

Maligni tumorji jeter

Rado Janša*

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

Gastroenterolog 2019; suplement 1: 93–99

Ključne besede: Maligni tumorji jeter, maligne spremembe jeter, pregled, diagnostika, terapija

POVZETEK

Maligni tumorji jeter predstavljajo široko, heterogeno skupino sprememb po jetrih. Serumski biomarkerji nas lahko pri tem le usmerijo v odkrivanju izvora le teh. Glavno vodilo so klinična slika, anamnestični podatki, pretekle in sedanje bolezni ter pravilna interpretacija dinamičnih slikovnih preiskav s kontrasti. Tako se lažje orientiramo ali so spremembe benigne, maligne narave ali predstavljajo metastatske spremembe. Pogosto je potrebna biopsija sprememb po jetrih. Zdravljenje je močno odvisno od zamejitve bolezni. Tudi pri zdravljenju razširjene bolezni danes dajemo prednost kombiniranim metodam z interventno radiologijo. Med maligne spremembe jeter prištevamo cistadenokarcinome, angiosarkome, epiteloidne hemangioendoteliome, primarni rak jetrnih celic, rak žolčnih vodov ter različne metastatske oblike rakavih bolezni.

UVOD

Jetrne tumorske spremembe so definirane kot lokalizirane solidne ali cistične spremembe, ki se razlikujejo od preostalega jetrnega parenhima in so zato vidne z različnimi slikovnimi diagnostičnimi tehnikami. Zaradi široke uporabe slikovnih diagnostičnih tehnik je odkrivanje jetrnih sprememb v zadnjih letih močno

poraslo. Diferencialna diagnoza le teh je široka – od benignih sprememb do malignih sprememb, ali potencialno malignih sprememb. Razlikovanje med omenjenimi je diagnostični izziv za klinike, ki morajo slikovne spremembe uvrstiti v celovit pogled na bolnika (klinična slika, dedna komponenta, pretekle bolezni in sedanje bolezni). Posebna skupina bolnikov so bolniki z jetrno cirozo, ali bolniki s ponavljajočimi se steatohepatitisi, kjer je možnost razvoja primarnega jetrnega tumorja povečana. Pri tej skupini bolnikov so močno pomembne dinamične slikovne diagnostične tehnike, s katerimi lahko potrdimo primarni jetrni tumor (radiološka diagnoza), in zaradi tega biopsija jetrnih sprememb v večini primerov ni več potrebna. V primerih, ko jetrna ciroza ni izražena, ali dinamična slikovna diagnostična tehnika ni povsem značilna (LI-RADS kriteriji) je potrebna biopsija za potrditev diagnoze (kljub možnosti prenosa tumorskih celic po bioptičnem kanalu). (1, 2)

Pri bolnikih z znanim rakom, katerega koli izvora, so tumorske mase po jetrih najverjetneje metastatske spremembe. Pri opredeljevanju tumorjev s pomočjo slikovnih diagnostičnih tehnik je zelo pomembno ali je tumor tekočinski ali soliden, in kakšen je vaskularizacijski profil po uporabi kontrastnega sredstva. Pri benignih spremembah (FNH ali adenom) in malignih spremembah (HCC, holangiokarcinom, NET

*doc. dr. Rado Janša, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: rado.jansa@kclj.si

spremembe, ali metastaze) opazujemo arterijski prevzem kontrasta, zato moramo takšne spremembe bolj natančno opredeliti z dinamičnim CT-jem, oz. dinamičnim MRI (v terciarnih centrih tudi UZ s kontrastom), s katerimi natančno opredelimo vaskularno risbo (privzem kontrasta, morebitne nodule v tumorju in izplavljanje kontrasta). To vse pomaga pri zamejevanju možnosti v diferencialni diagnostiki tumorjev jeter. (1, 2)

CISTIČNE NEOPLAZME

Nekatere maligne spremembe se lahko kažejo kot netipične ciste z muralnimi noduli, septami in privzemom kontrasta. To vse so značilnosti, ki predstavljajo sum na malignost. Biliarni cistadenom in cistaadenokarcinom sta tumorja, ki izvirata iz epitela žolčevodov in sta pogostejša pri ženskah. (3)

Cistadenokarcinomi so po navadi dobro diferencirani adenokarcinomi z intercističnimi papilarnimi komponentami. Rastejo počasi. Cistične jetrne metastaze so prisotne tudi pri sarkomih, gastrointestinalnih stromalnih tumorjih, melanomih, raku kolona ali jajčnika. (3)

NECISTIČNE TUMORNE SPREMEMBE JETER

Jetrne metastaze

Maligni tumorji, ki metastazirajo v jetra, so najpogostejšega izvora v pljučih, debelem črevesju, želodcu, trebušni slinavki, žolčniku, dojki in ovarijih. (4) Pri iskanju izvora jetrnih metastaz je pomembna določitev serumskih biomarkerjev ter endoskopske preiskave in ostala slikovna diagnostika. Serumski biomarkerji so zelo uporabni, saj nam nakazujejo izvor jetrnih metastaz, pomembni pa so zlasti pri ocenjevanju učinkov sistemske in druge terapije.

Angiosarkom

Angiosarkom je sarkom pogostega izvora v jetrih z največjo incidenco med 6 in 7 dekadno in je pogostejši

pri moških. Izