívny prístup praktického lekára.

**Ad IV.: Hepatitída B je liečiteľná.** H. Janssen uviedol, že pacienti nezomierajú na infekciu, ale na jej dôsledky (cirhóza pečene, rakovina pečene). Aktuálny je problém CHB; je poddiagnostikovaný a podcenený.

Súčasne liečebné štandardy dokumentujú a umožňujú, že až 90% pacientov s CHB môže dosiahnuť remisiu. **CHB nie je vyliečiteľná, ale je liečiteľná a musí byť celoživotne kontrolovaná.**

**Hepatitída C je vyliečiteľná.** H. Wedemeyer - od prvých začiatkov liečby (interferón, Hoofnagle, 1986) výskum priniesol celý rad terapeutických inovácií. Očakávaný transparentný prínos boceprevíru a telaprevíru má dokladovanú zvýšenú efektívnosť súčasného štandardu (peg. IFN + ribavirín) o 20%. Efektívna liečba CHC znamená súčasne nádej na trvalú eradikáciu vírusu, resp. choroby, t.j. **CHC je pri súčasných inovatívnych možnostiach vyliečiteľná!!**

**Pridružené ochorenia pečene sú liečiteľné.** M. Thursz uviedol, že cirhóza pečene v určitom štádiu a efektívnej liečbe je reverzibilná, fibróza a zápalové zmeny v pečeni v priebehu 5 rokov efektívnej liečby ustupujú.

Liečba je prospešná (M. Buti). Súčasná liečba je nielen efektívna, ale aj významne prospešná (cost/effective).

Národný program boja proti HCV v Egypte (G. Esmat). Situácia v Egypte je alarmujúca. Prevalencia infekcie HC v Egypte je 5-25% podľa jednotlivých regiónov, incidencia 3-7/1000 ročne. Národný program (od 2008) rieši potrebu dostupnosti centier do 100 km a má za cieľ liečiť až 50% CHC. V Egypte je v 90% prípadov prítomný genotyp 4.

**Ad V.: Vírusové hepatitídy a dohľad Európskej politiky** (C. Gore - WHA)

*Svojpomoc pacientov v Európe* (N. Piorkowsky - ELPA)

*Európske iniciatívy pre transformovanie prevencie a liečby CHB, CHC.* A. Peterle (EP) vyslovil jednoznačnú podporu EP a potrebu politickej podpory riešenia v rámci EU.

*Program verejného zdravia EU pre VH* (J. Ryan - EC DGSANCO). Rada Európy podporuje iniciatívu ako aj potrebu prijatia „Recommendation on prevention of VHB/C”.

*Európsky program pre VH.* A. Lönnroth (EC – DG Research) podporil nevyhnutnosť koordinácie výskumu a jeho náležité financovanie.

Okrúhly stôl, závery a výzva k akčnosti, koordinovali M. Manns, G. Thomas v konštruktívnej diskusii s účastníkmi samitu. Závery diskusie boli zhrnuté a formulované do nasledujúceho konsenzu:

**A. Urgentná potreba posilniť sledovanie hepatitídy B a hepatitídy C, dôvody:**

- aktuálne dáta sú limitované nedostatočne zadefinovaným spoločným cieľom a nekompletnými hláseniami
- nedostatočné zastúpenie ohrozených a rizikových skupín v súasných prevalenčných štúdiách
- potreba vytvorenia rozšírenej siete sledovania (viď HIV model)
- potreba spoločného protokolu pre prevalenčné štúdie

**AA. Vakcinácia zostáva najefektívnejším preventívnym opatrením boja proti hepatitíde B, dôvody:**

- 47 z 53 krajín ponúka vakcináciu pre všetkých
- existujú rozdiely vo vakcinačnej politike v rámci Európy
- nízke pokrytie vakcinácie proti hepatitíde B v porovnaní s MMR a inými vakcináciami v detskom veku

**AB. Viac zdrojov by sa malo venovať na skriningové programy pre rizikové skupiny, dôvody:**

- ECDC správa naznačuje efektívnosť a nákladovú efektívnosť skriningu vo vybraných rizikových populáciách
- skriningové programy musia byť spojené s poradenstvom integrovaným do existujúcich zdravotníckych postupov a verejného zdravotníctva
- vzdelávanie lekárov zaistiť správne odporúčanie skriningu pacientom

**B. Naliehavosť včasnej diagnostiky a liečby, dôvody:**

- 95% prípadov chronickej hepatitídy B môže byť liečených a zlepšenie kvality života
- 60% prípadov chronickej hepatitídy C môže byť vyliečených, resp. zvrátenie prirodzeného priebehu
- rozšírenie liečby na väčší počet pacientov má preukázateľný dopad na mortalitu, znižuje infekčnosť a tým aj prenosnosť



- BA.** Európa si konečne uvedomuje dopady rakoviny pečene, dôvody:
- a) celosvetovo tretí najvýznamnejší typ rakoviny pokiaľ sa jedná o mortalitu, šiesty vzhľadom na incidenciu<sup>1</sup>
  - b) 80% rakoviny pečene zapríčiňujú vírusové hepatitídy
- BB.** Dosiahli sa úspechy národných/lokálnych iniciatív, dôvody:
- a) významné epidemiologické údaje sú nevyhnutné na presadenie politických opatrení
  - b) účinnosť cielených opatrení u migrantov
  - c) liečba aktívnych užívateľov intravenózných drog je preukázateľne efektívna, i nákladovo efektívna
  - d) kvantifikovateľné ciele zabezpečujú dôležitú motiváciu
- C.** Pacientske skupiny zohrávajú rozhodujúcu úlohu v presadzovaní politických opatrení a pri starostlivosti o pacienta, dôvody:
- a) vodcovia kampaní na zvyšovanie informovanosti
  - b) vyplnenie významnej medzery prostredníctvom poradenstva a poskytovaním psychologickéj podpory pacientom
  - c) najväčšiu prekážku predstavuje nízky záujem/informovanosť praktických lekárov
- CA.** Európa musí uznať dôležitosť vírusových hepatitíd, jej dôsledkov a vytvoriť dostupné zdroje na plnenie politických rozhodnutí, dôvody:
- a) mnohé inštitúcie podnikajú v tomto smere významné kroky
  - b) ECDC zahajuje posilnené sledovanie hepatitídy B a C (správa v roku 2011)
  - c) regionálna stratégia SZO pre Európu uznáva významnosť vírusových hepatitíd
  - d) národné orgány musia odpovedať na európske rozhodnutie tým, že sa vírusové hepatitídy stanú prioritou zahrnutou v národnom plánovaní a rozpočtoch

Účastníci na záver schválili **výzvu k akčnosti**, adresovanú členským štátom EU a Rade Európy:

1. Zvýšiť povedomie o hrozbe závažnosti a dôsledkoch VHB, VHC.
2. Integrovať preventívne programy VHB, VHC do existujúcich zdravotníckych programov.
3. Zvýšiť a posilniť dohľad nad VHB/VHC v celej Európe.
4. Podporiť vývoj a integráciu nákladovo efektívnych technológií a postupov prevencie, kontroly a manažmentu VH, vrátane skríningu vysoko rizikových osôb/skupín, v súlade s vedeckými a epidemiologickými potvrdenými dôkazmi.
5. Zabezpečiť všeobecne dostupné včasné poradenstvo a liečbu osôb infikovaných VHB a VHC.
6. Zvýšiť rozpočet a prostriedky na výskum VHB a VHC.

prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.  
vedúci Národného referenčného centra pre liečbu chronických hepatitíd

<sup>1</sup> Z hľadiska incidencie bol HCC v r. 2002 celosvetovo 5. najčastejší zhubný nádor u mužov a 7. najčastejší zhubný nádor u žien (PARKIN DM, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108) (pozn. zostavovateľa).

## EPIDEMIOLOGIA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU

**Mária Szántová, Zuzana Petrakovičová**

III. interná klinika LFUK Bratislava

**Súhrn**

Medzi krajiny s vysokým výskytom hepatocelulárneho karcinómu patrí Mongolsko, Kórea, Čína, Thajsko a Japonsko, veľmi nízky výskyt je v Austrálii, na Novom Zélande a v niektorých oblastiach Severnej a Južnej Ameriky. Slovensko patrí medzi krajiny so strednou incidenciou (6,7 u mužov a 2,8 u žien). V súvislosti s predlžovaním veku, migráciou, rastom obezity stúpa frekvencia výskytu HCC aj v Európe a USA. Hlavným rizikovým faktorom HCC sú chronické vírusové hepatitídy B a C. Ďalšími sú: nadmerná spotreba alkoholu, intoxikácia aflatoxínom B<sub>1</sub>, hemochromatóza, diabetes, mužské pohlavie a akvizícia hepatitídy B v ranom veku. Predpokladá sa pozitívny vplyv kávy a negatívny vplyv pesticídov na riziko vzniku HCC.

**Kľúčové slová**

Epidemiológia - rizikové faktory - hepatitída B - hepatitída C

## EPIDEMIOLOGY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**Mária Szántová, Zuzana Petrakovičová**3<sup>rd</sup> Dept of Internal Medicine, Medical Faculty, Comenius University, Bratislava**Summary**

Countries with high incidence of hepatocellular carcinoma include Mongolia, Korea, China, Thailand and Japan, very low incidence is in Australia, New Zealand and several regions of North and South America. Slovakia belongs to countries with intermediate incidence (6.7 for men and 2.8 for women). Together with the increase of the life expectancy, migration and an increase of obesity, the frequency of HCC increases. The most common risk factors are chronic viral hepatitis B and C. Alcohol consumption, intoxication with aflatoxin B<sub>1</sub>, haemochromatosis, diabetes, male gender, acquisition of hepatitis B in early childhood are other risk factors. Positive effect of coffee and negative effect of pesticides are assumed for risk of hepatocellular carcinoma.

**Key words**

Epidemiology - risk factors - hepatitis B - hepatitis C

HCC je považovaný za najčastejšiu komplikáciu chronických ochorení pečene. Je jednou z najčastejších solídnych neoplázií. Ročná incidencia sa pohybuje medzi 5,5 až 14,9 osôb na 100 000 obyvateľov, čo predstavuje vyše pol milióna nových prípadov ročne. Dôsledkom toho je 600 000 až 1 000 000 úmrtí ročne (17). HCC je dnes 6. najčastejším druhom rakoviny<sup>1</sup> a je na 3. až 4. mieste v príčinách úmrtí na rakovinu vo svete (14,16).

**Geografická distribúcia**

HCC sa vyskytuje častejšie vo východnej, juhovýchodnej Ázii a subsaharskej Afrike (>15 na 100 000 obyvateľov) ako v USA, Kanade a západnej Európe (2-10/100 000 obyvateľov) (14,16). Na Slovensku sa HCC vyskytuje s incidenciou 6,7/2,8 (muži/ženy) na 100 000 obyvateľov (19). V Mongolsku je najvyššia incidencia vo svete - 116,6 na

100 000 obyvateľov. Medzi krajiny s vysokým rizikom patrí i Kórea, Čína, Thajsko, Japonsko, kde v jednotlivých regiónoch dosahuje až 40-50 na 100 000 (7, 28). Naopak, nízka distribúcia s frekvenciou 1-2 prípady na 100 000 obyvateľov sa zaznamenala v Austrálii, na Novom Zélande, v oblastiach Severnej a Južnej Ameriky (viď tab. 1).

Až ¾ HCC vo svete vznikajú v dôsledku chronickej vírusovej hepatitídy B a C (7). Frekvencia výskytu HCC kopíruje frekvenciu infekcie vírusom hepatitídy B. Viac ako 80% celosvetového výskytu HCC sa sústreďuje do rozvojových krajín (25). Geografickú distribúciu výskytu HCC znázorňuje obr. 1.

**Rizikové faktory**

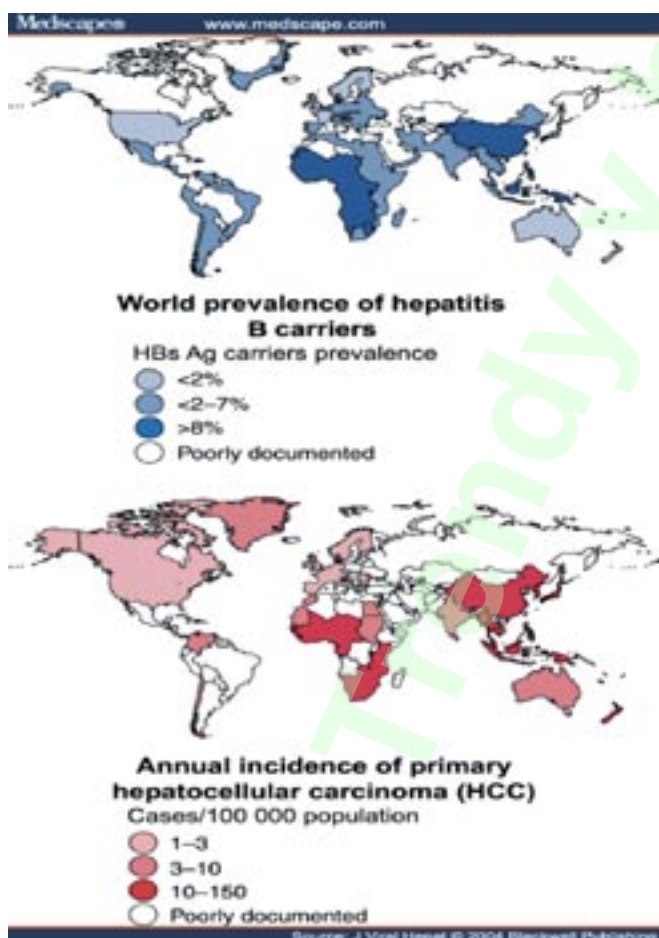
Viac ako 90% HCC v západných krajinách sa vyvíja na podklade cirhózy. Hlavné rizikové faktory predstavujú chronické vírusové hepatitídy, abúzus alkoholu, intoxikácia aflatoxínom B, hemochromatóza a diabetes mellitus.

1 Pre porovnanie: Z hľadiska incidence bol HCC v r. 2002 celosvetovo 5. najčastejší zhubný nádor u mužov a 7. najčastejší zhubný nádor u žien (PARKIN DM, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108) (pozn. zostavovateľa).



Tab. 1: Vekovo štandardizovaná incidencia HCC v r. 2008 (údaje z Globocan 2008, na 100 000 obyvateľov)

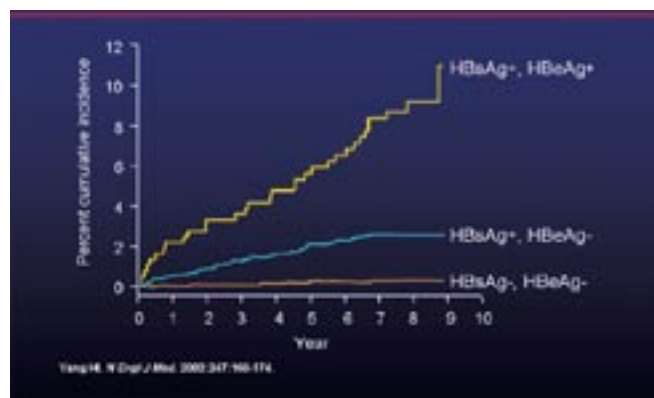
| Krajina               | Muži  | Ženy |
|-----------------------|-------|------|
| Mongolsko             | 116,6 | 74,8 |
| Stredná Afrika        | 18,9  | 9,6  |
| Východná Afrika       | 7,2   | 3,6  |
| JV Ázia               | 21,4  | 9,0  |
| Melanézia             | 12,9  | 5,0  |
| Západná Afrika        | 16,6  | 8,0  |
| Polynézia             | 10,8  | 3,4  |
| Čína                  | 37,4  | 13,7 |
| Karibik               | 6,3   | 4,4  |
| Južná Afrika          | 13,9  | 5,1  |
| Centrálna Amerika     | 7,3   | 7,0  |
| Západná Ázia          | 4,4   | 2,3  |
| Severná Afrika        | 7,5   | 2,5  |
| Južná Amerika         | 5,3   | 3,9  |
| Južná Centrálna Ázia  | 3,4   | 1,6  |
| Kórea                 | 38,4  | 10,6 |
| Južná Európa          | 9,8   | 3,2  |
| Západná Európa        | 7,2   | 2,1  |
| Východná Európa       | 4,6   | 1,9  |
| Severná Amerika       | 6,8   | 2,2  |
| Austrália/Nový Zéland | 5,0   | 2,0  |
| Severná Európa        | 3,8   | 1,6  |



Obr. 1: Geografická distribúcia nosičov HBV a ročná incidencia HCC

## • VHB

Chronická infekcia vírusom hepatitídy B, ktorá postihuje vyše 350 miliónov ľudí vo svete, je hlavným kauzálnym faktorom HCC. Je tiež predominantným rizikovým faktorom HCC v Juhovýchodnej Ázii a Afrike (15), kde žije až 75% populácie infikovanej VHB. Hlavnou cestou prenosu v tejto oblasti je vertikálny prenos (z matky na dieťa pri pôrode), ktorý vedie až v 90% ku chronickej infekcii. Akvizícia infekcie v Západnej Afrike a Východnej Ázii je odlišná. Kým v Západnej Afrike sa infekcia akvizuje zvyčajne vo veku 1-5 rokov, vo Východnej Ázii sa získa najčastejšie do 1 roka (7). Naproti tomu v západných krajinách s nízkou prevenciou HBV infekcie, kde dominuje horizontálny prenos (sexuálne a parenterálne) s akvi-



Obr. 2: Riziko vzniku HCC pri chronickej infekcii hepatitídou B

ráciou v dospelosti, u viac než 90% osôb dôjde ku spontánnemu vyliečeniu - sérokonverzii (9).

70-90% HCC v dôsledku HBV sa vyvinie v **te-re-ne cirhózy** (2,7). Chronickí nosiči HbsAg majú 5-15x vyššie riziko HCC v porovnaní s ostatnou populáciou.

HCC v dôsledku HBV infekcie vzniká častejšie u **mužov** s frekvenciou 5-7:1 (16). Talianska prierezová štúdia rakoviny pečene zistila častejší výskyt v mladších vekových skupinách (18). Hladina HBV DNA  $\geq 4 \log_{10}$  kópií/ml a výskyt cirhózy sú nezávislými rizikovými faktormi pre vývoj HCC (28). Pravdepodobnosť vzniku HCC pri detekovateľnej HBV DNA virémii je 4-násobne vyššia ako nedetekovateľnej HBV DNA. Riziko vzniku HCC v závislosti od chronickej hepatitídy B znázorňuje obr. 2.

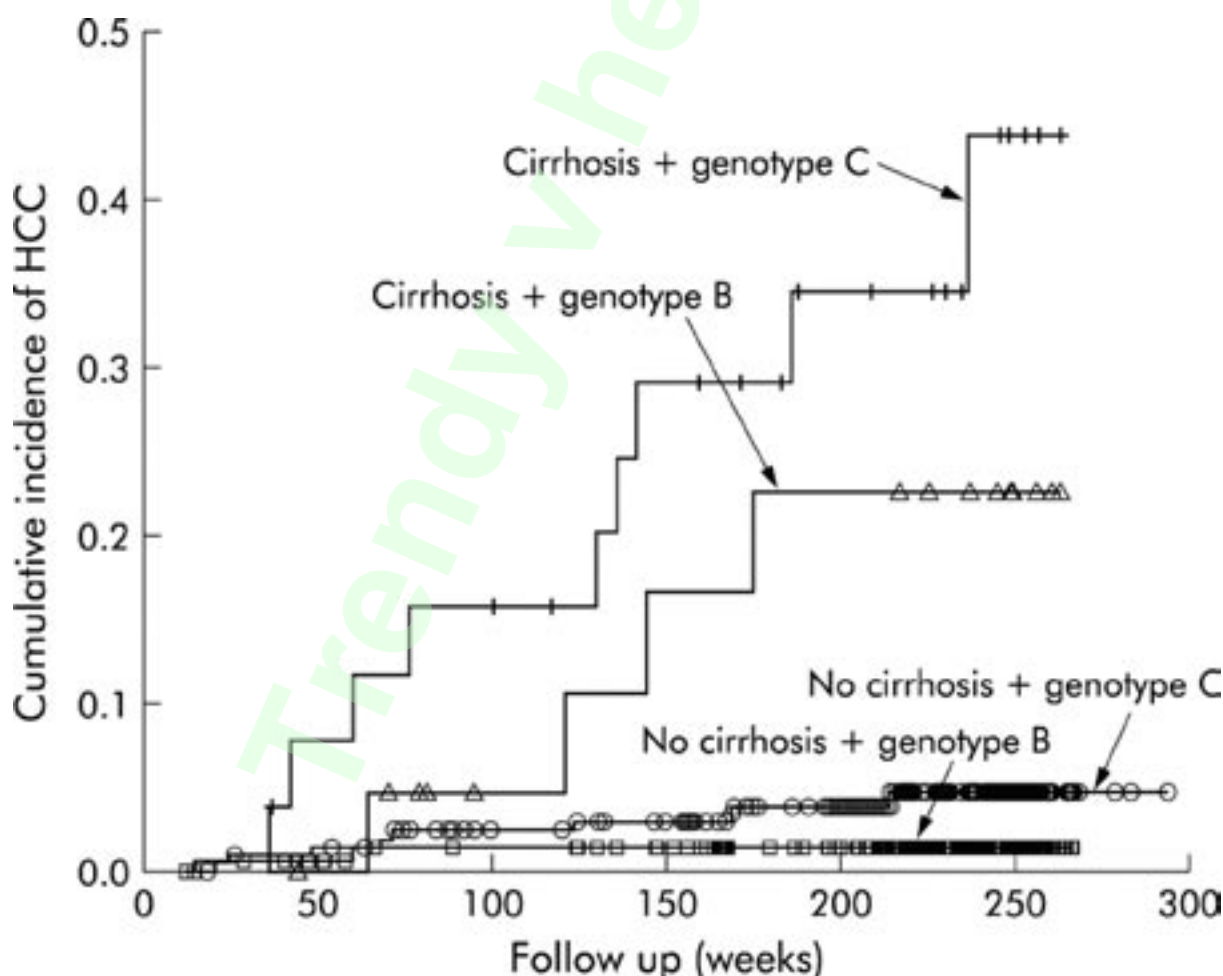
Ďalším nezávislým rizikovým faktorom vzniku HCC je **genotyp C**, ktorý má tendenciu udržiavať stálu pozitivitu HbeAg so zvýšenými hladinami ALT (12). Genotyp C je asociovaný so zvýšeným rizikom HCC ako genotyp B hepatitídy B (viď obr. 3).

Integrácia HBV DNA do hostiteľovho genómu môže aktivovať bunkové proto-onkogény alebo suprimovať gény zodpovedné za reguláciu rastu. Výskumy potvrdili, že HCC ktorý vznikne v dôsledku HBV infekcie, má väčšiu chromozómovú instabilitu v porovnaní s inou etiológiou.

#### • VHC

Chronická HCV infekcia je predominantným rizikovým faktorom HCC v Západných krajinách a Japonsku (15). Celosvetovo sa odhaduje viac ako 170 miliónov infikovaných vírusom hepatitídy C, pričom každoročne sa infikuje 3-4 milióny ľudí a na dôsledky HCV infekcie zomiera približne 280 000 ľudí ročne (27). Cirhóza pečene v dôsledku HCV infekcie a HCC sú najčastejšími dôvodmi transplantácie pečene vo svete.

Na základe metaanalýzy 21 kontrolovaných štúdií sa zistilo, že pacienti infikovaní HCV majú 17-krát vyššie riziko HCC v porovnaní s osobami bez HCV infekcie (6). Obrovská populačná štúdia



Obr. 3: Kumulatívna incidencia HCC podľa genotypu hepatitídy B



z Taiwanu zahŕňajúca 12 008 osôb počas 9,2 ročného sledovania zistila 20-násobne vyššie riziko u HCV pozitívnych v porovnaní s negatívnymi (21). Vírus hepatitídy C zvyšuje riziko vzniku HCC indukciou fibrózy a cirhózy. Riziko vývoja cirhózy 20 rokov po akquirácii HCV infekcie sa odhaduje na približne 10-15% u mužov a 1-5% u žien (27).

Riziko HCC u pacientov s HCV závisí vo veľkej miere od stupňa fibrózy. Vo veľkej retrospektívnej štúdii z Japonska (2890 HCV infikovaných pacientov) bola ročná incidencia HCC 0,5% pri nízkom stupni fibrózy (F1) a 7,9% pri ťažkej fibróze (F4) (26). Keď je už cirhóza prítomná, ročné riziko vzniku HCC je 1-4% (27).

Rizikové faktory pre vznik HCC u HCV infikovaných pacientov sú starší vek v čase akquirácie HCV, mužské pohlavie, vysoký BMI, diabetes, značný príjem alkoholu (>50 g/deň), koinfekcia HBV alebo HIV (20). Dôležitým faktorom je aj trvanie HCV infekcie. Riziko vzniku HCC sa zvyšuje po 30 rokoch chronickej infekcie. Toto obdobie zodpovedá času potrebnému pre vznik cirhózy.

Mechanizmy karcinogenézy pri VHC sú iné než pri VHB. HCV vírus je RNA vírus, takže sa neintegruje do genómu hostiteľa. Avšak 4 súčasti HCV génu (HCV core, NS3, NS4B a NS5A) sú schopné sa in vitro transformovať a alterovať niekoľko potenciálne onkogénnych mechanizmov (14). Chronická HCV infekcia je charakterizovaná signifikantne vyššou aktívnou angiogenezou v pečeni než je tomu pri HBV infekcii (16). HCV-pozitívne séra a homogenáty pečene vykazujú vyššiu proliferáciu a migráciu endotelových buniek než HBV-pozitívne séra alebo kontroly (16).

#### • Intoxikácia aflatoxínom B

Aflatoxín B1 (AFB1) je hlavnou zložkou zmesi aflatoxínu, ktorý nachádzame v potravinách kontaminovaných plesňami *Aspergillus flavus* alebo *parasiticus* (najčastejšie múka, arašidy). Ide o najsilnejší karcinogén prírodného pôvodu. Najčastejšie sa vyskytuje v Ázii a subsaharskej Afrike. Prostredníctvom cytochrómu P450 je schopný AFB1 reagovať s guanínovými nukleotidmi DNA hepatocytu a poškodzovať ju (7,23). Aditívny efekt karcinogenézy sa zistil u pacientov s HBV infekciou exponovaných AFB1. U týchto pacientov sa zistila zvýšená frekvencia mutácií p53 (23).

**Schistozomiáza** účinkuje synergicky s AFB1 (23). O schistozomiáze je známe, že zapríčiňuje mutáciu génu p53.

#### • Alkohol

Značná a dlhodobá konzumácia alkoholu (>50-70 g/deň) zvyšuje riziko vývoja cirhózy, ktorá je hlavným predisponujúcim faktorom pre vznik HCC (9).

#### • Hemochromatóza

HCC je hlavnou príčinou predčasnej mortality pri hemochromatóze. Zisťuje sa aj u pacientov bez cirhózy (16). Zistilo sa, že nadbytok železa zvyšuje syntézu DNA a bunkovú proliferáciu (13). Exogénne podanie železa je asociované so zvýšeným rastom tumoru *in vivo* (5). Železo podporuje karcinogenézu početnými mechanizmami, z ktorých väčšina je sprostredkovaná zvýšenou tvorbou voľných kyslíkových radikálov a následným peroxidačným poškodením membrán.

Z ďalších metabolických ochorení vykazujú zvýšenú asociáciu s HCC porfýrie a tyrozinémia.

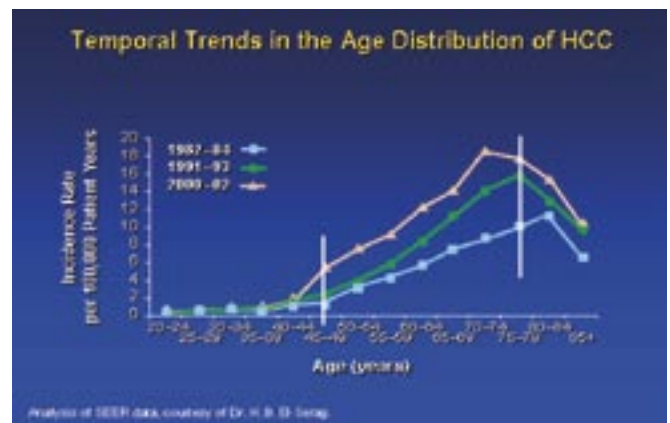
#### • DM a HCC

15-50% pacientov s HCC v USA nemajú žiaden z uvedených rizikových faktorov. Predpokladá sa preto, že existuje aj ďalší, doposiaľ nepoznaný rizikový faktor HCC. Viaceré práce popisujú zvýšené riziko HCC v asociácii s diabetom. Diabetes mellitus spolu s metabolickým syndrómom predisponuje ku vzniku NAFLD/NASH, ktorá môže progredovať do cirhózy (MS). Veľká placebom kontrolovaná štúdia (823 pacientov s HCC a 3459 kontrol) zistila 1,5-násobne vyššie riziko HCC u pacientov s diabetom (8). Ďalšia populačná štúdia z USA udáva 2-3-násobne vyššie riziko HCC pri diabete (4). Zvýšené riziko HCC u pacientov s diabetom udáva i populačná štúdia z Dánska (24). Švédská štúdia zistila 3-krát vyššie riziko HCC u pacientov hospitalizovaných s diabetom (1).

Predpokladá sa prokarcinogénny mechanizmus v dôsledku hyperinzulinémie a zvýšenej hladiny rastových faktorov podobných izulínu.

#### • Pohlavie a HCC

Muži majú 2-7-krát vyššie riziko HCC v porovnaní so ženami (7). Pri HCC v dôsledku HBV infekcie dokonca dominancia mužov stúpa na 5-7:1 (16). Táto predominancia súvisí so zvýšenou hladinou androgénov. Aj pri HCC v dôsledku HCV infekcie sú častejšie postihnutí muži.



Obr. 4: Vekovo štandardizovaná incidencia HCC v USA v r. 2008

### • Vek a HCC

HCC sa len zriedka vyskytuje vo veku do 40 rokov s výnimkou populácie s hyperendemickou HBV infekciou. Incidencia HCC stúpa úmerne s rastúcim vekom. V oblastiach s vysokým výskytom HBV incidencia HCC začína stúpať vo veku 40-50 rokov a vrchol dosahuje vo veku 50-60 rokov. V krajinách s vysokou prevalenciou HBV infekcie sa HCC vyskytuje skôr o 1-2 dekády života v porovnaní s krajinami s nízkou prevalenciou HBV (9). Vekovo štandardizovanú incidencia HCC v USA znázorňuje obr. 4.

### Pesticídy

Predpokladá sa, že pesticídy sú epigenetickým karcinogénom, ktorý môže iniciovať genetické zmeny, sprostredkovať cytotoxicitu prostredníctvom bunkovej proliferácie, oxidačného stresu, inhibíciou apoptózy, supresiou intracelulárnej komunikácie. Kontrolovaná štúdia HCC v dôsledku HBV/HCV infekcie z Egypta predpokladá, že pesticídy majú aditívny efekt u mužov pracujúcich v poľnohospodárstve na riziko vzniku HCC zvlášť pri karbamátoch a organofosfátoch (23).

### Diéta

Na základe metaanalýzy štúdií sa zistila 41% redukcia rizika HCC u osôb, ktoré pili kávu v porovnaní s tými, čo kávu nepili (3). Predpokladá sa pozitívny vplyv diterpénov, cafestolu a kahweolu - látok, ktoré blokujú alebo modulujú početné enzýmy v procese karcinogenézy v experimente a bunkových kultúrach.

Výsledky iných štúdií, skúmajúcich vplyv vajíčok, mlieka, mäsa, boli kontroverzné.

### Trendy v epidemiológii

V priebehu 30 rokov (1975-2005) stúpila incidencia HCC v USA 3-násobne (2). Úmerne s rastom incidence HCC vzrástla i mortalita (14). Jednou z príčin vzostupu incidence HCC v USA a západnej Európe je zvýšená migrácia obyvateľstva. Nepriaznivé trendy v incidencii nevynechávajú

vajú ani krajiny s vysokým výskytom. Napríklad v Číne vzrástla incidencia primárnych zhubných nádorov pečene zo 44% na 65% z celkového počtu vo svete (17).

V roku 2008 sa celosvetovo odhadovalo 748 000 nových prípadov HCC a približne 696 000 úmrtí ročne, čo predstavuje vzostupnú tendenciu pri porovnaní s rokom 2002, kedy bola ročná incidencia 626 000 a mortalita 598 000 (7).

### Perspektívy v epidemiológii

Incidenca HCC celosvetovo stúpa. Pri pokračovaní súčasného trendu predlžovania strednej dĺžky života možno očakávať ďalšie zvyšovanie incidence HCC. Predpokladá sa, že u 1-6% HCV-infikovaných pacientov v USA sa vyvinie v nasledujúcich rokoch HCC. V USA sa predpokladá zdvojnásobenie incidence HCC v priebehu nasledujúcich 10-20 rokov aj s ohľadom na súčasnú prevalenciu hepatitídy C v skupine 30-50 ročných (9,14). Ďalším faktorom je vzrastajúca imigrácia obyvateľov z Číny, Taiwanu, Kórey a Vietnamu s vysokou prevalenciou HBV do západnej Európy a USA, čo sa podieľa na rastúcej incidencii HCC v Európe i v USA. V neposlednom rade je stúpajúci trend obezity, diabetu a metabolického syndrómu, ktorý vedie k NAFLD/NASH a cirhóze (22). Až 1/3 americkej populácie je dnes obézna a rovnaký trend sa pozoruje i v Európe.

### Záver

S ohľadom na nepriaznivé perspektívy vo vývoji incidence HCC v najbližších rokoch a nedostatočne efektívne liečebné postupy je dôležité upriamiť sa na preventívne opatrenia. Tieto sú ekonomicky výhodnejšie a efektívnejšie v porovnaní s nákladmi na liečbu HCC. Zahŕňajú plošnú vakcináciu obyvateľstva proti VHB, ako aj aktívny skrining a špecifickú liečbu rizikových skupín (VHB, VHC, cirhóza pečene, hemochromatóza).



## Literatúra

1. Adami HO, Chow WH, Nyren O et al. Excess risk of primary liver cancer in patients with diabetes mellitus. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:1472-1477.
2. Altecruse SF, McGlynn KA, Reichman ME. Hepatocellular carcinoma incidence, mortality and survival trends in the United States from 1975 to 2005. *J Clin Oncol*. 2009;27:1485-1491.
3. Bravi F, Bosetti C, Tavani A et al. Coffee drinking and hepatocellular carcinoma risk: a meta-analysis. *Hepatology* 2007;46:430-435.
4. Davila JA, Morgan RO, Shaib Y et al. Diabetes increases the risk of hepatocellular carcinoma in the United States: a population based control study. *Gut* 2005;54:533-539.
5. Deugnier Y, Turlin B. Iron and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001;16: 491-4.
6. Donato F, Boffetta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiologic studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections in causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-54.
7. DongYang J, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. *Cme.medscape.com/viewarticle/724651* 28.7.2010.
8. El-Serag HB, Richardson P, Everhart JE. The role of diabetes in hepatocellular carcinoma among veterans: a case control study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2462-7.
9. El Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002;36: S74-S83.
10. Ezzat S, Abdel-Hamid M, Eissa SA et al. Associations of pesticides, HCV, HBV and hepatocellular carcinoma in Egypt. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:329-339.
11. Hashem B, El-Serag. Hepatocellular carcinoma An epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002;35 Suppl 2: S72-S78.
12. Chan HLY, Hui AY, Wong ML et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut*, 2004;53:1494-1498.
13. Chenoufi N, Loreal O, Drenou B et al. Iron may induce both DNA synthesis and repair in rat hepatocytes stimulated by EGF/pyruvate. *J Hepatol* 1997;26: 650-658.
14. Lang K, Danchenko N, Gondek K et al. The burden illness associated with hepatocellular carcinoma in the Unites States. *J Hepatol* 2009;50:89-99.
15. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al. Panel of experts in HCC design clinical trials design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:698-711.
16. Mazzanti R, Gramantieri L, Bolondi L Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and clinical aspects. *Molecular aspects of medicine* 2008;29:130-143.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al. Global cancer statistics 2002. *Ca Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
18. Pignata S, Gallo C, Daniele B et al. Characteristics at presentation and outcome of hepatocellular carcinoma in the elderly: A study of the Cancer of the Liver Italian Program. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2006;59(3):243-9.
19. Pleško I, Diba S. Epidemiológia zhubných nádorov pečene. *Gastroenterológia pre prax*, 2009;4:187-190.
20. Poynard T, Bedossa P, Opolon P et al. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997;349:825-32.
21. Sun C.A. et al. Incidence and cofactors of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma: a prospective study of 12,008 men in Taiwan. *Am J Epidemiol* 2003;157:674-682.
22. Szántová M. Metabolický syndróm a pečeň. *Súč. Klin. Prax* 2010;2:21-27.
23. Taylor-Robinson SD. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2008;14(27):4300-4308.
24. Wideroff L, Gridley G, Mellekjær L et al. Cancer incidence in a population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1360-1365.
25. Wild CP, Hall AJ. Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res* 2000;462:381-393.
26. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M et al. Interferone therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. *Ann Intern Med* 1999;131:174-81.
27. Yu ML, Chuang WL. Treatment of chronic hepatitis C in Asia: when East meets West. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24(3):336-345.
28. Yuen MF, Hou JL, Chutaputti A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:346-353.

Podporené grantom VEGA 1/0188/08.

doc. MUDr. Mária Szántová, PhD.  
III. interná klinika LFUK, Limbová 5  
833 05 Bratislava  
e-mail: maria.szantova@fnderera.sk

## HISTOPATOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU

**Boris Rychlý<sup>1</sup>, Marián Švajdler ml.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Cytopathos, s.r.o., Bratislava<sup>2</sup>Oddelenie patológie FN L. Pasteura, Košice**Súhrn**

Hepatocelulárny karcinóm (HCC), najčastejší primárny nádor pečene, je fenotypicky a geneticky heterogénnou skupinou tumorov, čo pravdepodobne reflektuje veľkú heterogenitu etiologických faktorov, ktoré sa podieľajú na jeho vzniku a zároveň nesmiernu komplexnosť funkcií pečenej bunky. Vo väčšej časti prípadov vzniká v teréne cirhózy po mnohých rokoch chronickej hepatitídy. Histopatologická klasifikácia Svetovej zdravotníckej organizácie (SZO) rozlišuje niekoľko rastových vzorov hepatocelulárneho karcinómu: trabekulárny, acinárny a pseudoglandulárny, solídny a skirhotický. Na základe cytomorfológie rozlišujeme hepatocelulárny karcinóm na: pleomorfný, svetlobunkový, sarkomatózny, steatotický, s tvorbou žlče. Samostatným typom je fibrolamelárny karcinóm, ktorý má priaznivejšie biologické správanie. Inak prognózu určuje stupeň histologickej diferenciácie a štádium ochorenia. Malé a dobre diferencované hepatocelulárne karcinómy môžu byť diagnosticky veľmi problematické a ich diferenciácia od benígnych hepatocelulárnych tumorov a nenádorových reaktívnych hepatocelulárnych lézií je zatažená veľkou inter- a intraobserver variabilitou hodnotenia aj u expertných hepatopatológov. Obavy z implantácie hepatocelulárneho karcinómu do punkčného kanála viedli k tomu, že v súčasnosti sa v typických klinických prípadoch so zvýšeným alfa-fétoproteínom (AFP) a charakteristickým zobrazením nevyžaduje bioptická verifikácia hepatocelulárneho karcinómu pred liečbou.

**Kľúčové slová**

Hepatocelulárny karcinóm – klasifikácia HCC – biopsia nádorov pečene

## HISTOPATHOLOGICAL DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

**Boris Rychlý<sup>1</sup>, Marián Švajdler jn.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Cytopathos, s.r.o., Bratislava<sup>2</sup>Department of Pathology, Louis Pasteur University Hospital, Košice**Abstract**

Hepatocellular carcinoma, most frequent primary liver tumour, belongs phenotypically and genetically to heterogeneous group of tumours, presumably reflecting great heterogeneity of etiological factors, participating on its development together with enormous complexity of hepatocellular functions. Mostly it arises in cirrhosis after many years of chronic hepatitis. Histopathological classification of World Health Organisation distinguishes several growth patterns of hepatocellular carcinoma: trabecular, acinar and pseudoglandular, compact and scirrhous. There are few cytological variants of hepatocellular carcinoma: pleomorphic, clear cell, sarcomatous, with fatty change and with bile production. A separate type is fibrolamellar carcinoma, with more favourable biological behaviour. The prognosis is above all determined by the grade and stage of the tumour. Small and well differentiated hepatocellular carcinomas might be diagnostically very problematic, their differentiation from benign hepatocellular tumours and non-tumorous reactive hepatocellular lesions is burdened by high inter- and intraobserver variability of assessment, even from expert hepatopathologists. Worries from needle tract implantation of hepatocellular carcinoma caused, that nowadays in typical clinical picture with AFP elevation and characteristic imaging pattern, histological verification of hepatocellular carcinoma before treatment is not mandatory.

**Key words**

Hepatocellular carcinoma - HCC classification – biopsy of liver tumours

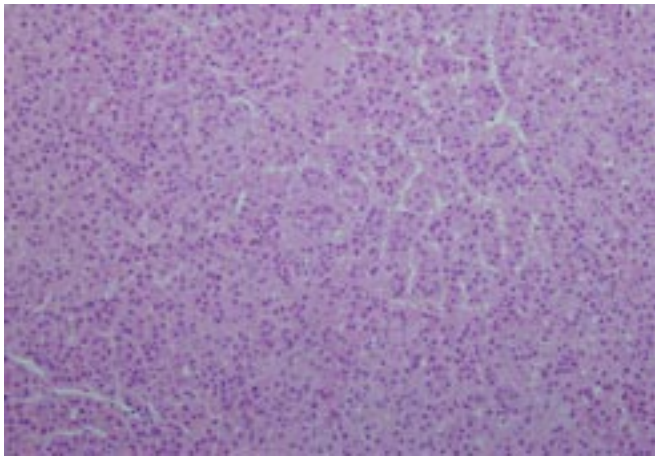
Hepatocelulárny karcinóm je najčastejším primárnym malígnym nádorom pečene. Vo väčšine prípadov (približne 85%) vzniká v teréne cirhózy (4). Incidencia je závislá na geografickej lokalite a vo všeobecnosti stúpa so zvyšujúcim sa vekom. Je trikrát častejší u mužov ako u žien. Tumory

menšie ako 3 cm nemusia byť spojené so zvýšeným sérovým AFP, a naopak, AFP môže byť zvýšené aj pri niektorých iných typoch nádorov (kolorektálne karcinómy, ovariálne a germinálne nádory).

WHO popisuje niekoľko histologických rastových vzorov hepatocelulárneho karcinómu (7):

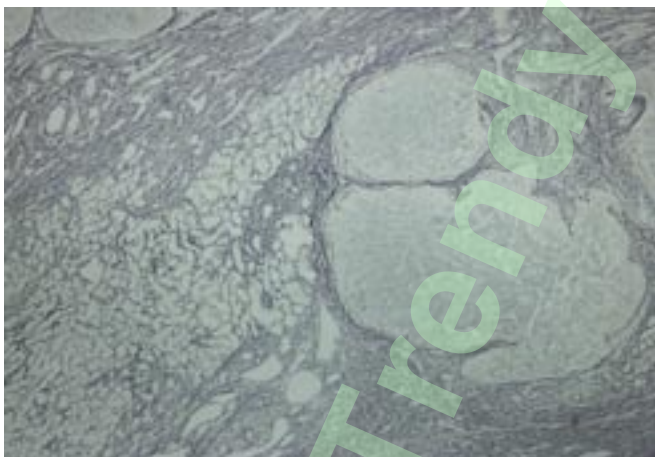
### 1. Trabekulárny

Najčastejším typom rastového vzoru hepatocelulárneho karcinómu je trabekulárny (obr. 1, 2). Nádorové tkanivo imituje architektúru normálnej pečene, ale s niekoľkými dôležitými odlišnosťami. Trámce nádorových hepatocytov sú hrubé 3 alebo viac buniek. V normálnej pečeni alebo pri regeneratívnych zmenách sú tieto štruktúry hrubé maximálne 2 bunky. V nádorovom tkanive sa stráca retikulínová podporná kostra normálneho tkaniva pečene, čo je možné znázorniť špeciálnymi far-



**Obr. 1A:** Dobře diferencovaný trabekulárny hepatocelulárny karcinóm, prehľadné zväčšenie (Hematoxylin-eozín).

**Fig. 1A:** Well differentiated trabecular hepatocellular carcinoma, low magnification (Haematoxylin-eosin).



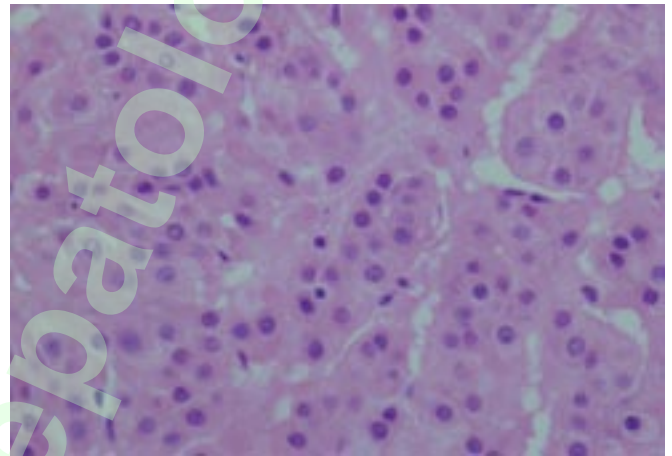
**Obr. 1C:** Dobře diferencovaný hepatocelulárny karcinóm. Charakteristické a diagnosticky nápomocné je chýbanie (alebo výrazná redukcia) retikulínových vlákien v karcinóme (vpravo) (impregnácia striebrom podľa Gömoriho).

**Fig. 1C:** Well differentiated hepatocellular carcinoma. Characteristic and diagnostically helpful is lack of reticulin fibres (or significant reduction) in carcinoma (on the right) (Gömori's silver impregnation).

beniami (obr. 1C). Sinusové bunky vystielajúce cievne štrbiny v hepatocelulárnych karcinómoch nadobúdajú imunohistochemickú expresiu endoteliálnych markerov, čo sa označuje ako kapilarizácia sinusov (obr. 1D). Kupfferove bunky typicky v hepatocelulárnom karcinóme chýbajú.

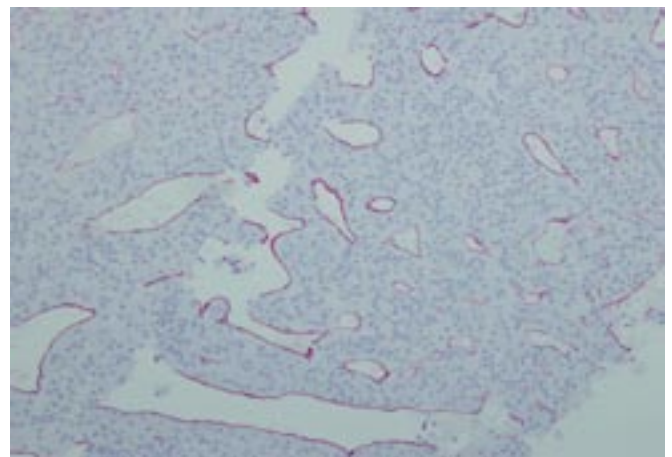
### 2. Acinárny a pseudoglandulárny

Pri tomto type rastu nádorové bunky vytvárajú priestory podobné žľazovému lumenom lemované nádorovými bunkami (obr. 3). Formované sú



**Obr. 1B:** Dobře diferencovaný hepatocelulárny karcinóm, veľké zväčšenie. Cytologicky je nádor takmer neodlíšiteľný od cirhotických uzlov v okolitom parenchýme pečene (Hematoxylin-eozín).

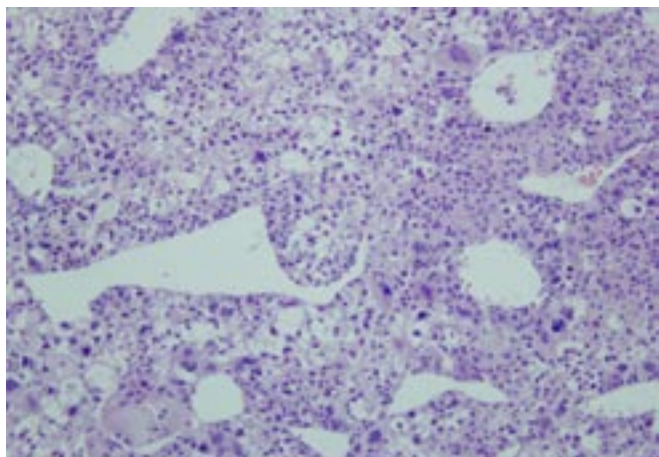
**Fig. 1B:** Well differentiated hepatocellular carcinoma, high magnification. Cytologically, the tumour is almost indistinguishable from cirrhotic nodules in the near by liver parenchyma (Haematoxylin-eosin).



**Obr. 1D:** Dobře diferencovaný hepatocelulárny karcinóm. Ďalším charakteristickým, aj keď nešpecifickým, znakom je tzv. kapilarizácia sinusov (imunohistochemia anti-CD 34).

**Fig. 1D:** Well differentiated hepatocellular carcinoma. Another characteristic, although non-specific finding, is so-called capillarization of sinusoids (immunohistochemistry anti-CD 34).





**Obr. 2:** Nízko diferencovaný hepatocelulárny karcinóm. Nápadná je celulárna a nukleárna pleomorfia a početné mitózy (Hematoxylín-eozín).

**Fig. 2:** Poorly differentiated hepatocellular carcinoma, with prominent cellular and nuclear pleomorphism and number of mitotic figures (Haematoxylin-eosin).

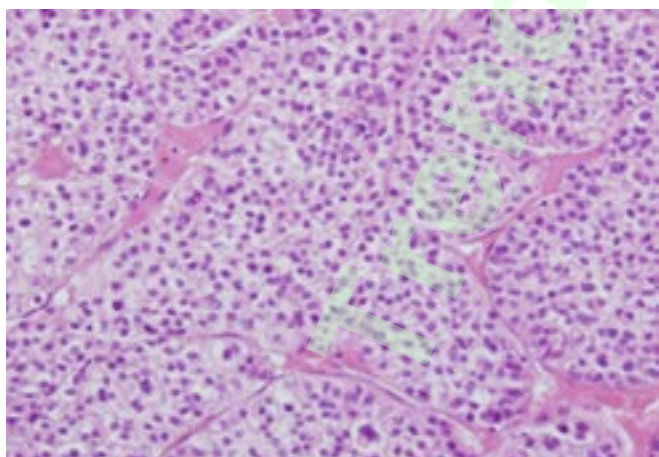
dilatáciou alebo expanziou žlčových kanálikov a môžu obsahovať žlč alebo proteínový materiál. Tvorba žľazových priestorov môže viesť k chybnéj diagnóze metastatického adenokarcinómu. Veľmi často býva acinárny rastový vzor minoritnou súčasťou inak dominantného trabekulárneho spôsobu rastu.

### 3. Kompaktný

Kompaktný rast je menej častý a je charakterizovaný solídnymi aregátmi nádorových buniek.

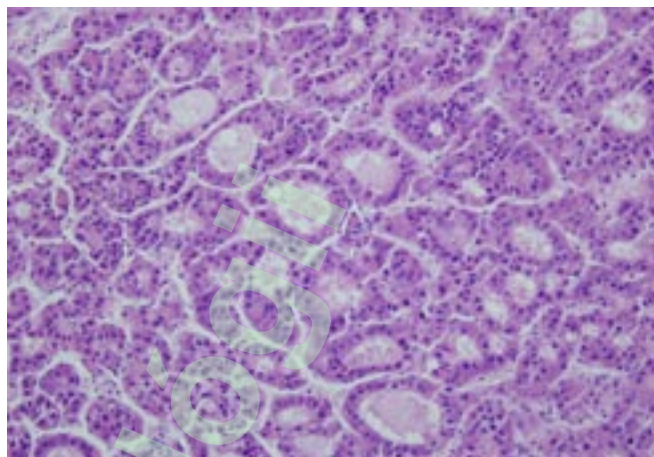
### 4. Skirhotický

Skirhotický rast je charakterizovaný fokálnym alebo difúznym zmnožením väziva v nádore, čo môže byť spojené s ktorýmkoľvek predchádzajú-



**Obr. 4:** Svetlobunkový hepatocelulárny karcinóm (Hematoxylín-eozín).

**Fig. 4:** Clear cell hepatocellular carcinoma (Haematoxylin-eosin).



**Obr. 3:** Pseudoglandulárny hepatocelulárny karcinóm (Hematoxylín-eozín).

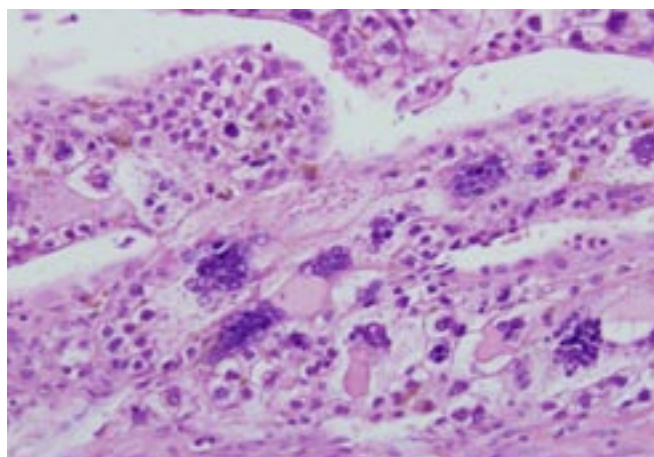
**Fig. 3:** Pseudoglandular hepatocellular carcinoma (Haematoxylin-eosin).

cim popísaným rastovým vzorom. Fibróza prítomná v tomto type tumoru nie je lamelárna ako vo fibrolamelárnom karcinóme, ktorý má tiež odlišnú cytomorfológiu.

Na základe cytomorfológických vlastností môžeme tiež rozlíšiť niekoľko typov hepatocelulárneho karcinómu (7):

### 1. Pleomorfný

V pleomorfnom type sú zastúpené bunky s výraznou variabilitou veľkosti a tvaru. Často sú vyjadrené bizarné viacjadrové obrovské bunky niekedy podobné osteoklastom (obr. 5). Pleomorfné bunky sú často zastúpené v nízko diferencovaných tumoroch.



**Obr. 5:** Hepatocelulárny karcinóm s mnohojadrovými bunkami pripomínajúcimi osteoklasty (Hematoxylín-eozín).

**Fig. 5:** Hepatocellular carcinoma with osteoclast-like giant cells (Haematoxylin-eosin).

## 2. Svetlobunkový

Svetlobunkový hepatocelulárny karcinóm pozostáva predominantne zo svetlých buniek (obr. 4). Svetlosť ich cytoplazmy je na podklade akumulácie glykogénu.

## 3. Sarkomatózny

V sarkomatoidnom karcinóme sa nádorové bunky stávajú vretenovitými, tumor nadobúda vzhľad skôr sarkómu ako karcinómu. Sarkomatoidná premena sa pozoruje v nízko diferencovaných tumoroch.

## 4. S tukovou premenou

Akumulácia tuku v nádorových bunkách vo forme veľko- či malokvapkovej steatózy je relatívne častá v tumoroch menších ako 2 cm (obr. 6). Zväčšovaním sa veľkosti tumoru väčšinou klesá objem tuku v nádorových bunkách. Tuk sa len zriedkavo vyskytuje v pokročilých a málo diferencovaných tumoroch.

## 5. S tvorbou žlče

Niekedy, najmä u pseudoglandulárnych rastových foriem, môžeme pozorovať žľčové farbivá.

## 6. Iný

Niekedy možno v hepatocelulárnych karcinómoch pozorovať bunky s Malloryho-Denkovým hyalínom (prv sa označoval ako Malloryho hyalín), rovnakým ako pri alkoholovej hepatitíde, globulárne hyalínne telieska a u HBsAg pozitívnych pacientov zriedkavo matnicové intranukleárne inklúzie.

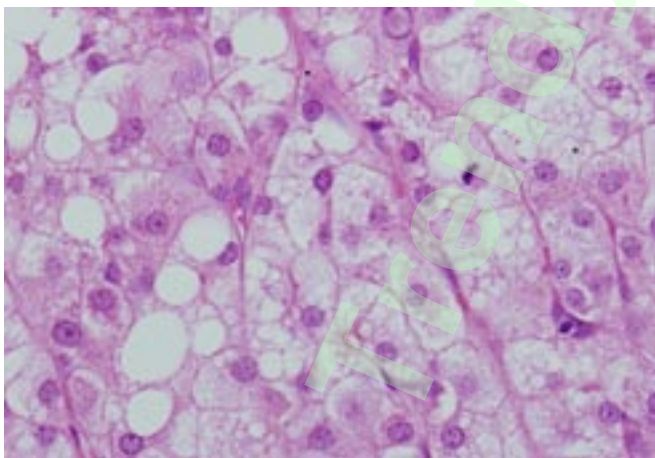
**Fibrolamelárny karcinóm** je samostatným typom hepatocelulárneho karcinómu (obr. 7). Vyskytuje sa u mladších jedincov mimo kontextu cirhózy pečene. Je častejší u žien. Histologicky ho

tvoria väčšie polygonálne nádorové bunky s eozinofilnou alebo granulárnou cytoplazmou oddelené vrstvami lamelárnej fibrózy. Má lepšiu prognózu ako iné hepatocelulárne karcinómy (1-3, 9), i keď nie je jasné, nakoľko je jeho lepšia prognóza určená nižším vekom výskytu a chýbaním cirhózy. Jedna práca ukázala, že iné typy hepatocelulárnych karcinómov pri porovnateľnom štádiu a chýbaní cirhózy majú podobnú prognózu ako fibrolamelárny karcinóm.

**Kombinovaný hepatocelulárny-cholangiocelulárny karcinóm** je zriedkavý; tvorí asi 5% všetkých primárnych karcinómov pečene (6). Vykazuje morfológické a imunohistochemické črty hepatocelulárneho aj cholangiocelulárneho karcinómu (8). Hepatálna zložka je charakterizovaná tvorbou žlče, prítomnosťou žľčových kanálikov a trabekulárnym spôsobom rastu. Cholangiocelulárna časť vykazuje tvorbu pravých žľazových lumenov s tvorbou hlienu. Tumory, v ktorých sú obidve zložky jasne oddelené, sa považujú skôr za kolízne tumory než za pravé zmiešané nádory.

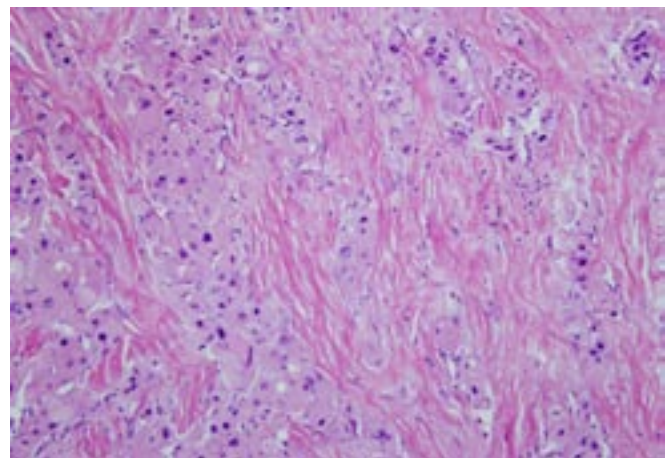
V nediferencovaných alebo anaplastických karcinómoch sa stráca histologická podobnosť s nenádorovou pečeňou. Majú najhoršiu prognózu.

Stupňovanie malignity hepatocelulárnych karcinómov (grading) je založené na štvorstupňovom systéme vyvinutom Edmondsonom a Steinerom v roku 1954 (5). Grading je priradený na základe zhodnotenia jadrovo-cytoplazmatického pomeru, variability jadrových kontúr, hyperchromázie a architektonických charakteristík. S malými modifikáciami sa používa až do súčasnosti. Grade I tumory



**Obr. 6:** Hepatocelulárny karcinóm s mikrovezikulárnou a makrovezikulárnou steatózou (Hematoxylín-eozín).

**Fig. 6:** Hepatocellular carcinoma with microvesicular and macrovesicular steatosis (Haematoxylin-eosin).



**Obr. 7:** Fibrolamelárny hepatocelulárny karcinóm u 18-ročnej pacientky, bez cirhózy pečene (Hematoxylín-eozín).

**Fig. 7:** Fibrolamellar hepatocellular carcinoma in 18-year-old women, without cirrhosis of the liver (Haematoxylin-eosin).



(obr. 1, 2) majú minimálnu cytologickú a architektonickú atypiu. Väčšinou ide o malé tumory, menšie ako 2 cm v najväčšom priemere, rastúce trabekulárne alebo acinárne. Napriek tomu, že minimálne diagnostické kritériá boli definované (16), odlíšenie od dysplastického uzla môže byť veľmi problematické. Grade II tumory sú považované tiež za dobre diferencované, najčastejšie rastú trabekulárne, ale majú väčšie jadrá ako grade I nádory. Môžu obsahovať acinárne štruktúry a žlč. Grade III tumory sú stredne diferencované a vykazujú väčšiu celulárnu a architektonickú variabilitu ako grade II lézie. Fokálne môžeme pozorovať veľké mnohohadrové bunky (obr. 5) a na rozdiel od grade II lézií netvorí žlč. Grade IV tumory sú nediferencované (čiže anaplastické), ich hepatocelulárna histogenéza sa už histomorfologicky nedá rozlíšiť. Diagnostikujú sa potom s využitím imunohistochemických farbení a zohľadnením klinických a sérologických parametrov ako je prítomnosť alebo neprítomnosť cirhózy a sérové AFP. Alternatívne sa často používa trojstupňový systém. Stupeň I je dobre diferencovaný (zlučuje I a II stupeň Edmondsonovej klasifikácie), stupeň II je stredne diferencovaný a stupeň III predstavuje málo diferencované (obr. 2) a anaplastické formy.

HCC môže vykazovať variabilnú histológiu aj v jedinom uzle. Väčšina uzlov menších ako 1 cm máva uniformnú distribúciu dobre diferencovaného ná-

dorového tkaniva. Približne 40% nádorov veľkých 1-3 cm obsahuje 2 typy nádorového tkaniva z hľadiska histologického stupňa malignity (10). Potom býva menej diferencované tkanivo lokalizované vo vnútri tumoru a je okružené lepšie diferencovaným nádorovým tkanivom; zväčšovaním objemu tumoru sa potom zmenšuje pás dobre diferencovaného tkaniva na periférii a pri veľkosti cca 3 cm sa stráca úplne. Hepatocelulárne karcinómy pravdepodobne s časom progredujú od nižších stupňov malignity k vyšším. Niekedy menej diferencované oblasti v inak dobre diferencovanom tumore rastú expanzívne a celý nádor má potom vzhľad uzla v uzle (11). Nie výnimočne sa HCC vyskytuje vo forme viacerých uzlov. Predpokladá sa skôr multicentrický nezávislý vznik viacerých nádorov než metastázovanie (12,13). Prítomnosť hyperplastických uzlov, malobunkové dysplázie, zvýšenie proliferatívnej aktivity v nenádorovej pečeni a progresia pôvodného ochorenia pečene sa pokladajú za rizikové faktory vzniku multicentrických HCC (14,15). V prípade tumorov rastúcich z nádorového trombu v portálnej véne alebo menších satelitných uzlov okolo väčšieho hlavného tumoru ide skôr o intrahepatálne metastázy.

Pre možnosť porovnania výsledkov medzi jednotlivými centrami je veľmi dôležitá štandardizácia bioptických výsledkov (tab. 1).

## Literatúra

- Berman M, Libbey N, Foster J. Hepatocellular carcinoma: Polygonal cell type with fibrous stroma - an atypical variant with a favorable prognosis. *Cancer* 1980;46:1448-1455.
- Berman M, Sheahan D. Fibrolamellar carcinoma of the liver: An immunohistochemical study of nineteen cases and a review of the literature. *Hum Pathol* 1988;19:784-794.
- Craig J, Peters R, Edmondson H et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver: A tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer* 1980;46:372-379.
- Craig J, Peters R, Edmondson H. Primary malignant epithelial tumors. In: Hartmann W, Sobin L, ed. *Tumors of the Liver and Intrahepatic Bile Ducts*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology 1989:123-214.
- Edmondson H, Steiner P. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 1:462-503.
- Goodman Z, Ishak K, Langloss J et al. Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma: A histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1985;55:124-135.
- Hamilton SR, Aaltonen LA et al. *Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*. IARC Press (May 3, 2001), 314 pages.
- Ishak KG, Anthony PP, Sobin LH et al. *Histological Typing of Tumours of the Liver*, ed 2. Berlin: Springer-Verlag 1994.
- Kakar S, Burgart L, Batts K et al. Clinicopathologic features and survival in fibrolamellar carcinoma: Comparison with conventional hepatocellular carcinoma with and without cirrhosis. *Mod Pathol* 2005;18:1417-1423.
- Kenmochi K, Sugihara S, Kojiro M. Relationship of histologic grade of hepatocellular carcinoma (HCC) to tumor size, and demonstration of tumor cells of multiple different grades in single small HCC. *Liver* 1987;7(1):18-26.
- Morimitsu Y, Hsia CC, Kojiro M et al. Nodules of less-differentiated tumor within or adjacent to hepatocellular carcinoma: relative expression of transforming growth factor-alpha and its receptor in the different areas of tumor. *Hum Pathol*. 1995;26(10):1126-32.
- Oda T, Tsuda H, Scarpa A et al. Mutation pattern of the p53 gene as a diagnostic marker for multiple hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 1992;52(13):3674-8.
- Sakamoto M, Hirohashi S, Tsuda H et al. Multicentric independent development of hepatocellular carcinoma revealed by analysis of hepatitis B virus integration pattern. *Am J Surg Pathol* 1989;13(12):1064-7.
- Sugitani S, Sakamoto M, Ichida T et al. Hyperplastic foci reflect the risk of multicentric development of human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1998;28(6):1045-53.
- Tarao K, Hoshino H, Shimizu A et al. Role of increased DNA synthesis activity of hepatocytes in multicentric hepatocarcinogenesis in residual liver of hepatectomized cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1994;85(10):1040-4.
- Wanless I, Callea F, Craig J, et al. Terminology of nodular lesions of the liver. *Hepatology* 1995;25:983-993.
- Wyatt JL, <http://www.rcpath.org/index.asp?PageID=254>



**Tab. 1: Hepatocelulárny karcinóm: šablóna pre bioptický záver z resekčného materiálu.***Adaptované z diagnostických odporúčaní Kráľovskej spoločnosti patológov Veľkej Británie (18)*

|                                                                                    |                                                                              |                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| Priezvisko: .....                                                                  | Meno: .....                                                                  | Rodné číslo: .....                      |
| Nemocnica: .....                                                                   | Bioptické číslo: .....                                                       |                                         |
| Chirurg: .....                                                                     | Dátum prevzatia materiálu: .....                                             |                                         |
| Patológ: .....                                                                     | Dátum záveru: .....                                                          |                                         |
| <b>Makroskopický popis:</b>                                                        |                                                                              |                                         |
| Typ materiálu:                                                                     | segmentálna resekcia <input type="checkbox"/> segmenty (ak sú známe): .....  |                                         |
|                                                                                    | non-anatomická (klinovitá) resekcia <input type="checkbox"/> lokalita: ..... |                                         |
|                                                                                    | hepatektómia (pred transplantáciou) <input type="checkbox"/>                 |                                         |
| Hmotnosť materiálu: .....                                                          | g                                                                            |                                         |
| Pre segmentálne resekcie rozmery materiálu:                                        |                                                                              |                                         |
| antero-posteriórny: .....mm, medio-laterálny: .....mm, superio-inferiórny: .....mm |                                                                              |                                         |
| Počet prítomných tumorov: .....                                                    | Maximálne priemery tumorov: .....                                            |                                         |
| Vzdialenosť od najbližšieho resekčného okraja na pečenevom parenchýme: .....       |                                                                              |                                         |
| Makroskopická invázia do ciev:                                                     | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
|                                                                                    | Ak áno, diameter postihnutých ciev: .....                                    |                                         |
| Invázia do príľahlých orgánov:                                                     | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
|                                                                                    | Ak áno, ktorý orgán: .....                                                   |                                         |
| Puzdro pečene intaktné:                                                            | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| Lymfatické uzliny zaslané:                                                         | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| <b>Histologický nález:</b>                                                         |                                                                              |                                         |
| Diferenciácia (grade):                                                             | grade 1 <input type="checkbox"/>                                             | grade 2-3 <input type="checkbox"/>      |
|                                                                                    | grade 4 <input type="checkbox"/>                                             |                                         |
| Zmiešaný hepatocelulárny-cholangiocelulárny karcinóm                               | <input type="checkbox"/>                                                     |                                         |
| Fibrolamelárny karcinóm                                                            | <input type="checkbox"/>                                                     |                                         |
|                                                                                    | Iný histologický typ (špecifikácia) .....                                    |                                         |
| Nádorové bunky na resekčnom okraji                                                 | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| Ak nie, voľný okraj viac ako 10mm <input type="checkbox"/>                         | alebo najbližší resekčný okraj ..... mm                                      |                                         |
| Potvrdenie makroskopickej cievnej invázie                                          | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| Mikroskopická cievna invázia                                                       | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| Známky odpovede na predoperačnú liečbu                                             | áno <input type="checkbox"/>                                                 | nie <input type="checkbox"/>            |
| Nenádorový pečenevý parenchým:                                                     |                                                                              |                                         |
| Fibróza stupeň ..... / 6 (Ishak)                                                   |                                                                              |                                         |
| Etiológia:                                                                         | neznáma <input type="checkbox"/>                                             | hemochromatóza <input type="checkbox"/> |
|                                                                                    | hepatitída B <input type="checkbox"/>                                        | alkohol <input type="checkbox"/>        |
|                                                                                    | hepatitída C <input type="checkbox"/>                                        | NAFLD <input type="checkbox"/>          |
|                                                                                    | autoimúnna hepatitída <input type="checkbox"/>                               | iná (špecifikácia) .....                |
| Počet vyšetrených lymfatických uzlín .....                                         | Počet uzlín s metastázami .....                                              |                                         |
| Patologický staging                                                                | pT .....                                                                     | pN .....                                |
| pT0                                                                                | Tumor nebol identifikovaný                                                   |                                         |
| pT1                                                                                | Solitárny tumor bez vaskulárnej invázie                                      |                                         |
| pT2                                                                                | Solitárny tumor s vaskulárnou inváziou alebo viacpočetné ≤ 50mm              |                                         |
| pT3                                                                                | Viacpočetné tumory ≥ 50mm, alebo invázia hlavných ciev                       |                                         |
| pT4                                                                                | Invázia príľahlých orgánov / perforácia peritonea                            |                                         |
| pN0                                                                                | lymfatické uzliny bez metastáz                                               |                                         |
| pN1                                                                                | metastázy do lymfatických uzlín                                              |                                         |
| SNOMED kódy T ..... / M .....                                                      |                                                                              |                                         |

Podpis patológa .....

Dátum .....

## CHRONICKÉ HEPATITÍDY A HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM

*Ivan Schréter<sup>1</sup>, Marian Oltman<sup>2</sup>, Pavol Kristian<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Klinika infektológie a cestovnej medicíny Univerzitnej nemocnice L. Pasteura a LF UPJŠ Košice, Slovensko.<sup>2</sup>Gastroenterologicko-Hepatologické centrum THALION, Bratislava, Slovensko.**Súhrn**

V súčasnosti predstavuje hepatocelulárny karcinóm (HCC) v celosvetovom meradle piatu najčastejšie sa vyskytujúcu malignitu. V jeho etiológii zohrávajú významnú úlohu infekcie vírusom hepatitídy B a C s rozdielnym zastúpením a incidenciou v odlišných geografických lokalitách. V posledných desaťročiach stúpa v rozvinutých krajinách incidencia HCC predovšetkým u osôb infikovaných vírusom hepatitídy C. V prevencii vzniku HCC má veľký význam hlavne včasná diagnostika a liečba chronických hepatitíd. Aj u úspešne liečených pacientov však pretrváva riziko vzniku tejto komplikácie, preto skríningu HCC je potrebné venovať osobitnú pozornosť aj v tejto skupine osôb.

**Kľúčové slová**

Hepatocelulárny karcinóm - epidemiológia - rizikové faktory - prevencia

## CHRONIC HEPATITIS AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA

*Ivan Schréter<sup>1</sup>, Marian Oltman<sup>2</sup>, Pavol Kristian<sup>1</sup>*<sup>1</sup>Department of Infectology and Travel Medicine L. Pasteur's University Hospital and P. J. Šafárik University in Košice, Faculty of Medicine, Slovakia.<sup>2</sup>Center of Gastroenterology and Hepatology THALION, Bratislava, Slovakia.**Abstract**

Currently, hepatocellular carcinoma (HCC) is the worldwide the fifth most common malignancy. An important role in its etiology have hepatitis B and C with different representation and incidence in different geographic locations. In recent decades the incidence of HCC rises in developed countries, particularly among persons infected with hepatitis C. Great importance in the prevention of HCC has particularly an early diagnostics and treatment of chronic hepatitis. Even in successfully treated patients, there remains a risk of this complication, so screening for HCC should be given special attention in this group of people.

**Key words**

Hepatocellular carcinoma - epidemiology - risk factors - prevention

**Úvod**

Hepatocelulárny karcinóm (HCC) predstavuje v súčasnosti v celosvetovom meradle piatu najčastejšie sa vyskytujúcu malignitu<sup>1</sup>. Odhaduje sa, že ročne zodpovedá asi za 500 000 úmrtí. Aj keď k HCC môžu viesť viaceré chorobné stavy, napr. alkoholická cirhóza, nesporne významné miesto v etiológii majú chronické infekcie vírusmi hepatitíd. Na túto súvislosť poukazuje mnoho poznatkov. Výskyt HCC bol pozorovaný oveľa častejšie v rozvojových krajinách subsaharskej Afriky, juhovýchodnej Ázie, ale aj v okolí Stredozemného mora. Sú to oblasti, v ktorých je vy-

soký výskyt infekcie vírusom hepatitídy B. V posledných desaťročiach sa zaznamenal stúpajúci výskyt HCC aj v rozvinutých krajinách Európy a severnej Ameriky. Výskyt v týchto oblastiach súvisí s narastajúcou prevalenciou infekcií spôsobených vírusom hepatitídy C.

**Vírusová hepatitída B a HCC**

Súvislosť medzi geografickým výskytom hepatitídy B a výskytom HCC je dávno známa. Predpoklad kauzálneho vzťahu medzi infekciou vírusom hepatitídy B a HCC potvrdili aj prospektívne štúdie. Preukázalo sa, že HBsAg pozitívne osoby majú oveľa vyššie riziko vzniku HCC ako osoby HBsAg negatívne (2). Pre význam infekcie vírusom hepatitídy B v etiológii HCC poukazuje aj skutočnosť, že aktívna infekcia vírusom hepatitídy B bola prítomná signifikantne častejšie u pa-

1 Pre porovnanie: Z hľadiska incidence bol HCC v r. 2002 celosvetovo 5. najčastejší zhubný nádor u mužov a 7. najčastejší zhubný nádor u žien (PARKIN DM, et al. Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108) (pozn. zostavovateľa).

cientov s HCC ako v kontrolných súboroch, a to aj v oblastiach, kde je výskyt HCC nízky (32).

Príčinný vzťah medzi infekciou vírusom hepatitídy B a vznikom HCC je zjavný a všeobecne akceptovaný, no patomechanizmus, akým táto infekcia vedie ku vzniku karcinómu, nateraz nie je dostatočne objasnený. Väčšina karcinómov vzniká u osôb s pokročilými zmenami v parenchýme pečene. Pre priamy karcinogénny efekt vírusu však svedčí výskyt HCC aj u osôb bez cirhózy či pokročilej fibrózy (7). V nádorových bunkách sa často nachádza integrovaná vírusová DNA, ale v rôznych nádoroch býva integrovaná na odlišných miestach bunkovej DNA. Predpokladá sa preto, že vznik HCC nemusí súvisieť len so špecifickými onkogénnymi mechanizmami vírusu, ale že v patogenéze môže zohrávať významný vplyv aj dlhodobé poškodzovanie parenchýmu pečene vplyvom chronického zápalu. Podľa epidemiologických pozorovaní obdobie od infekcie vírusom hepatitídy B do vzniku hepatocelulárneho karcinómu trvá priemerne 35 rokov. Svedčia pre to údaje z oblastí s vysokým výskytom hepatitídy B, kde sa väčšina obyvateľstva infikuje v novorodeneckom veku a najčastejší výskyt HCC je v 4. desaťročí života. V detskom veku sa vyskytuje aj v týchto oblastiach HCC len veľmi zriedkavo (27). Známe sú rozdiely vo výskyte v závislosti od pohlavia - výskyt je 3- až 4-krát častejší u mužov (2).

Doterajšie pozorovania viedli k odhaleniu viacerých rizikových faktorov, ktoré súvisia so vznikom HCC. Môžu to byť niektoré faktory na strane hostiteľského organizmu ako aj na strane vyvolávateľa. Za najdôležitejší rizikový faktor zo strany infikovanej osoby sa považuje prítomnosť cirhózy. V niektorých štúdiách pacienti, u ktorých sa objavil HCC, mali v 75 až 95% cirhózu (30). Pri prospektívnej štúdii u pacientov s kompenzovanou cirhózou došlo v priebehu priemerne 6 ročného sledovania v 9% ku vzniku HCC. Pravdepodobnosť zistenia HCC po 5 ročnom sledovaní bola 6%, čo znamenalo 1,2% ročnú incidenciu (11). Na rozdiel od toho pri podobnej štúdii v juhovýchodnej Ázii počas 5 ročného sledovania pacientov s cirhózou pri infekcii vírusom hepatitídy B vznikol HCC až u 20% pacientov (22).

Novšie údaje poukazujú na to, že aj pacienti s diabetom a obezitou sú pri chronickej infekcii vírusom hepatitídy B vo zvýšenom riziku vzniku HCC (16,34). U týchto osôb bol vo všetkých vekových skupinách pozorovaný častejší vznik cirhózy. Okrem týchto faktorov súvisí s výskytom HCC aj fajčenie a niektoré okolnosti, ktoré

nie je možné ovplyvniť, ako je vyšší vek, mužské pohlavie, ale aj niektoré genetické faktory a stav imunity organizmu (12,35).

Spomedzi vírusových faktorov sa pri dlhodobých sledovaniach ukázalo, že sérová hladina HBV DNA významne koreluje s budúcim vznikom HCC (14,15). Preto možno predpokladať, že účinné potlačenie replikácie vírusu hepatitídy B môže viesť k zníženiu incidencie HCC. Ďalším faktorom, ktorý je spojený s horšou prognózou a môže byť ovplyvnený liečbou, je HBeAg pozitivita. Hoci vírusová nálož a HBeAg pozitivita sú preukázanými nezávislými faktormi spojenými so vznikom HCC, nie je celkom jasné, či liečba, pri ktorej sa dosiahne HBeAg sérokonverzia a zníženie hladiny HBV DNA, prispieva bezprostredne ku zlepšeniu prognózy hepatitídy B.

Len niekoľko randomizovaných kontrolovaných štúdií a klinických pozorovaní poukazuje na význam antivírusovej liečby pri redukcii rizika vzniku HCC. Najrozsiahljšia z nich sledovala 651 ázijských pacientov s hepatitídou B spojenou s pokročilou fibrózou alebo cirhózou, ktorí boli randomizovaní podľa toho, či užívali lamivudín, alebo placebo. Po 3-ročnom sledovaní u tých, ktorí dostávali placebo, došlo v 17,7% k zhoršeniu (hodnotenie zahŕňalo viacero bodov, medzi iným aj vznik HCC) na rozdiel od 7,8% liečených lamivudínom. Rozdiel vo vzniku HCC bol len hranične štatisticky významný. Pri metaanalýze 12 štúdií porovnávajúcich liečbu interferónom a 5 štúdií porovnávajúcich liečbu lamivudínom (v oboch prípadoch k placebo alebo osobám bez liečby) bolo zistené signifikantne znížené riziko vzniku HCC u liečených pacientov (31). Aj ďalšie metaanalýzy podobných štúdií poukázali na zníženie rizika vzniku HCC u liečených pacientov, hoci ani v jednej zo štúdií nebol vznik HCC primárnym cieľom (35). Štúdie s takýmto cieľom by boli najmä z časového hľadiska mimoriadne náročné. Na efekt liečby nepriamo poukazujú aj údaje o zmene v prirodzenom priebehu chronických infekcií vírusom hepatitídy B od obdobia, keď sa stala dostupnou účinná antivírusová liečba chronickej hepatitídy B. Incidencia HCC v USA v rokoch 1985 až 2006 stúpala, pacienti s chronickou hepatitídou B sa však na tom podieľali v menšej miere (19). Aj keď efekt antivírusovej liečby bol potvrdený, otázkou, na ktorú bude potrebné nájsť odpoveď, ostáva bezpečnosť dlhodobého používania antivirových liečiv pri hepatitíde B.



### Vírusová hepatitída D a HCC

K infekcii vírusom hepatitídy D môže dôjsť súčasne s infekciou vírusom hepatitídy B alebo formou superinfekcie osoby chronicky infikovanej vírusom hepatitídy B, nakoľko vírus hepatitídy D je schopný replikácie len v prítomnosti infekcie vírusom hepatitídy B. Hoci klinické prejavy v oboch prípadoch bývajú závažné, klinické štúdie nenasvedčujú tomu, že infekcia vírusom hepatitídy D by mohla mať úlohu v patogenéze HCC. Sú dokonca údaje o tom, že infekcia vírusom hepatitídy D vedie k zníženiu incidencie HCC potlačením replikácie vírusu hepatitídy B (29). Iní autori však predpokladajú, že infekcia vírusom hepatitídy D nepriamo zvyšuje riziko vzniku HCC vzhľadom k tomu, že vedie k zvýšenému riziku vzniku cirhózy (18).

### Vírusová hepatitída C a HCC

Infekcia vírusom hepatitídy C sa dnes považuje za najväčší rizikový faktor pre vznik HCC v celosvetovom meradle. Existujú však výrazné geografické odlišnosti medzi jednotlivými oblasťami sveta súvisiace s epidemiológiou tejto infekcie, ale aj s okolnosťami, ktoré nie sú celkom objasnené. V Ázii je ročná incidencia HCC u osôb s cirhózou medzi 4 až 10%. V Japonsku bola popísaná 7,1% ročná incidencia, na rozdiel od štúdií v Európe a v severnej Amerike s 3,7% incidenciou (10). Príčina geografických odlišností nie je známa. Jedna z teórií je, že príčinou môže byť vyšší podiel okultnej hepatitídy B v Ázii a rozdiely v konzumácii alkoholu (1).

Incidencia HCC spojená s infekciou vírusom hepatitídy C v posledných desaťročiach v rozvinutých krajinách výrazne stúpla. Napríklad v USA sa incidencia HCC za posledných 20 rokov zdvojnásobila (1), pričom viac ako 50% týchto prípadov súvisí v hepatitídou C. Tento vzostup nadväzuje na stúpanie počtu cirhóz spôsobených infekciou vírusom hepatitídy C. V USA stúpol podiel HCC spojených s infekciou vírusom hepatitídy C z 11% v roku 1993 na 21% v roku 1999 (13). Narastajúca incidencia infekcií vírusom hepatitídy C v rozvinutých krajinách v posledných desaťročiach, hlavne vďaka šíreniu v rizikových skupinách spolu s pokrokmi v liečbe komplikácií cirhózy, ako aj stúpajúca prevalencia obezity a diabetu vedú k predpokladu, že počet HCC spojených s hepatitídou C bude v najbližších desaťročiach aj naďalej stúpať (9).

Patogenéza vzniku HCC súvisiacich s hepatitídou C ostáva stále nejasná. Vznik HCC súvisí často s prítomnosťou cirhózy, ktorá sa považuje za najvýznamnejší rizikový faktor zo strany hostiteľského organizmu. Prítomnosť cirhózy zvyšuje

je toto riziko pri hepatitíde C až 17-násobne (8). Riziko stúpa so závažnosťou fibrózy, nepriamo súvisí s dobou, kedy došlo k nákaze a priamo s trvaním infekcie (21).

Súčasná cirhóza je prítomná u 60-90% anti-HCV pozitívnych pacientov s HCC. Pravdepodobnosť, že vznikne HCC u osôb infikovaných vírusom hepatitídy C (priemerne do 30 rokov), sa udáva v rozmedzí od 1 do 3% (pri hepatitíde B je to len 0,1-2%). V štádiu cirhózy stúpa riziko vzniku HCC na 1-4% ročne (6).

Napriek tomu, že cirhóza spôsobená hepatitídou C je veľmi často prítomná pri vzniku HCC, môže táto malignita vzniknúť aj u pacientov bez cirhózy. Stáva sa to však pomerne zriedka (20). V prospektívnej multicentrickej štúdii u pacientov s hepatitídou C spojenou s patologickými hodnotami ALT, ktorí nemali cirhózu, bola pozorovaná 0,4% ročná incidencia HCC na rozdiel od skupiny pacientov s cirhózou, kde bola 2,5% ročná incidencia HCC (5). Scherzer a spol. opísali 5 pacientov bez cirhózy, u ktorých vznikol HCC po dosiahnutí trvalej virologickej odpovede pri liečbe hepatitídy C (28). Z tohto dôvodu je potrebné dôsledne sledovať v rámci skríningu HCC aj pacientov bez cirhózy.

Okrem cirhózy a pokročilej fibrózy (3. a 4. štádium) patrí medzi rizikové faktory vzniku HCC aj chronický alkoholizmus, diabetes mellitus, obezita, mužské pohlavie, vek pacientov ale aj genotyp 1b vírusu hepatitídy C a koinfekcia vírusom hepatitídy B alebo HIV.

Postihnutie mužov vznikom HCC býva 2- až 3-krát častejšie ako žien. Výskyt bol predtým typický pre vyššie vekové skupiny, v súčasnosti je však posun k relatívne mladším pacientom vo veku 40 až 60 rokov. Prvotné štúdie poukazovali na to, že pri genotype 1b je riziko vzniku HCC 2- až 6-násobne vyššie. Podľa Fattovicha a spol. väčšina dlhodobých štúdií nenašla vzťah medzi vznikom HCC a genotypom vírusu (10). V nedávno publikovanej štúdii bolo opäť pozorované 3-násobne vyššie riziko pri genotype 1b oproti genotypu 2 (4). Počet pacientov v tejto štúdii bol však pomerne malý, preto ostáva otázka vplyvu genotypu pri vzniku HCC neuzavretá.

Niekoľko štúdií hlavne z Japonska poukázalo na význam antivírusovej liečby hepatitídy C v prevencii vzniku HCC u pacientov bez cirhózy. Napr. v prospektívnej štúdii zahŕňajúcej 2 890 pacientov bola zistená 1,1% incidencia pri priemernom sledovaní 4,3 roka oproti incidencii 3,1% u tých, ktorí liečení neboli. Najväčší benefit bol u osôb s fibrózou 2. alebo 3. stupňa, u ktorých došlo k trvalej virologickej odpovedi (33). Podobné zistenia u pacientov bez cirhózy priniesli aj ďalšie dve rozsiahle štúdie (17,26).

Viaceré štúdie z Japonska poukazujú aj na význam liečby hepatitídy C u cirhotikov pre zníženie rizika vzniku HCC. Prvé zistenia o efekte liečby na zníženie rizika vzniku HCC u tejto skupiny osôb priniesla randomizovaná štúdia, pri ktorej bol zistený vznik HCC približne 3-krát častejšie u neliečených oproti liečeným pacientom (24,25). Rovnaké zistenia o znížení rizika vzniku HCC antivírusovou liečbou u cirhotikov s hepatítidou C priniesli aj štúdie vykonané v západných krajinách (3). Najvýraznejšia redukcia rizika vzniku HCC sa dosahuje u pacientov, u ktorých dôjde k trvalej virologickej odpovedi. Viaceré štúdie však poukazujú na to, že trvalá virologická odpoveď znižuje riziko vzniku HCC, ale ho neeliminuje (10,28). Preto aj títo pacienti by mali byť dispenzarizovaní s cieľom prípadného včasného odhalenia vzniku HCC.

Štúdie zamerané na skúmanie významu protrahovanej liečby na redukciiu rizika vzniku HCC u pacientov s aktívnym ochorením spôsobeným infekciou vírusom hepatitídy C nepotvrdili žiadny prínos takéhoto postupu. Neboli zistené žiadne rozdiely v incidencii vzniku HCC medzi liečenými a neliečenými pacientmi (23). Preto sa tento postup neodporúča.

### Prevenencia vzniku HCC

Pre prevenciu vzniku HCC má veľký význam predovšetkým včasná diagnostika a liečba chronických ochorení pečene. Skriningové vyšetrenie HBsAg resp. anti-HCV môže odhaliť asymptomaticky prebiehajúcu infekciu vírusom hepatitídy B alebo C. U osôb s chronickou vírusovou hepatítidou sledovanie alfa-fetoproteínu doplnené o

USG (raz za 4-6 mesiacov) je vhodnou skriningovou metódou na odhalenie HCC v štádiu, keď je ešte možné radikálne riešenie. Rizikovou skupinu osôb, u ktorých by sa tento postup mal predovšetkým uplatňovať, predstavujú muži vo veku nad 40 rokov.

V súčasnosti existujú účinné možnosti liečby chronickej vírusovej hepatitídy B aj C, ktorými je možné predísť progresii týchto infekcií. Úspešná liečba chronických hepatitíd predstavuje dnes najúčinnnejšiu prevenciu vzniku hepatocelulárneho karcinómu u osôb s chronickými hepatitídami.

Prevenciou vzniku HCC je samozrejme aj samotná primárna prevencia vzniku vírusových hepatitíd. Okrem opatrení na zabránenie prenosu nákazy pri infekcii vírusom hepatitídy B je možné infekciu úspešnejšie predchádzať aktívnou imunizáciou rekombinantnými vakcínami. Pri hepatitíde C nateraz možnosť aktívnej imunizácie nie je, príprava vakcín je len v štádiu vývoja.

### Záver

Hepatocelulárny karcinóm, v etiológii ktorého zohrávajú významnú úlohu infekcie vírusom hepatitídy B a C, patrí naďalej medzi závažné ochorenia so zlou prognózou a stúpajúcou incidenciou. V rozvinutých krajinách vzrastá hlavne počet HCC súvisiacich s infekciou vírusom hepatitídy C. Okrem prevencie vzniku nových infekcií je úspešná liečba chronických hepatitíd B a C najvýznamnejším faktorom v znižovaní morbidita a mortality na toto zhubné ochorenie.

## Literatúra

1. Ahn J, Flamm SL. Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma: New Developments in Natural History and Treatment. *Current Hepatitis Reports* 2009;8:59-65.
2. Beasley, RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1988;61:1942-56.
3. Braks R, Ganne-Carrie N, Fontaine H, et al. Effect of sustained virological response on long-term clinical outcome in 113 patients with compensated hepatitis C-related cirrhosis treated by interferon alpha and ribavirin. *World J Gastroenterol* 2007;13:5648-5653.
4. Bruno S, Crosignani A, Maisonneuve P, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a major risk factor associated with hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a seventeen-year prospective cohort study. *Hepatology* 2007;46:1350-1356.
5. Colombo, M. Natural History and Pathogenesis of Hepatitis C virus Related Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 1999;31(supl.1):25-30.
6. Di Bisceglie AM. Hepatitis C. *Lancet* 1998;351(9099):351-355.
7. Di Bisceglie AM. Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009;49:S56-S60.
8. Donato F, Boffeta P, Puoti M. A meta-analysis of epidemiological studies on the combined effect of hepatitis B and C virus infections causing hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* 1998;75:347-354.
9. El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in USA. *Hepatol Res* 2007;37:S88-S94.
10. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato E. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.

11. Fattovich, G, Giustina, G, Schalm, SW et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1995;31:468-75.
12. Hassan MM, Spitz MR, Thomas RS, et al. The association of family history of liver cancer with hepatocellular carcinoma: A case-control study in the United States. *J Hepatol* 2009;50:334-341.
13. Hassan MM, Frome A, Patt YZ, El-Serag HB. Rising prevalence of hepatitis C virus infection among patients recently diagnosed with hepatocellular carcinoma in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:266-269.
14. Chan HL, Tse CH, Mo F, et al. High viral load and hepatitis B virus subgenotype ce are associated with increased risk of hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:177-82.
15. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006;295:65-73.
16. Chen CL, Yang HI, Yang WS, et al. Metabolic factors and risk of hepatocellular carcinoma by chronic hepatitis B/C infection: a follow-up study in Taiwan. *Gastroenterology* 2008;135:111-121.
17. Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: a long-term observation study of 1643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999;29:1124-1130.
18. Kew MC. Hepatitis C Virus and Hepatocellular Carcinoma in Developing and Developed Countries. *Viral Hepatitis Reviews* 1998;4(4):259-269.
19. Kim WR, Terrault NA, Pedersen RA, et al. Trends in waiting list registration for liver transplantation for viral hepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2009;137:1680-1686.
20. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C Virus Infection. *N Engl J Med* 2001;345(1):41-52.
21. Liang TJ, Heller T. Pathogenesis of hepatitis C-associated hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: S62-S71.
22. Liaw YF, Lin DY, Chen TJ et al. Natural course after the development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Liver* 1989;9:235-41.
23. Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009;136(1):138-48.
24. Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C and cirrhosis. *Lancet* 2001;357:196-197.
25. Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995;346:1051-1055.
26. Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol* 1999;30:653-659.
27. Robinson WS. Hepatitis B and Hepatitis D virus. In: Mandell LG, Bennet JE, Dolin R, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone 2000:1652-1685.
28. Scherzer TM, Reddy KR, Wrba F, et al. Hepatocellular carcinoma in long-term sustained virological responders following antiviral combination therapy for chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2008;15:659-665.
29. Sherlock S, Dooley J. *Diseases of the Liver and Biliary System*. 11th edition. Oxford: Blackwell Science Publications 2002:706.
30. Simonetti RG, Camma C, Fiorello F et al. Hepatocellular carcinoma: a worldwide problem and the major risk factor. *Dig Dis Sci* 1991;36:962-72.
31. Sung JJ, Tsoi KK, Wong VW, et al. Meta-analysis: treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:1067-1077.
32. Szmuness W. Hepatocellular Carcinoma and Hepatitis B virus: Evidence for a Casual association. *Prog Med Virol* 1978;24-40.
33. Yoshida H, Tateishi R, Arakawa Y, et al. Benefit of interferon therapy in hepatocellular carcinoma prevention for individual patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2004;53:425-430.
34. Yu MW, Shih WL, Lin CL, et al. Body-mass index and progression of hepatitis B: a population-based cohort study in men. *J Clin Oncol* 2008; 26:5576-5582.
35. Wong VW-S, Sung JJ-Y. Impact of Antiviral Therapy on Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Curr Hepatitis Rep* 2010;9:47-52.



## REGISTER CIRHÓZY PEČENE V SLOVENSKEJ REPUBLIKE

**Peter Jarčuška<sup>1</sup>, Štefan Hrušovský<sup>2</sup>, Lubomír Skladaný<sup>3</sup>, Roman Gáborík<sup>4</sup>**<sup>1</sup>1.interná klinika, UNLP a LF UPJŠ Košice<sup>2</sup>1.interná klinika SZU a UNsP L. Dérera, Bratislava<sup>3</sup>2.interná klinika SZU a FN FDR, Banská Bystrica<sup>4</sup>Bayer HealthCare, Bratislava**Súhrn**

Register cirhózy pečene v Slovenskej republike bol vytvorený za účelom zlepšenia diagnózy včasných štádií hepatocelulárneho karcinómu (HCC). Na jeho tvorbe sa podieľa 25 centier, vstup do registra je možný na stránke [www.cirrhosis.sk](http://www.cirrhosis.sk) po zadaní mena a hesla. Skrining HCC sa robí na báze ultrazvuku brucha a vyšetrenia alfa-fetoproteínu; údaje sa do registra dopĺňajú každých 6 mesiacov.

**Kľúčové slová**

Register cirhózy – hepatocelulárny karcinóm – ultrazvuk brucha – alfa-fetoproteín

## REGISTER OF LIVER CIRRHOSIS IN SLOVAK REPUBLIC

**Peter Jarčuška<sup>1</sup>, Štefan Hrušovský<sup>2</sup>, Lubomír Skladaný<sup>3</sup>, Roman Gáborík<sup>4</sup>**<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Dept of Internal Medicine, University Hospital, Košice,<sup>2</sup>1<sup>st</sup> Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University and University Derer's Hospital, Bratislava<sup>3</sup>2<sup>nd</sup> Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University and Faculty Hospital FDR, Banská Bystrica<sup>4</sup>Bayer HealthCare, Bratislava**Abstract**

Register of Liver Cirrhosis in Slovak Republic has been created to improve diagnosis of hepatocellular cancer (HCC) in early stages. 25 centres participate to create this register, access to the register is possible on [www.cirrhosis.sk](http://www.cirrhosis.sk) after ID and password typing. Screening of HCC is made at the base of abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein examination, data in register are updated every 6 months.

**Key words**

Register of cirrhosis – hepatocellular carcinoma – abdominal ultrasound – alpha-fetoprotein

**Úvod**

Hepatocelulárny karcinóm je 6. najčastejším nádorom na svete, ročná incidencia tohto nádoru v roku 2002 bola 626 000 nových prípadov (11). Incidencia HCC v Európe a USA sa v poslednom období zvyšuje a je najčastejšou príčinou úmrtia medzi pacientmi s cirhózou pečene. Hepatitída B je hlavným rizikovým faktorom pre vznik HCC v Ázii a v Afrike, hepatitída C v západoeurópskych krajinách a v Japonsku. 80% všetkých HCC sa vyskytuje v teréne cirhózy pečene (8).

HBsAg pozitívni pacienti majú vyššie riziko vzniku HCC v porovnaní s pacientmi, ktorí sú HBsAg negatívni. HBsAg pozitívni HBeAg pozitívni pacienti majú v priebehu 10 ročného sledovania 60,2 násobne vyššie riziko, HBsAg pozitívni HBeAg negatívni pacienti 9,6 násobné riziko (15). Aj hladina HBV DNA má vplyv na vznik HCC. V priebehu 11,4 ročného sledovania vznikol u

pacientov s hladinou HBV DNA menej ako 300 kópií/ml HCC v 1,3%, pri hladine 1 000 000 kópií a viac u 14,9% pacientov (6). Aj nosiči vírusu hepatitídy B majú niekoľkonásobne vyššie riziko vzniku HCC (7). Ročná incidencia HCC u pacientov s chronickou hepatitídou B v štádiu cirhózy pečene je 2-6% (1).

Pri hepatitíde C sa HCC vyskytuje iba pri pokročilej fibróze pečene alebo cirhóze pečene. Vo svete je približne 170 miliónov ľudí infikovaných vírusom hepatitídy C, z nich 20-30% progreduje do cirhózy pečene. Ročná incidencia HCC u cirhotikov je 3-5%, HCC vznikne v priebehu života u približne tretiny pacientov s chronickou hepatitídou C v štádiu cirhózy pečene (9).

Pacienti s chronickou hepatitídou majú ročnú incidencia HCC približne 1%, pacienti s kompenzovanou cirhózou pečene cca 3-4%. Vysoká hladina alfa-fetoproteínu u pacientov s chronickou hepati-

tídou je asociovaná so zvýšenou incidenciou HCC (3,13). Veľmi vysoké riziko vzniku HCC majú pacienti s hemochromatózou v štádiu cirhózy pečene; v priebehu dlhodobého sledovania sa HCC vyskytol u 29% pacientov s hemochromatózou v štádiu cirhózy pečene, u pacientov s hemochromatózou bez cirhózy nebol HCC diagnostikovaný (4).

Pre skríning HCC je najvhodnejšou metódou ultrazvukové vyšetrenie brucha; toto by malo byť vykonané u pacientov, ktorí majú riziko vzniku HCC každých 6-12 mesiacov (2). Výťažnosť ultrazvukového vyšetrenia možno zvýšiť podaním mikrobublinového kontrastu. Pri diagnostike HCC má svoje miesto aj komputrová tomografia (CT) a nukleárna magnetická rezonancia (MRI), pričom podanie kontrastu môže zvýšiť výťažnosť oboch metód. Optimálnou kontrastnou látkou, podávanou vnútrožilovo pri MRI je kyselina gadoxetiková (10). V predchádzajúcom texte bolo spomenuté, že výskyt HCC je častejší u pacientov s vyššou hladinou alfa-fetoproteínu, preto aj toto vyšetrenie môže byť použité v skríningu HCC, pričom klinický význam má hlavne dynamika tohto parametra. Diagnózu HCC definitívne potvrdí histologické vyšetrenie. Pre diagnostiku HCC je potrebný nález hypervaskularizovaných lézií väčších ako 2 cm dvoma rôznymi metódami alebo nález hypervaskularizovanej lézie väčšej ako 2 cm jednou metódou a hladina alfa-fetoproteínu vyššia ako 400 ng/ml. Pre lézie menšie ako 2 cm, ktoré sú suspektné ako HCC, je vhodná biopsia pečene (1).

Zásadný význam skríningu HCC tkvie v tom, že ak zachytíme HCC v štádiu 0 alebo A podľa BCLC kritérií, je možná kuratívna liečba (resekcia, transplantácia pečene, perkutánna etanolová injekcia alebo rádiofrekvenčná ablácia), ktorá môže viesť k vyliečeniu HCC. V štádiu B-C je možná iba nekuratívna liečba (chemoembolizácia alebo sorafenib), v štádiu D je možná iba symptomatická liečba (5). Podiel pacientov, u ktorých sa HCC diagnostikuje vo včasnom štádiu, odráža kvalitu zdravotníckej starostlivosti (12).

### Register cirhózy v Slovenskej republike.

V roku 2009 bol spustený Register cirhózy Slovenskej republiky. Register je v elektronickej forme, prístup je cez internetovú stránku [www.cirrhosis.sk](http://www.cirrhosis.sk) (14). Práva na spracovanie údajov z registra má Slovenská hepatologická spoločnosť Slovenskej lekárskej spoločnosti. Správu internetovej stránky finančne zabezpečuje firma Bayer HealthCare. Na tvorbe registra participuje 25 pracovišť, ich zoznam je uvedený v tabuľke 1.

**Tab. 1: Zoznam pracovišť, ktoré sa zúčastňujú na tvorbe Registra cirhózy Slovenskej republiky**

|                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • Hepatologická ambulancia, Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, SZU, Limbová 12 - 14, Bratislava                                                 |
| • Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika SZU a UN L. Déreza, Limbová 5, Bratislava                                                                  |
| • Hepatologická ambulancia, 3. interná klinika, LF UK a UN L. Déreza, Limbová 5, Bratislava                                                               |
| • Hepatologická ambulancia, Gastroenterologická klinika UN a SZU, Antolská 11, Bratislava - Petržalka                                                     |
| • Thalion, Gastroenterohepatologické centrum, Mýtna 5, Bratislava                                                                                         |
| • Hepatologická ambulancia, Interné oddelenie FN, Legionárska 28, Trenčín                                                                                 |
| • Hepatologická ambulancia, Klinika vnútorného lekárstva II, FNŠP, Slovenská 11, Nové Zámky                                                               |
| • Hepatologická ambulancia, KM Management spol s.r.o., Radová 44, Nitra                                                                                   |
| • Hepatologická ambulancia, Interná klinika FN, Žarnova 11, Trnava                                                                                        |
| • Hepatologická ambulancia, Interná klinika FN FDR, Nám. L. Svobodu 1, Banská Bystrica                                                                    |
| • Gastroenterologická a hepatologická ambulancia, Oddelenie vnútorného lekárstva, Všeobecná nemocnica s poliklinikou Lučenec, n.o., Námestie republiky 15 |
| • Hepatologická ambulancia, 1. interná klinika, UNLP a LF UPJŠ Košice, pracovisko Trieda SNP 1, Košice                                                    |
| • Gastroenterologická ambulancia, Klinika vnútorného lekárstva II, FNŠP J. A. Reimanna, Hollého 14, Prešov                                                |
| • Gastroenterologická a hepatologická ambulancia, Nemocnica Poprad, a.s., Banícka 803/28, Poprad                                                          |
| • Interná klinika gastroenterologická, MFN a JLF UK, Kollárova 2, Martin                                                                                  |
| • Gastroenterologické a hepatologické oddelenie, V. interná klinika LF UK a UN Bratislava - Ružinov, Ružinovská 6, Bratislava                             |
| • Gastroenterologické centrum, FNŠP, ul. V. Spanyola 43, Žilina                                                                                           |
| • Klinika infektológie a geografickej medicíny, UN L. Déreza LF UK Limbová 5, Bratislava                                                                  |
| • Infekčná klinika MFN a JLF UK, Kollárova 2, Martin                                                                                                      |
| • Infekčné oddelenie, FNŠP F.D. Roosevelta, Nám. arm. gen. L. Svobodu 1, Banská Bystrica                                                                  |
| • Klinika pre infekčné choroby, UN L. Pasteura, Rastislavova 43, Košice                                                                                   |
| • Detské infekčné oddelenie, DFN, Tr. SNP 1, Košice                                                                                                       |
| • Infekčná klinika, FN Trnava, A. Žarnova 11, Trnava                                                                                                      |
| • Infekčné oddelenie, Nemocnica Poprad, a.s., Banícka 803/28, Poprad                                                                                      |
| • Infekčná klinika, FN Nitra, Špitálska 6, Nitra                                                                                                          |
| • Infekčné oddelenie, Všeobecná nemocnica s poliklinikou Lučenec n.o., Nám. Republiky 14, Lučenec                                                         |

Lekári z uvedených pracovísk sa dostanú do databázy registra po zadaní prístupového kódu a hesla; tieto údaje im prideli administrátor. Do registra sa zadávajú pacienti s dokázanou cirhózou pečene, ale aj pacienti HBsAg pozitívni bez ohľadu na štádium choroby.

Cieľom registra je:

- monitorovať pacientov s cirhózou
- zvýšiť zachytnosť hepatocelulárneho karcinómu vo včasných štádiách
- zistiť význam klinického monitorovania alfa-fetoproteínu a ultrazvuku brucha pre diagnostiku hepatocelulárneho karcinómu
- zistiť, ako ovplyvnia jednotlivé liečebné schémy prognózu pacientov s hepatocelulárnym karcinómom.

Pri prvej návšteve v ambulancii sa zadávajú identifikačné údaje pacienta, dátum zaradenia do sledovania, rok narodenia, pohlavie a hmotnosť. Lekár uvedie, či diagnóza cirhózy pečene bola zistená na základe klinického vyšetrenia, laboratórneho nálezu alebo po histologickom vyšetrení vzorky pečene a zaznamená dátum posledného vyšetrenia ultrazvuku brucha a dátum posledného vyšetrenia alfa-fetoproteínu. Vyšetrujúci uvedie aj príčinu cirhózy pečene. Okrem pacientov s cirhózou pečene sa do registra zadávajú aj HBsAg pozitívni pacienti bez ohľadu na štádium choroby. Elektronická podoba zadávaných údajov pri prvom vyšetrení je na obrázku 1.

|                                           |                                                               |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| <b>Pridané</b>                            |                                                               |
| <b>Pacientove Id (celý register):</b>     |                                                               |
| <b>Pacientove Id (podľa používateľa):</b> |                                                               |
| <b>Iniciály pacienta: *</b>               | <input type="text"/>                                          |
| <b>Dátum zaradenia:</b>                   | <input type="text"/>                                          |
| <b>Rok narodenia: *</b>                   | <input type="text"/>                                          |
| <b>Pohlavie: *</b>                        | <input type="checkbox"/> Muž<br><input type="checkbox"/> Žena |
| <b>Hmotnosť [v kg]: *</b>                 | <input type="text"/>                                          |
| <hr/>                                     |                                                               |
| Diagnóza cirhózy v roku:                  |                                                               |
| <b>klinicky</b>                           | <input type="text"/>                                          |
| <b>laboratórne</b>                        | <input type="text"/>                                          |
| <b>histologicky</b>                       | <input type="text"/>                                          |
| <b>Dátum posl. vyšetrenia USG: *</b>      | <input type="text"/>                                          |
| <b>Dátum posl. vyšetrenia AFP: *</b>      | <input type="text"/>                                          |
| <hr/>                                     |                                                               |
| Etiológia cirhózy (uvedte dátum):         |                                                               |
| <b>HBsAg pozitivita bez cirhózy</b>       | <input type="text"/>                                          |
| <b>HBV</b>                                | <input type="text"/>                                          |
| <b>HCV</b>                                | <input type="text"/>                                          |
| <b>Autoimunitná hepatitída</b>            | <input type="text"/>                                          |
| <b>Hemochromatóza</b>                     | <input type="text"/>                                          |
| <b>Wilsonova choroba</b>                  | <input type="text"/>                                          |
| <b>Alkohol</b>                            | <input type="text"/>                                          |
| <b>Iné - poznámka</b>                     |                                                               |

Obr. 1: Údaje, ktoré sa zadávajú do Registra cirhózy v Slovenskej republike pri vstupnom vyšetrení



Pri opakovanom vyšetrení sa zaznamená dátum kontroly a hmotnosť pacienta, hodnota alfa-fétoproteínu, výsledok ultrazvuku brucha. Pri podozrení na HCC sa zaznamená aj nález CT a MRI brucha. Lekár zapíše aj výsledok sérológie hepatitídy B (HBeAg/anti HBe), prítomnosť replikácie vírusu hepatitídy C a zaznamená antivírusovú liečbu. Zaznamená aj komplikácie cirhózy pečene ako krvácanie pri portálnej hypertenzii a ascites. Ak sa vykonala biopsia ložiska pečene, lekár doplní do tabuľky dátum jej vykonania a histologický nález. V prípade, že pacient s HCC je liečený, vyšetrujúci lekár doplní terapeutickú modalitu a jej výsledok. Ak by došlo k úmrtiu pacienta, táto skutočnosť sa zaznamená do registra. Elektronická podoba zadávaných údajov pri opakovanom vyšetrení je na obrázku 2.

Opakované vyšetrenia pacienta sa uskutočnia po 6 mesiacoch. Krátko pred týmto termínom je vyšetrujúci lekár na termín vyšetrenia upozornený e-mailovou správou.

### Záver

Pri dobrej kooperácii lekárov z vyššie uvedených centier je možné zaradiť v priebehu niekoľkých rokov niekoľko tisíc pacientov. Potom budeme vedieť vypočítať ročnú incidenciu HCC v teréne cirhózy pečene a u pacientov HBsAg pozitívnych, zhodnotiť význam monitorovania alfa-fétoproteínu a ultrazvuku brucha. Dozvieme sa, ako liečime pacientov s HCC v jednotlivých štádiách choroby, bude sa môcť zhodnotiť úspešnosť liečby.

**Dátum zapísania návštevy**

**Dátum návštevy: \***

**Hmotnosť [v kg]:**

AFP vyšetrené?

**AFP hodnota: \***

**AFP jednotky: \***

**AFP zhodnotenie: \***

**AFP dátum vyšetrenia: \***

**USG - Zmeny typické pre HCC alebo ložisko nejasnej etiológie: \***

**USG dátum: \***

**CT - Nálezy suspektné pre HCC:**

**NMR - Nálezy suspektné pre HCC:**

**Histologicky potvrdené HCC:**

**Dátum biopsie ložiska pečene pri podozrení na HCC:**

**Diagnóza HCC:**

**Etiológia liečby:**

**Začiatok aktívnej liečby vírusovej hepatitídy (VH):**

**Názvy použitých prípravkov pri liečbe vírusovej hepatitídy (VH):**

**HCV RNA - posledná hodnota:**

**HCV RNA - dátum:**

**HBeAg/anti HBe pri hepatitíde B:**

**Aktívny alkoholizmus:**

**Krvácanie pri portálnej hypertenzii:**

**Dátum prvej epizódy krvácania pri PH:**

**Ascites pri portálnej hypertenzii:**

**Obr. 2:** Údaje, ktoré sa zadávajú do Registra cirhózy v Slovenskej republike pri opakovanom vyšetrení

## Literatúra

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-430.
2. Cabibbo G, Craxi A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance. *Dig Dis* 2009;27(2):142-147.
3. 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.
4. Fargion S, Fracanzani AL, Piperno A et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. *Hepatology* 1994;20(6):1426-1431.
5. Forner A, Reig ME, de Lope CR, Bruix J. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Dig Liver Dis* 2010;30(1):61-74.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295(1): 65-73.
7. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH et al. Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010;138(5):1747-1754.
8. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008;48(suppl 1):S20-S37.
9. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362(9399):1907-1917.
10. Outwater EK. Imaging of the liver for hepatocellular cancer. *Cancer Control* 2010;17(2):72-82.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
12. Skladaný L, Adamcová-Selčanová S, Baláz J et al. Hepatoceulárny karcinóm: skúsenosti jedného centra. *Lek Obz* 2009;57(4):151-154.
13. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993;328(25):1797-1801.
14. [www.cirrhosis.sk](http://www.cirrhosis.sk)
15. Yang HI, Lu SN, Liaw YF et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002;347(3):168-174.

doc. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

1. interná klinika FNLP LF UPJŠ, Trieda SNP 1  
040 66 Košice, Slovensko  
e-mail: petjarc@yahoo.com

## AKTUÁLNE MIESTO RÁDIOFREKVENČNEJ ABLÁCIE PRI LIEČBE ZHUBNÝCH NÁDOROV PEČENE

Filip Danninger<sup>1</sup>, Petra Gindlová<sup>2</sup>, Filip Kulíšek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. chirurgická klinika SZU v Bratislave

<sup>2</sup>Rádiodiagnostická klinika SZU v Bratislave

### Súhrn

Autori prezentujú aktuálne indikácie a kontraindikácie rádiofrekvenčnej ablácie (RFA) zhubných nádorov pečene. Pomocou navádzania rádiofrekvenčnej ihly štandardným USG alebo CT vyšetrením možno docieľť úplnú deštrukciu nádorového ložiska do 3 cm a RFA je tu porovnateľná s radikálnym chirurgickým výkonom. Pri léziách nad 3 cm nemožno docieľť spoľahlivú deštrukciu periférnych zón nádoru, čo vyplýva z približne guľovitého tvaru nádorových ložísk, keď s narastaním priemeru exponenciálne narastá celkový objem. Riešením je 3D navigácia pomocou USG prístroja, ktorý je schopný vykonať fúziu CT obrazu s USG vyšetrením v reálnom čase. S takýmito prístrojmi je možno aj graficky zamerať bezpečnostnú hranicu okolo nádoru, ktorú treba deštruovať a priamo graficky sledovať efektívnosť RFA väčších ložísk. Ďalším prínosom k sledovaniu pacienta po RFA je zavedenie kontrastnej ultrasonografie s vodným roztokom mikrobubliniek, ktorý umožňuje jednak USG identifikáciu a presné ohraničenie hypervaskularizovaných pečenejých nádorov, ktoré sa nedostatočne zobrazujú pomocou bežného USG vyšetrenia, jednak identifikáciu vitálneho nádorového tkaniva po rádiofrekvenčnej ablácii.

### Kľúčové slová

Rádiofrekvenčná ablácia - nádory pečene - hepatocelulárny karcinóm

## ACTUAL PLACE OF RADIOFREQUENCY ABLATION (RFA) IN THE TREATMENT OF LIVER TUMOURS

Filip Danninger<sup>1</sup>, Petra Gindlová<sup>2</sup>, Filip Kulíšek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Dept of Surgery, Slovak Medical University, Bratislava

<sup>2</sup>Dept of Radiodiagnostics, Slovak Medical University, Bratislava

### Abstract

Authors present the recent indications and contraindications for radiofrequency ablation (RFA) of liver tumours. When the RFA is guided by a standard US or CT navigation, the total tumour destruction can be safely obtained in tumours up to 3 cm in diameter. In these situations, the RFA is comparable to radical surgical procedure. In tumour size over 3 cm in diameter, radical destruction in the periphery of the tumour cannot be achieved. This is due to a globoid shape of the tumours; growing the radius of the tumour, the cubage of the tumour brews up exponentially. The solution is the RFA under 3D US navigation. It is possible using sonographic machines, which are capable to perform a CT scan fusion with a live US examination. On the US fusion machine one can graphically set the border of the planned RFA destruction around the tumour to keep the safe destruction line. Other contribution is the contrast US examination and post-RFA follow up using the hydrosolution of microbubbles that enables the tumour identification, as well as the detection of vital tumour tissue areas after radiofrequency ablation.

### Key words

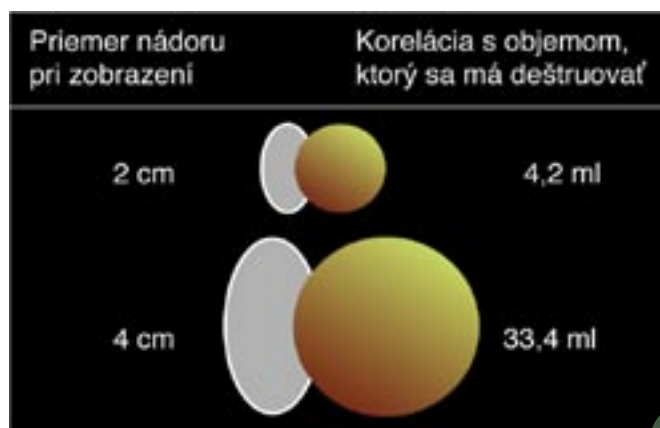
Radiofrequency ablation - liver tumours - hepatocellular carcinoma

Rádiofrekvenčná ablácia (RFA) sa dnes považuje za komplementárnu liečbu zle prístupných alebo neresekovateľných zhubných nádorov pečene. Štandardne sa indikujú na RFA liečbu malígne ložiská v pečeni do veľkosti 5 cm. Hoci diagnostika sa v ostatných rokoch významne zdokonalila, osobitne pri hepatocelulárnom karcinóme (HCC) (10), nanešťastie, pre pokročilosť nálezov je ešte

stále len 10-20% pacientov s novodiagnostikovanými zhubnými nádormi v pečeni vhodných na radikálnu chirurgickú liečbu (1-3). Najčastejšie ide o metastázy kolorektálneho karcinómu a ložiská HCC. Pri metastázach alebo HCC do veľkosti 3 cm sa RFA za podmienky zachovania správneho postupu (RFA pod USG alebo CT kontrolou) považuje za radikálny liečebný výkon, ktorým sa dosa-



huje úplná deštrukcia nádoru. Pri veľkosti ložiska viac ako 3 cm sa exponenciálne zväčšuje objem ložiska (obr. 1) a tým radikalita RFA prudko klesá, lebo okrajové zóny ložiska sa termicky nedostatočne deštruujú. Preto si väčšie ložiská často vyžadujú opakované aplikácie RFA s nasledujúcou CT kontrolou. Pri opakovaných aplikáciách počas jedného ošetrenia sa v priebehu výkonu pri štandardnej CT alebo 2D USG navigácii nedá presne skontrolovať účinnosť termickej deštrukcie nádoru. Na parenchýme pečene nastanú také zmeny, že bežnými USG a CT zobrazeniami sa nedá presne určiť skutočný rozsah nekrózy tkaniva. Upred-



Obr. 1: Zmena priemeru ložiska a jej vplyv na objem

nostňuje sa perkutánnu aplikáciu RFA pod USG alebo pod CT kontrolou.

Všetci pacienti po RFA musia byť v pooperačnom období starostlivo sledovaní. Prvé kontrolné CT vyšetrenie po aplikácii RFA sa vykonáva po 6 týždňoch od aplikácie a potom v trojmesačných intervaloch počas prvého roka, za súčasného sledovania sérovej koncentrácie onkomarkerov: pri HCC alfa-fétoproteín (AFP), pri kolorektálnom karcinóme karcinoembryonálny antigén (CEA), Ca 19-9. Prirodzene, rádiofrekvenčná ablácia neovplyvňuje riziko nových metastáz či nového ložiska HCC. Nové ložisko HCC vzniká po roku od RFA v 4% a po troch rokoch v 33% (6). RFA je vo všeobecnosti veľmi dobre tolerovaná liečebná metóda s nízkou morbiditou v rozmedzí 3-7% a s mortalitou menej ako 1,2%, (3,7,9).

#### Indikácie RFA:

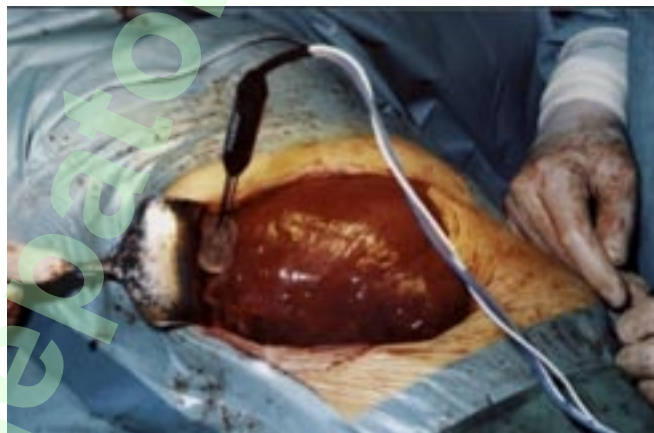
1. Zhubné nádory pečene neindikované na chirurgickú liečbu, ak je priemer ložiska < 5 cm a počet ložísk ≤ 3. Tento nález si často vyžaduje opakované ošetrenia.
2. Ideálne ložisko ≤ 3 cm. RFA tu predstavuje radikálny výkon.

3. Kombinácia resekcie pečene a RFA, ak je počet ložísk v pečeni < 5.

#### Kontraindikácie RFA:

1. Diseminácia malígneho procesu: intrahepatálna – počet ložísk > 5; extrahepatálna – postihnutie regionálnych lymfatických uzlín.
2. Pokročilá cirhóza pečene s ascitom (Child-Pugh C).

RFA sa vykonáva perkutánne pod USG alebo CT navigáciou, alebo peroperačne pod USG navigáciou (obr. 2 a 3). Pri peroperačnej RFA sa často



Obr. 2: Peroperačná RFA nádoru v VII. segmente pečene pomocou trojitej (cluster) elektródy



Obr. 3: Peroperačná USG na presnú anatomickú lokalizáciu nádoru a kontrolu účinnosti RFA

kombinuje resekčný výkon na pečeni s RFA ložísk na neresekovanej pečeni. Ide zvyčajne o ložiská, ktoré sú nevhodne uložené, napr. pri výstení hepatálnych vén, centrálne uložené ložiská v segmente IVa alebo v VIII. segmente, a to u cirhotických pacientov, u ktorých si nemožno dovoliť rozsiahlejší chirurgický výkon kvôli malej funkčnej rezerve pečene. U pacientov s HCC v cirróze pečene v štádiu Child-Pugh B so skóre > 7 bodov sa aplikujú Milánske kritériá indikácie na transplantáciu, pre metastázy v pečeni je indikácia na transplantáciu pečene výnimočná (5). Počas čakania na transplantáciu sa u nich vykonáva ako premostňujúci výkon buď rádiofrekvenčná ablácia alebo transartériová chemoembolizácia nádorových ložísk (TACE) (3,8).

Po RFA sa na CT pečene sleduje predovšetkým vitalita ablovaného ložiska, ktorá sa posudzuje



Obr. 4: Preparát SonoVue na kontrastnú USG, ktorá umožňuje lepšie zviditeľnenie nádorov v reálnom obraze



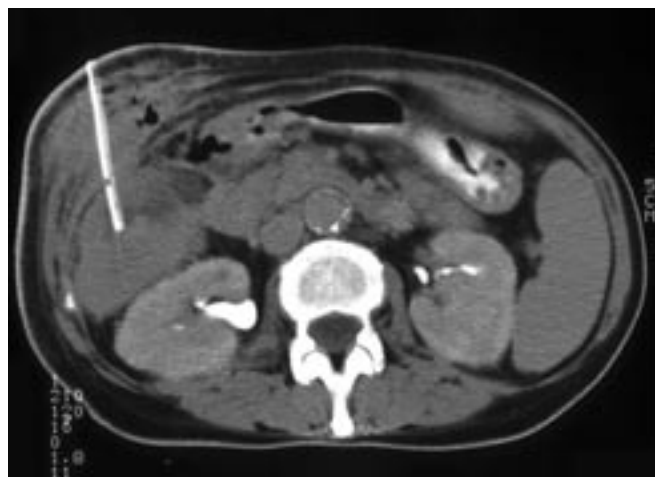
Obr. 5: CT vyšetrenie u pacienta po RFA s odstupom 2 mesiacov od výkonu. Vidno centrálne sa vysycujúce ložisko obklopené halom. Ložisko v centre znekrotizovanej zóny mierne vychytáva kontrast

podľa denzity vychytávania jódovej kontrastnej látky alebo pomocou kontrastnej USG s prípravkom SonoVue. Ide o vodný roztok stabilizovaných 1-6  $\mu\text{m}$  veľkých SF6 mikrobubliniek, ktorý umožňuje USG identifikáciu hypervaskularizovaných arterializovaných malígnych lézií, predovšetkým HCC, ktorých charakter sa pri bežnom USG vyšetrení ťažko určuje. Kontrastná USG sa používa aj na posúdenie vitality ložísk po RFA alebo TACE (obr. 4 a 5).

Najnovšou modalitou v používaní RFA je jej transkutánnu aplikáciu pod 3D navigáciou, ako to umožňuje prístroj Esaote, ktorý kombinuje reálnu USG navigáciu s CT obrazom, ktorý sa vopred nahráva do USG prístroja. Táto obrazová fúzia umožňuje vyšetrujúcemu 3D priestorovú predstavu pri vyšetrení ultrazvukom. Navyše je možné naplánovať si grafickým spôsobom deštrukciu ložiska a počas výkonu sledovať účinnosť RFA, čo pri bežnej USG a CT kontrole nie je možné. Týmto spôsobom je možné perkutánne naviesť RFA elektródu do tumoru s presnosťou na niekoľko milimetrov, a to i pri léziách uložených blízko veľkých ciev, vrátane väčších ložísk, ktoré si vyžadujú viacnásobnú aplikáciu RFA počas jedného ošetrenia.

Vo vlastnom súbore 82 pacientov liečených od roku 2002 pomocou RFA (4) sme v 2 prípadoch robili perkutánnu RFA pomocou 3D navigácie prístrojom Esaote. U ďalších 4 pacientov sme robili perkutánnu RFA abláciu pod CT alebo USG navigáciou štandardným ultrasonografom. U ostatných pacientov sme aplikovali RFA počas operačného výkonu. V 2 prípadoch z 82 pacientov sa vyskytol absces v mieste rozsiahlejšej koagulačnej nekrózy, ktorý sme v oboch prípadoch zvládli perkutánnou drenážou pod CT kontrolou (obr. 6).

RFA možno považovať za účinnú a radikálnu



Obr. 6: Perkutánnu drenáž abscesu po RFA pod CT kontrolou

metódu liečby zhubných nádorov s veľkosťou do 3 cm pri presnej USG alebo CT navigácii. Pri liečbe tumorov väčších ako 3 cm je možné radikalitu dosiahnuť len za pomoci fúzie obrazu použitím 3D navigácie, keď sa grafickým spôsobom dajú presne identifikovať zóny deštrukcie nádorovej

lézie a pomocou opakovaných aplikácií RFA počas jedného ošetrenia sa dá radikálne deštruovať celé patologické ložisko aj s priemerom nad 3 cm. 3D navigácia pomocou fúzie obrazu je dnes jediná validizovaná metóda umožňujúca dosiahnutie radikálnej ablácie aj u ložísk väčších ako 3 cm.

## Literatúra

1. Liver Cancer Study Group of Japan. Primary liver cancer in Japan: clinicopathologic features and results of surgical treatment. *Ann Surg* 1990;211:277-284.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005;42:1208-1236.
3. Danninger F, Šebo R, Kulíšek F, Brychta I, Hrušovský Š, Danningerová-Molnárová A, Peterský D. Rádiofrekvenčná ablácia v liečbe nádorov pečene. *Lek Obz* 2004;53(12):453-457.
4. Danninger F, Šebo R, Gindlová P. Rádiofrekvenčná ablácia zhubných nádorov pečene. *Lekársky obzor*. 2010;59(4):163-164.
5. Hrušovský Š, Píjak M, Žigrai M, Belovičová M. Transplantácia pri nádoroch pečene. In: Bolješiková E, Májek J, Makovník P, Mlkvý P, Šálek T, eds. *Gastrointestinálna onkológia*, 1. vyd. Bratislava: INFOMA Business Trading 2008: 192-193.
6. Lau YW, Lai ECH. The Current Role of Radiofrequency Ablation in the Management of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *Ann Surg* 2009;249(1):20-25.
7. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2008;100:698.
8. Salami A, Turrini R, Lanzana G, Savio A, Anglani L. Efficacy of Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma Associated with Chronic Liver Disease without Cirrhosis. *Int J Med Sci* 2008;5:527-532.
9. Sutherland LM, Williams J, Padbury R, et al. Radiofrequency ablation of liver tumors A systematic review. *Arch Surg* 2006;141:181-190.
10. Žigrai M, Hrušovský Š, Belan V, Šoka A, Rychlý B, Gregušová A, Píjak MR, Ulický J. Diagnostika hepatocelulárneho karcinómu. *Lek Obz* 2009;58(1):37-38.



## LIEČBA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU TRANSARTÉRIOVOU CHEMOEMBOLIZÁCIOU

Miroslav Žigrai<sup>1</sup>, Anton Šoka<sup>2</sup>, Vítazoslav Belan<sup>2</sup>, Petra Gindlová<sup>2</sup>, Filip Danninger<sup>3</sup>, Miron Petrašovič<sup>3</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika SZU a NsP akad. L. Dére, Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>2</sup>Rádiodiagnostická klinika NsP akad. L. Dére, Univerzitná nemocnica Bratislava

<sup>3</sup>I. chirurgická klinika SZU a NsP akad. L. Dére, Univerzitná nemocnica Bratislava

### Súhrn

Transartériová chemoembolizácia je opakované podávanie cytostatika, zvyčajne v suspenzii s lipiodolom, do artérie zásobujúcej hepatocelulárny karcinóm s nasledujúcou embolizáciou rôznymi časticami. Cieľom je vyvolať nekrózu nádoru s minimálnym poškodením okolitého tkaniva pečene. Hlavnou indikáciou je liečba nerezekabilného veľkého alebo multifokálneho hepatocelulárneho karcinómu bez cievnej invázie a extrahepatálneho šírenia u asymptomatických pacientov. Používa sa aj ako premostovacia liečba hepatocelulárneho karcinómu u čakateľov na transplantáciu pečene. Hlavnými kontraindikáciami sú: prerastanie nádoru do ciev, jeho extrahepatálne rozšírenie, pokročilá cirhóza pečene a rozsiahly nádor presahujúci 50% objemu pečene. Postembolizačný syndróm zahŕňa bolesť brucha, nauzeu, vracanie a febrilitu.

### Kľúčové slová

Transartériová chemoembolizácia - hepatocelulárny karcinóm

## THERAPY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA BY TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION

Miroslav Žigrai<sup>1</sup>, Anton Šoka<sup>2</sup>, Vítazoslav Belan<sup>2</sup>, Petra Gindlová<sup>2</sup>, Filip Danninger<sup>3</sup>, Miron Petrašovič<sup>3</sup>

<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava

<sup>2</sup>Dept of Radiodiagnosics, University Hospital, Bratislava

<sup>3</sup>1<sup>st</sup> Dept of Surgery, Slovak Medical University and University Hospital, Bratislava

### Abstract

Transarterial chemoembolization is periodic administration of chemotherapeutic agent, usually mixed with lipiodol, into hepatocellular carcinoma feeding artery, followed by embolization using various types of particles. The goal is to cause tumour necrosis with minimal surrounding liver parenchyma damage. The main indication is the treatment of asymptomatic patients with unresectable large or multifocal hepatocellular carcinoma, with no vascular invasion or extrahepatic spread. In patients waiting for liver transplantation, transarterial chemoembolization may be used as bridging therapy. Patients with vascular tumoral invasion, extrahepatic tumor spread, advanced cirrhosis, or with large tumour of more than 50% of liver volume should not be treated by transarterial chemoembolization. The post-embolization syndrome includes abdominal pain, nausea, vomiting and fever.

### Key words

Transarterial chemoembolization - hepatocellular carcinoma

### Úvod

Liečebné možnosti hepatocelulárneho karcinómu (HCC) závisia od veľkosti a od lokalizácie nádoru, od jeho vzťahu k pečenným cievam. Keďže HCC vzniká vo väčšine prípadov v teréne cirhózy pečene, v porovnaní s inými zhubnými nádormi je jeho liečba limitovaná aj funkčným stavom pečene. Potenciálne kuratívnymi liečebnými metódami sú: resekcia, transplantácia pečene a ablačné techniky (rádiofrekvenčná ablácia, perkutánna injekcia alkoholu, kryoterapia a i.). Napriek úsiliu o dôsledný skrining v rizikových skupinách pacientov s cieľom včasného zachytenia HCC a napriek komplexnej diagnosti-

ke (26) je možné uvedenými metódami liečiť asi len tretinu všetkých pacientov. U zostávajúcich pacientov je indikovaná transartériová chemoembolizácia (TACE), pri kontraindikácii TACE systémová biologická liečba multikinázovým inhibítorom sorafenibom alebo symptomatická liečba (16,17).

### Transartériová chemoembolizácia a iné transartériové techniky

Hepatocelulárny karcinóm patrí medzi arterIALIZOVANÉ hypervaskularizované nádory. Z veľkej časti je zásobený artériou odstupujúcou z pravej alebo ľavej vetvy vlastnej hepatálnej artérie. Tieto

dve základné charakteristiky sa stali patologicko-anatomickým podkladom pre rozvoj viacerých transartériových techník, pri ktorých sa priamo do artérie zásobujúcej nádor podáva v rôznej kombinácii cytostatikum, jeho nosič a embolizačná látka. Cieľom metódy je spôsobiť nekrózu nádoru, ušetriť okolité pečeňové tkanivo, minimalizovať celkové nežiaduce účinky cytostatika.

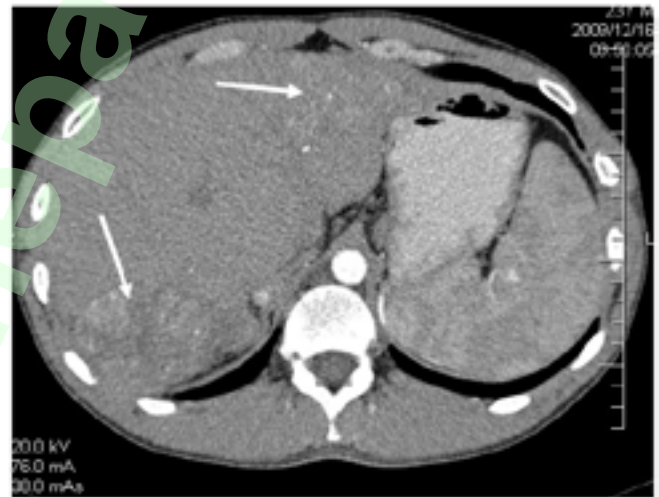
Medzi transartériové techniky patria:

- TAE (transartériová embolizácia) – oklúzia artérie zásobujúcej nádor embolizačnou látkou. Najčastejšie sa používajú niekoľkomilimetrové častice (1-2 mm) pripravené zo želatínovej peny (Gelfoam). Možno použiť aj špirály z nehrdzavejúcej ocele alebo častice z polyvinylalkoholu.
- TAC (transartériová chemoterapia) – podávanie cytostatika (bez lipiodolu) katétrom zavedeným priamo do hepatálnej artérie, bez podania embolizačnej látky.
- TOCE (transartériová olejová chemoembolizácia) – podávanie emulzie cytostatika s lipiodolom do hepatálnej artérie, bez nasledujúcej embolizácie.
- TACE (transartériová chemoembolizácia) s lipiodolom – najčastejšie používaná metóda. Opakovane sa pri nej selektívne podáva emulzia niektorého z cytostatík, najčastejšie doxorubicín, cisplatina, mitoxantrón a mitomycín C, s lipiodolom priamo do artérie vyživujúcej nádor. Lipiodol je jodizovaný ester makového oleja. Slúži ako nosič cytostatika, ktorý sa preferenčne akumuluje v hepatocelulárnom karcinóme. Výkon sa ukončí upchatím artérie embolizačnou látkou, ktorá zabezpečí ischémiu nádoru a zabráni spätné vyplavenie lipiodolu s cytostatikom. Na embolizáciu sa najčastejšie používa resorbovateľná želatínová pena (Gelfoam) vo forme rôznych častíc. Metóda s použitím emulzie cytostatika s lipiodolom a nasledujúcim upchatím artérie sa nazýva aj konvenčná TACE (2,20).
- TACE s DC Bead. Úsilie o zlepšenie efektu TACE a zníženie vedľajších účinkov cytostatík viedli k rozvoju častíc uvoľňujúcich liečivo (cytostatikum). Existuje niekoľko variantov takýchto častíc. Najčastejšie sa používajú DC Bead. Chemicky ide o polymér polyvinylalkoholu modifikovaný negatívne nabitými sulfonátovými skupinami, ktoré sprostredkujú iónovú väzbu s doxorubicínom prostredníctvom jeho kladne nabitej aminoskupiny (15). Po selektívnom podaní DC Bead s nadviazaným doxorubicínom nastáva nekróza nádoru v dôsledku pôsobenia postupne prolongovane uvoľňovaného doxorubicínu a ischémiu spôsobenej upchaním vaskulatúry nádoru samotnými časticami DC Bead. Veľkou výho-

dou DC Bead je aj niekoľkými štúdiami overená veľmi malá koncentrácia doxorubicínu v systémovej cirkulácii po TACE (8,22,24).

### Indikácie

Hlavnou indikáciou TACE je liečba asymptomatických pacientov s veľkým alebo multifokálnym HCC bez prerastania do ciev a bez extrahepatálneho šírenia, s kompenzovanou cirhózou pečene (štádium 2 podľa BCLC) (4) (obr. 1). V tejto skupine pacientov patrí TACE medzi štandardné liečebné metódy. Predĺženie prežívania pacientov s HCC liečených TACE v porovnaní s prežívaním pacientov liečených symptomaticky po prvýkrát dokázal randomizovanými štúdiami Llovet a spol. a Lo a spol. v roku 2002. Medián prežívania pacientov bez liečby bol 16 mesiacov, pri liečbe pomocou TACE sa medián prežívania predĺžil na 19-20 mesiacov (16-18).



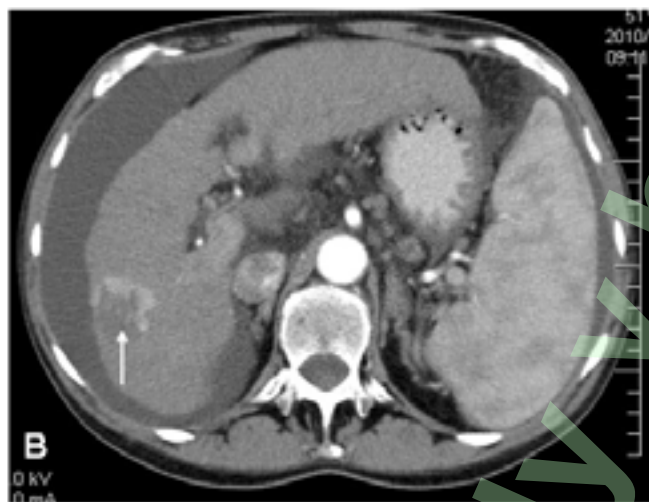
Obr. 1: Kontrastné CT pečene. Artériová fáza.  
Difúzna hepatopatia so splenomegáliou.  
Viacpočetné ložiská HCC v oboch lalokoch pečene

Ďalšou indikáciou TACE je liečba HCC pred transplantáciou pečene. Cieľom je zabránenie rastu nádoru a predčasnemu vyradeniu pacienta zo zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene, čo sa označuje ako premostujúca liečba (obr. 2A, 2B). TACE sa indikuje, ak predpokladaná dĺžka čakacej doby presiahne 4-6 mesiacov. Napriek tomu, že vzhľadom na nedostatok darcov tento postup používa viacero transplantáčnych centier, jeho jednoznačný benefit ešte treba overiť. TACE sa používa aj na down-staging u vybraných pacientov s hepatocelulárnym karcinómom nesplňajúcich Milánske kritériá. Cieľom je zmenšenie nádoru so splnením týchto kritérií.

Ako koadjuvantná liečba pred resekciou hepatocelulárneho karcinómu alebo po nej sa TACE jednoznačne neodporúča (5,21).



**Obr. 2A:** Kontrastné CT pečene. Artériová fáza. Vyšetrenie po zaradení pacienta do zoznamu čakateľov na transplantáciu pečene, pred TACE. Cirhóza pečene s ascitom a splenomegáliou. HCC veľkosti 5 cm.



**Obr. 2B:** Kontrastné CT pečene. Artériová fáza. Vyšetrenie po opakovanom podaní TACE počas niekoľkých mesiacov počas čakania na transplantáciu pečene. Zmenšenie HCC.

#### Technika výkonu a hodnotenie efektu liečby

TACE sa najčastejšie robí perkutánne Seldingerovou metódou cez femorálnu artériu. Pred podaním chemoembolizačnej zmesi sa angiografiou truncus coeliacus a hepatálnej artérie identifikujú cievy zásobujúce nádor a potvrdí sa jeho artériová hypervaskularizácia. Potom sa do vetvičky hepatálnej artérie zásobujúcej nádor selektívne zavedie mikrokáteter a podá sa zmes vopred pripravenej chemoembolizačnej emulzie lipiodolu s cytostatikom zmiešanej s kontrastnou látkou v pomere 1:1 až do spomalenia prietoku v artérii vyživujúcej nádor.

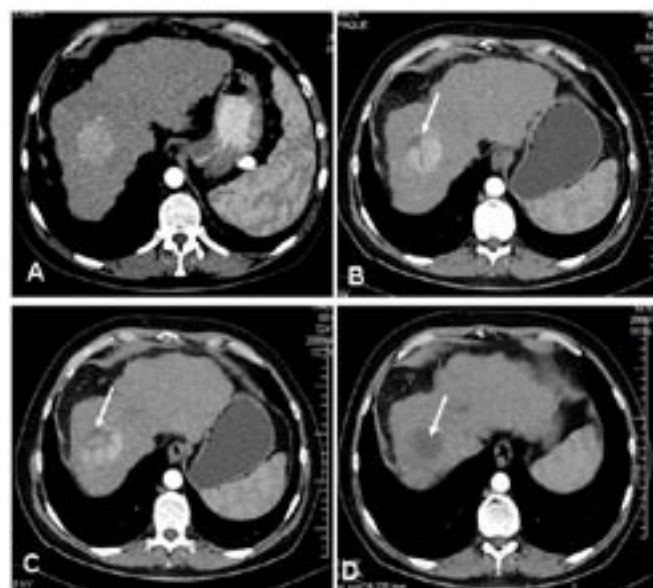
Výkon sa ukončí upchaním tejto artérie embolizačnou látkou.

Pri TACE pomocou DC Bead s doxorubicínom je upchanie ciev nádoru zabezpečené samotnými časticami uvoľňujúcimi cytostatikum (obr. 3).



**Obr. 3:** Angiografia truncus coeliacus. A - hypervaskularizovaný HCC pred TACE. B - výrazné zmenšenie vaskularizácie po TACE.

Výkon treba väčšinou opakovať. Všeobecná zhoda o frekvencii, počte a intervaloch medzi jednotlivými podaniami neexistuje. Odporúčané časové rozpätie medzi jednotlivými podaniami je pomerne široké: 4-12 týždňov. Používajú sa dve základné stratégie liečby. Pri prvej sa aplikuje presne stanovený počet podaní vo fixných intervaloch. Pri druhej stratégii sa o opakovaní výkonu rozhoduje až po posúdení efektu predchádzajúcej TACE zobrazovacími metódami (kontrastným vyšetrením CT alebo MRI) s minimálnym časovým odstupom štyroch týždňov. Indikáciou opakovania TACE je nález rezídua viabilnej zložky nádoru, čo dokazuje vychytávanie kontrastnej látky v artériovej fáze (obr. 4) (2,3,20).



**Obr. 4:** Kontrastné CT pečene. Artériová fáza. HCC v pravom laloku pečene. A - pred TACE, B, C, D - zmenšenie nádoru po opakovaných podaniach TACE (šípka ukazuje nekrózu).



Efekt liečby sa hodnotí najčastejšie podľa kritérií EASL, ktoré zohľadňujú pomer veľkosti nekrotickej časti (nesýtiaca sa časť nádoru pri kontrastných zobrazovacích vyšetreniach) k celkovej veľkosti nádoru. Za *úplnú odpoveď* sa považuje neprítomnosť akéhokoľvek sýtenia nádoru kontrastom pri kontrastných zobrazovacích vyšetreniach. Pri *čiastočnej odpovedi* tvorí nekrotická časť viac ako

50% veľkosti nádoru. Ak sa zväčší sýtiaca zložka nádoru o viac ako 25%, alebo ak vznikne nové ložisko, ide o *progresiu choroby*. Ak nekróza tvorí menej ako 50% veľkosti nádoru, alebo ak sa viabilná zložka zväčšila maximálne o 25%, ide o *stabilnú chorobu* (3). Prehľad výsledkov liečby TACE pomocou DC Bead s doxorubicínom v niektorých štúdiách sumarizuje tabuľka 1.

**Tab. 1:** Výsledky liečby HCC transartériovou chemoembolizáciou s DC Bead a doxorubicínom v niektorých štúdiách. Hodnotené podľa EASL kritérií. CR - complete response, PR - partial response, SD - stable disease, PD - progressive disease (3,13,19,24).

| štúdia                | počet podaní TACE/ interval medzi nimi | zobrazovacia metóda | odpoveď po 1. TACE                                                                                                | odpoveď po 2. TACE                                                                                                                    | odpoveď po 3. TACE                                                                                                       | odpoveď po 3. TACE s časovým odstupom                                                          |
|-----------------------|----------------------------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Malagari et al., 2008 | 3/<br>3 mesiace                        | USG/CT/(MRI)        | (1 mesiac po 1. TACE,<br><b>1 mesiac od začiatku liečby</b> )<br>CR - 4.8%<br>PR - 54.8%<br>SD - 40.3%<br>PD - 0% | (1 mesiac po 2. TACE,<br><b>4 mesiace od začiatku liečby</b> )<br>CR - 3.6%<br>PR - 78.2%<br>SD - 18.2%<br>PD - 0%                    | (1 mesiac po 3. TACE,<br><b>7 mesiacov od začiatku liečby</b> )<br>CR - 8.3%<br>PR - 62.5%<br>SD - 37.5%<br>PD - 0%      | <b>(9 mesiacov od začiatku liečby)</b><br>CR - 12.2%<br>PR - 68.4%<br>SD - 12.2%<br>PD - 7.01% |
| Varela et al., 2007   | 2/<br>2 mesiace                        | CT                  | -                                                                                                                 | (4 mesiace po 2. TACE,<br><b>6 mesiacov od začiatku liečby</b> )<br>CR - 25.9%<br>PR - 40.7%<br>SD - 3.7%<br>PD - 18.5%<br>NA - 11.1% |                                                                                                                          |                                                                                                |
| Lammer et al., 2010   | 3/<br>2 mesiace                        | MRI                 | -                                                                                                                 | -                                                                                                                                     | (2 mesiace po 3. TACE,<br><b>6 mesiacov od začiatku liečby</b> )<br>CR - 26.9%<br>PR - 24.7%<br>SD - 11.8%<br>PD - 32.3% |                                                                                                |

### Kontraindikácie

Aj keď presná definícia kontraindikácií TACE zatiaľ neexistuje, použitie tejto metódy liečby treba zvažovať u pacientov s pokročilou cirhózou pečene: skóre Child-Pugh viac ako 8 bodov, bilirubinémia viac ako 51  $\mu\text{mol/l}$ , aktívne krvácanie z tráviacej trubice, ascites alebo hepatálna encefalopatia. Kontraindikáciou je aj pokročilá nádorová choroba: veľký rozmer HCC s postihnutím viac ako 50% pečene, extrahepatálne rozšírenie nádoru, cievna invázia (obr. 5) a zlý celkový stav pacienta. Za absolútnu kontraindikáciu sa už nepovažuje neprítomnosť hepatopetálneho toku v portálnej véne pri selektívnej alebo superselektívnej artériografii. Podobne nie je absolútnou kontraindikáciou (pre riziko pečenevého abscesu po výkone) ani odstrániteľná biliárna obštrukcia. Ďalšou kontraindikáciou je závažná komorbidita, predovšetkým srdcové zlyhávanie s ejekčnou frakciou < 50%, ďalej všeobecné kontraindikácie podávania jednotlivých cytostatík, kontraindiká-



**Obr. 5:** Kontrastné CT pečene. Neskorá artériová fáza. Veľký HCC v pravom laloku pečene s malignou trombózou portálnej vény.

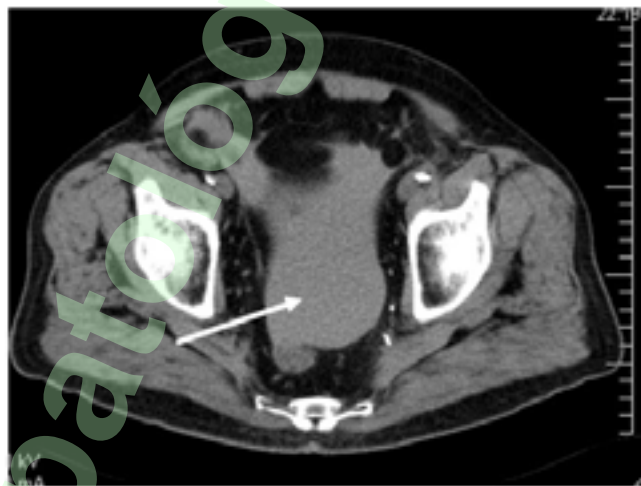
cia angiografického vyšetrenia (cievne skratky, závažná porucha zrážania krvi s trombocytopéniou  $< 50\,000/\text{mm}^3$  a protrobinovým časom  $< 50\%$ , obličková porucha s hodnotou sérového kreatinínu  $> 177\,\mu\text{mol/l}$ ) a anatomické prekážky výkonu, predovšetkým pri závažnom aterosklerotickom procese (6,12,14).

### Komplikácie

Najčastejšou komplikáciou po výkone býva subfebrilita alebo febrilita, dyspeptický syndróm, bolesť pod pravým rebrovým oblúkom, nauza a vracanie. Uvedené ťažkosti sprevádza prechodné zvýšenie zápalových parametrov, aktivity aminotransferáz a koncentrácie bilirubínu v sére. Príčinou uvedených zmien je nekróza nádoru a okolitého tkaniva pečene. Tento *postchemoembolizačný syndróm* odznie po symptomatickej liečbe v priebehu niekoľkých dní (25). Typickú dynamiku laboratórnych parametrov v priebehu liečby transartériovou chemoembolizáciou znázorňuje obrázok 6. Menej častými (cca 5% pacientov), ale závažnejšími komplikáciami sú: akútna pankreatitída, akútna cholecystitída, poškodenie žlčových ciest, vred žalúdka. Sú spôsobené ischemickým poškodením jednotlivých orgánov v dôsledku extrahepatálneho prieniku embolizačnej zmesi (23).

Rovnakým mechanizmom môže transartériová chemoembolizácia spôsobiť poruchu funkcie až zlyhanie pečene, väčšinou prechodné. Medzi rizikové faktory patrí pokročilá cirhóza pečene, hyperbilirubinémia, trombóza portálnej vény, vysoká dávka cytostatika a embolizačnej látky. Riziko tejto komplikácie sa znižuje pri selektívnej TACE. Pri konvenčnej TACE s neselektívnym podaním

lipiodolu s cytostatikom do pravej alebo ľavej hepatálnej artérie sa opisuje zhoršenie pečenevých funkcií až u 58% pacientov, pri selektívnom podaní v 12-20% prípadov. Zlyhanie pečene sa len zriedkavo opisuje po TACE s doxorubicínom a DC Bead (2,7,10,11,22). Ďalšou zriedkavou komplikáciou je pečenevý absces a ruptúra nádoru s krvácaním do brušnej dutiny (1,9) (obr. 7).

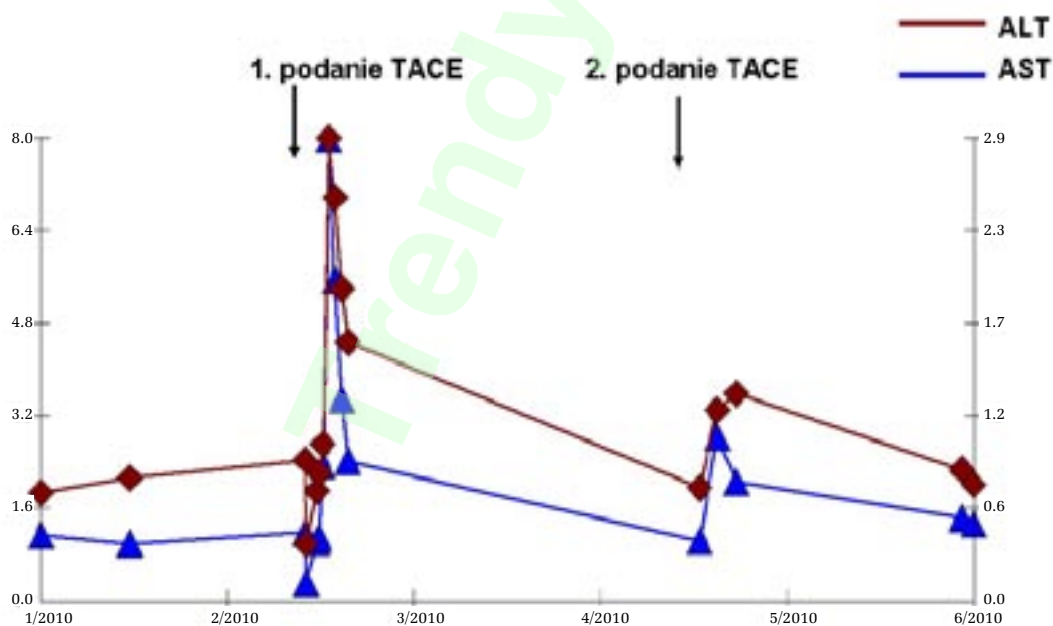


Obr. 7: Natívne vyšetrenie CT. Krvácanie po ruptúre HCC pri TACE. Hyperdenzná kolekcia v Douglasovom priestore.

### Záver

Napriek úsiliu o dôsledný skrining v rizikových skupinách sa väčšina prípadov hepatocelulárneho karcinómu zistí až v pokročilom inkurabilnom štádiu. Štandardnou liečebnou metódou u časti takýchto prípadov je transartériová chemoembolizácia, ktorá je indikovaná u asymptomatických

pacientov s multifokálnym alebo veľkým nádorom neprerastajúcim do ciev a bez extrahepatálneho šírenia. U pacientov s HCC čakajúcich na transplantáciu pečene sa transartériová chemoembolizácia používa na premostenie. U časti pacientov s HCC umožňuje transartériová chemoembolizácia zmenšením nádoru splnenie indikačných kritérií na radikálnu resekciu alebo na transplantáciu pečene.



Obr. 6: Dynamika aktivity aminotransferáz počas liečby TACE.

## Literatúra

1. Battula N, Srinivasan P, Madanur M et al. Ruptured hepatocellular carcinoma following chemoembolization: a western experience. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2007;6(1):49-51.
2. Boudný J, Válek V, Müller H, Matsui O. Perkutánní léčba a regionální aplikační techniky u nemocných s maligními ložiskovými procesy v játrech. In: Válek V, Kala Z, Kiss I et al. Maligní ložiskové procesy jater. Diagnostika a léčba včetně minimálně invazivních metod. Praha: Grada Publishing, a.s. 2006:345-398.
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM. Et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona - 2000 EASL conference. European Association for the study of the liver. *J Hepatol* 2001;35(3):421-430.
4. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2005;42(5):1208-1236.
5. Bruix J, Ayuso C, Real MI. Transarterial embolization for patients with hepatocellular carcinoma. In: Clavien P-A. Malignant liver tumors. Current and emerging therapies. Wiley-Blackwell, 2010:139-150.
6. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16(12):1653-1659.
7. Groupe D'Etude et de traitement du varcinome hepatocellulaire. A Comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332(19):1256-1261.
8. Hong K, Khwaja A, Liapi E et al. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assesment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12(8):2563-2567.
9. Huang SF, Ko CW, Chang CS, Chen GH. Liver abscess formation after transarterial chemoembolization for malignant hepatic tumor. *Hepatogastroenterology* 2003;50(52):1115-1118.
10. Chan AO, Yuen MF, Hui CK et al. A prospective study regarding the complications of transcatheter intraarterial lipiodol chemoembolization in patiens with hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2002;94(6):1747-1752.
11. Jeon SH, Park KS, Kim YH, Shin YS, Kang MK, Jang BK, Chung WJ, Cho KB, Hwang JS. Incidence and risk factors of acute hepatic failure after transcatheter arterial chemoembolization for hepatic carcinoma. *Korean J Gastroenterol* 2007;50(3):176-182.
12. Kettenbach J, Stadler A, Katzler I. Drug-loaded microspheres for the treatment of liver Cancer: review of current results. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31:468-476.
13. Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V Study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33(1):41-52.
14. Lau WY, Lai ECH. Regional therapy. In: Lau WY. Hepatocellular carcinoma. Singapore: World Scientific 2008:661-694.
15. Lewis AL, Gonzalez MV, Lloyd AW et al. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device for transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17(2):335-342.
16. Llovet JM, Real MI, Montana X et al. Arterial embolization or chemoembolization versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359(9319):1734-1739.
17. Llovet JM, Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatology* 2008;48(Suppl 1):20-37.
18. Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35(5):1164-1171.
19. Malagari K, Chatzimichael K, Alexopoulou E et. Transarterial chemoembolization of unresectable hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: results of an open-label study of 62 patients. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008;31(2):269-280.
20. Marelli L, Stigliano R, Triantos Ch et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30(1):6-25.
21. Pomfret EA, Washburn K, Wald C et al. Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transplant* 2010;16(3):262-278.
22. Poon RT, Tso WK, Pang RW et al. A Phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol hepatol* 2007;5(9):1100-1108.
23. Tarazov PG, Polysalov VN, Prozorovskij KV, Grischenkova IV, Rozengauz EV. Ischemic complication of transcatheter chemoembolization in liver malignancies. *Acta Radiol*, 2000;41(2):156-200.
24. Varela M., Real MI, Burrel M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin phramacokinetics. *J Hepatol* 2007;46(3):474-481.
25. Wigmore SJ, Redhead DN, Thomson BN et al. Postchemoembolization syndrome - tumor necrosis or hepatocyte injury? *Br J Cancer* 2003;89(8):1423-1427.
26. Žigrai M, Hrušovský Š, Belan V, Šoka A, Rychlý B, Gregušová A, Piják MR, Ulický J. Diagnostika hepatocelulárneho karcinómu. *Lek Obz* 2009;58(1):37-38.

MUDr. Miroslav Žigrai

1. interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, NsP akad. L. Dérera  
Limbová 5, 833 03 Bratislava



## SYSTÉMOVÁ MEDIKAMENTOVÁ LIEČBA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU

Štefan Hrušovský<sup>1</sup>, Tomáš Šálek<sup>2</sup>, Miroslav Žigrai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I. interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, NsP akad. L. Déreza

<sup>2</sup>Národný onkologický ústav, Bratislava

### Súhrn

Terapeutický nihilizmus v medikamentovej liečbe hepatocelulárneho karcinómu pred desiatimi rokmi vystriedala činnosť mnohých pracovných skupín, laboratórií a farmaceutických firiem. Jasným svetlom na obzore je sorafenib, ktorého účinnosť sa preukázala v dvoch vynikajúcich klinických štúdiách. Štúdie súčasne poukázali na potrebu prehodnotiť kritériá efektívnosti liečby hepatocelulárneho karcinómu. V súčasnosti pokračujú klinické štúdie so sériou ďalších liečiv a štúdie, v ktorých sa rozlične kombinuje chirurgická liečba, ablačná liečba, embolizačné techniky a systémová chemoterapia. V rozhodovaní o spôsobe liečby sa vžil algoritmus BCLC. Vo svetle najnovších poznatkov sa pripravujú odporúčania EASL.

### Kľúčové slová

Hepatocelulárny karcinóm - sorafenib - zacielená liečba - kombinovaná liečba

## SYSTEMIC MEDICAMENTOUS TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Štefan Hrušovský<sup>1</sup>, Tomáš Šálek<sup>2</sup>, Miroslav Žigrai<sup>1</sup>

<sup>1</sup>1<sup>st</sup> Dept of Internal Medicine, Slovak Medical University, University Hospital, Déreza Memorial Hospital, Bratislava

<sup>2</sup>National Cancer Institute, Bratislava

### Abstract

Therapeutic nihilism concerning medicamentous treatment of hepatocellular carcinoma ten years ago was replaced by very productive activity of many working groups, laboratories and pharmaceutical companies. A clear light that appeared on the horizon is sorafenib: its efficacy was proven in two excellent clinical studies. These studies showed, however, the need for reconsidering the criteria of effectiveness in the treatment of hepatocellular carcinoma. Actually, there are ongoing clinical studies with a series of new molecules and studies that combine surgery, ablation therapy, embolization techniques and systemic chemotherapy in different ways. The BCLC algorithm became a standard of decision making about treatment options. Considering last evidence, EASL is preparing new guidelines.

### Key words

Hepatocellular carcinoma - sorafenib - targeted therapy - combination therapy

### „Staré časy“ a dnešok

Ešte pred piatimi rokmi sme veľkú väčšinu pacientov s hepatocelulárnym karcinómom liečili symptomaticky. Prichádzali s pokročilým neoplastickým procesom v teréne cirhózy pečene, stav presahoval možnosti chirurgickej liečby a iná účinná nebola. Niektorí zo zotrvačnosti predpisovali tamoxifén, ktorý bol predmetom viacerých klinických štúdií v tejto indikácii so spornými výsledkami. Používala sa aj chemoterapia najmä na báze doxorubicínu, cisplatiny a fluorovaných pyrimidínov. Záujem o liečbu HCC však prudko narástol z mnohých navzájom súvisiacich príčin.

Čoraz viac pacientov s cirhózou pečene sa ho vďaka zlepšenej starostlivosti dožívalo, narastal počet infekcií HCV a hepatocelulárny karcinóm sa stal doslova epidemiologickým problémom.

Nastal však aj prudký rozvoj liečby zacielenej na molekulové štruktúry nádorových buniek (molecular targeted therapy), oživil sa záujem o antian-giogénnu liečbu. Výsledkom úsilia vynaloženého špecialistami, riadením zdravotníctva, poskytovateľmi zdravotnej starostlivosti i farmaceutickými firmami je vytvorenie registra cirhózy pečene, rozvinutie chirurgických techník, potentný pečenný transplantačný program, rozvoj ablačných techník (rádiofrekvenčná ablácia, kryoterapia), zavedenie TACE s DC Bead.

Medzi cieľové molekuly v protinádorovej liečbe patrí celá séria štruktúrnych bunkových molekúl, ako je PDGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, EGFR, ErbB1, ErbB2, ErbB4, IGF-R, Raf, mTCR a ďalšie. Prvým víťazom v zacielennej liečbe je sorafenib pre preukázané dlhšie prežitie, prvým prehrávajúcim je nateraz sunitinib, ktorý sa vý-

borne osvedčil pri Grawitzovom tumore obličky, no ktorý mal u pacientov s cirhózou pečene a hepatocelulárnym karcinómom priveľa závažných nežiaducich účinkov.

### Sorafenib

Sorafenib je prvý systémový liek zacielený na bunkové molekuly, pri ktorom sa preukázalo významné predĺženie života. V štúdiách Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol (SHARP) (8) a v Tichooceánskej štúdií (3) sa preukázalo, že užívanie sorafenibu pri rozsiahlom HCC v teréne nepokročilej cirhózy pečene (Child-Pugh A alebo B) vedie k významnému predĺženiu života oproti placebo. Sorafenib sa tak dostal do rozhodovacieho terapeutického algoritmu BCLC ako suverénny liek pre HCC v štádiu C podľa BCLC (pri cirhóze pečene v štádiu A-B podľa Pugh), teda v štádiu N1, M1, s prerastaním do portálneho riečiska. Táto indikácia je aj v odporúčaní AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases). Podobne v odporúčaní APASL (Asian Pacific Association for the Study of Liver) je liečba sorafenibom indikovaná pri HCC s extrahepatálnymi metastázami a s nádorovým trombom v kmeni v. portae, ak je cirhóza pečene ešte v štádiu A alebo B podľa Pugh.

Podávanie sorafenibu pri pokročilom HCC u pacientov s cirhózou pečene v štádiu Child A je v súčasnosti mimo diskusie. Asi tucet menších štúdií naznačuje, že v štádiu Pugh B je veľa pacientov, ktorí môžu profitovať z liečby. Jeho farmakokinetický profil sa neodlišuje oproti štádiu Pugh A (1).

### Kombinované liečebné postupy

V súčasnosti prebiehajú štyri klinické štúdie liečby HCC sorafenibom. Štúdia GIDEON je medzinárodná prospektívna otvorená multicentrická neintervenčná štúdia pri inoperabilnom HCC na posúdenie bezpečnosti sorafenibu. Štúdia STORM je štúdia fázy 3, randomizovaná, dvojako zaslepená oproti placebo, so sorafenibom ako adjuvantnou liečbou po resekcii alebo po lokálnej ablácii HCC, ktorej primárnym cieľom je prežívanie bez rekurencie. Štúdia SPACE je štúdia fázy 2, randomizovaná, dvojako zaslepená voči placebo, kde sa sorafenib alebo placebo kombinuje s TACE (DC Bead s doxorubicínom). Pri tejto štúdií je primárnym cieľom čas do progresie. V štúdií SEARCH, ktorá je randomizovaná, placebo kontrolovaná, dvojako zaslepená, sa sleduje celkové prežívanie pri užívaní sorafenibu v kombinácii s erlotinibom voči sorafenibu s placebo.

### Ako prakticky používať sorafenib?

Multidisciplinárna skupina špecialistov z piatich európskych krajín (z Rakúska, Nemecka,

Francúzska, Španielska a Talianska) spracovala súčasné vedomosti o účinkoch sorafenibu a o výsledkoch klinických štúdií s ním a vydala Konsenzus o súčasnom použití sorafenibu na liečbu hepatocelulárneho karcinómu (11). V štúdií boli špecialisti v onkológii, v hepatológii a v intervenčnej rádiológii, pracovali v dvoch podskupinách, odpovedali na štruktúrované otázky a na základe diskusií vytvorili spoločné závery.

Panel expertov na úvod skonštatoval, že v Európe zomiera na HCC ročne 40 000 pacientov, a to je siedme miesto v úmrtiach na rakovinu. Incidencia pritom narastá a bude narastať ešte dvadsať rokov. Päťročné prežívanie je asi päťpercentné. U väčšiny pacientov sa choroba zachytí v prechodnom alebo pokročilom štádiu, v ktorom je veľmi málo terapeutických možností. Na kuratívnu liečbu, ako je transplantácia pečene, resekcia alebo lokálna ablácia, je zvyčajne neskoro a aj transarteriálna chemoembolizácia, ktorej účinnosť sa už preukázala, je pre pokročilosť procesu vhodná iba u časti pacientov.

Liečba sorafenibom predstavuje v súčasnosti štandardnú liečbu pacientov s cirhózou pečene s pokročilým HCC v štádiu Child-Pugh A (menovite takým, u ktorého nie je možná chirurgická ani lokálno-regionálna liečba). V súčasnosti ešte nie je dostatok dôkazov na to, aby sa sorafenib používal paušálne u všetkých pacientov s pokročilým HCC a s cirhózou pečene v štádiu Child-Pugh B. Sorafenib však predstavuje správny postup u tých pacientov, ktorých cirhóza pečene v štádiu Child-Pugh B je kompenzovaná. Pacienti, ktorí majú stabilný stav schopnosti, môžu pokračovať v liečbe sorafenibom aj v prípade, keď nastane progresia choroby. Keďže nie je k dispozícii iná účinná liečba HCC, panel sa v tomto bode zhoduje aj napriek tomu, že nateraz nie sú známe jednoznačné vedecké údaje. Na posúdenie stavu schopnosti sa v štúdií SHARP použil Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (tabuľka 1) (10).

Sorafenib ako adjuvantná liečba na prevenciu rekurencie po kuratívnej liečbe (resekcia alebo lokálna ablácia) nádoru je predmetom klinických štúdií. Takisto sa študuje kombinácia TACE a sorafenibu.

### Výskum v blízkej budúcnosti

Doterajšie posudzovanie odpovede na liečbu pomocou zobrazení sa opiera o meranie zobrazených lézií. Najpoužívanejším systémom je RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors). Pôvodnú verziu RECIST 1.0 publikovali v roku 2000 (12), upravenú verziu RECIST 1.1 v roku 2009 (4,6). Skóre RECIST je postavené na meraní objemu reziduálnych lézií v postihnutom orgáne (v pečeni) a porovnávanie so stavom pred liečbou.

V štúdií SHARP vyšlo najavo, že kritériá na posúdenie progresie choroby sú pri HCC nepresné. Takisto posudzovanie odpovede na liečbu zobrazovacími metódami prostredníctvom skóre RECIST je často nepresné. Skóre RECIST môže byť po úspešnej liečbe nižšie, rovnaké alebo dokonca vyššie, aj keď je odpoveď nádoru na zacielenú liečbu jednoznačná (7). Účastníci štúdie SHARP sa preto podujali na revíziu kritérií účinnosti liečby HCC. Navrhli revíziu skóre RECIST na mRECIST (modifikovaný RECIST) (7).

Väčšia skupina špecialistov sa sústredila na vytvorenie odporúčaní AASLD pre klinické štúdie s hepatocelulárnym karcinómom (9). Jedným z problémov zostavenia klinickej štúdie je komorbidita, HCC vzniká často v teréne chronickej choroby pečene, najčastejšie cirhózy pečene rozličnej etiológie. Závažnosť, charakter, štádium a priebeh základnej choroby sú u jednotlivých pacientov rozličné. Klinické štúdie sú pritom veľmi naliehavé.

Panel expertov AASLD sa dohodol, že pre štúdie fázy 2 je najvhodnejší primárny cieľ (end-point) čas do udalosti, ako je napr. čas do progresie.

Na posúdenie účinnosti v štúdiách fázy 3 je najdôležitejším primárnym cieľom prežitie. Pri protokoloch s adjuvantnou liečbou autori navrhli ako najvhodnejšie kritérium čas do rekurencie (9). Tak je to aj v štúdií STORM, kde je sorafenib adjuvantnou liečbou po resekcii alebo po lokálnej ablácii HCC. Prežitie bez progresie a prežitie bez choroby sú zložené kritériá a nemuseli by podľa panelu expertov AASLD odhaliť klinický benefit.

Na výber pacientov do jednotlivých štúdií je podľa odporúčaní AASLD vhodná klasifikácia BCLC (5). Čo sa týka nových liečiv, mali by sa skúšať u pacientov s dobrou funkciou pečene (Child-Pugh A). V súčasnosti nemožno vynechávať liečbu a pacienti, ktorí tvoria kontrolnú skupinu, by mali mať štandardnú liečbu TACE pri stredne pokročilom HCC a sorafenibom pri pokročilej chorobe (9).

Tab. 1: Stav schopnosti ECOG\*

| Stupeň | ECOG                                                                                                                                                                      |
|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 0      | Úplná aktivita, schopnosť vykonávať všetky činnosti z predchorobia bez obmedzenia.                                                                                        |
| 1      | Obmedzenie vo fyzicky náročnej činnosti, no schopnosť pohybu a schopnosť vykonávať prácu ľahkého alebo sedavého charakteru, ako je domáca práca alebo práca v kancelárii. |
| 2      | Schopnosť pohybu a schopnosť postarať sa o seba, avšak neschopnosť vykonávať akúkoľvek pracovnú činnosť. Je hore viac ako 50% času bdelosti.                              |
| 3      | Iba obmedzená schopnosť postarať sa o seba, odkázanosť na posteľ alebo na kreslo viac ako 50% času bdelosti.                                                              |
| 4      | Úplná neschopnosť. Nemožnosť postarať sa o seba. Úplná odkázanosť na posteľ alebo kreslo.                                                                                 |
| 5      | Smrť.                                                                                                                                                                     |

\* Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status

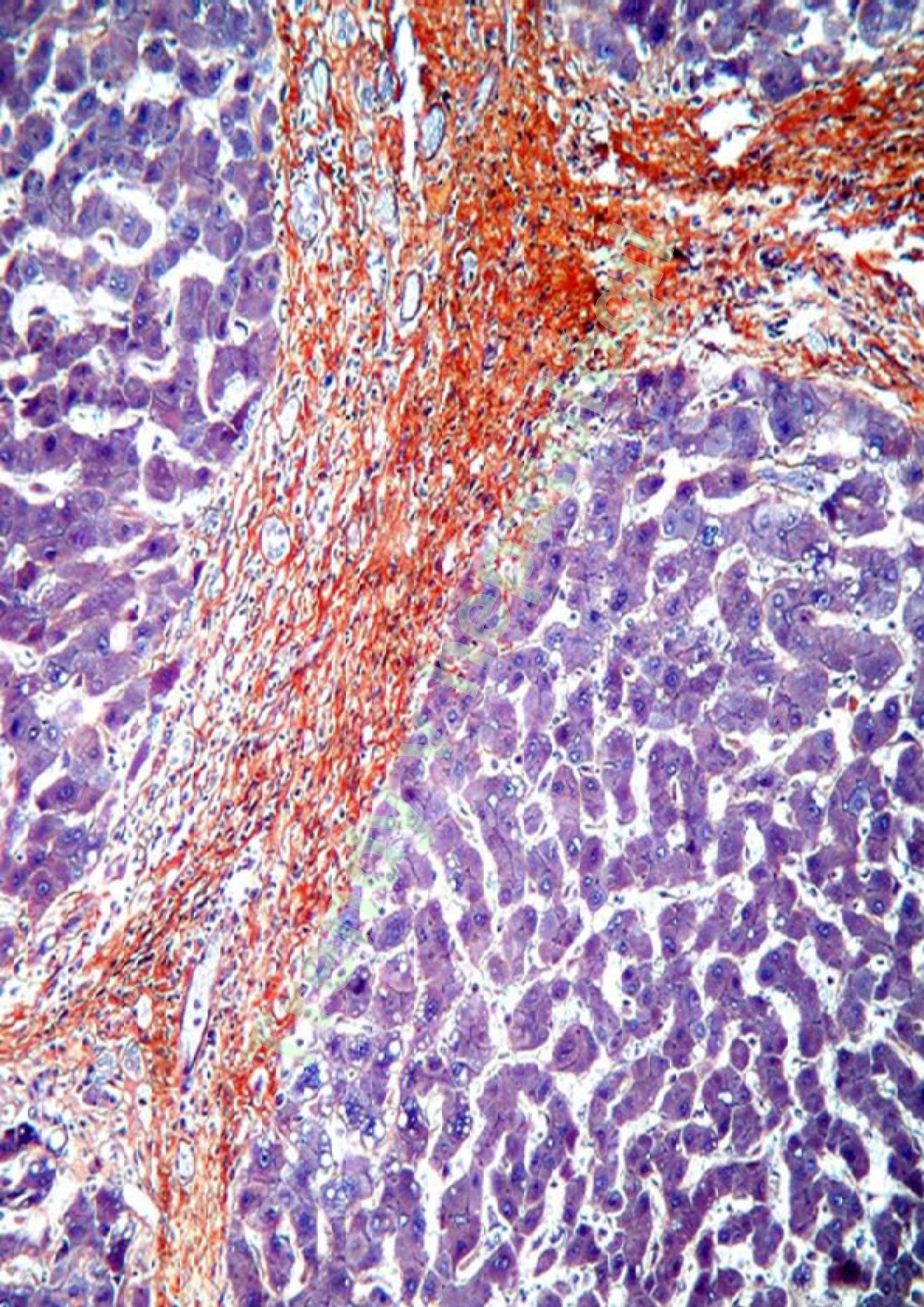
## Literatúra

1. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase 2 study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(26):4293-4300.
2. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *AASLD Practice Guideline*. Hepatology, July 2010.
3. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region in advanced hepatocellular carcinoma: a phase 3 randomised, double blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
4. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts LH, et al. New evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
5. Hrušovský Š. Transplantácia pečene pre nádory. *Gastroenterol prax* 2009; 8(4):201-202.
6. <http://www.recist.com/recist-in-practice>
7. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liv Dis* 2010;30(1):52-60.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-390.
9. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(10):698-711.
10. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655.
11. Peck-Radosavljevic M, Gretten TF, Lammer J et al. Consensus on the current use of sorafenib for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22(4):391-398.
12. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(3):205-216.

prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.

I. interná klinika SZU, Univerzitná nemocnica Bratislava, Nemocnica akad. L. Dérera  
Limbová 5, 833 03 Bratislava  
e-mail: kv1@szu.sk







# Trendy v hepatológii

TRENDY  
V HEPATOLÓGII

**ISSN 1337-9836**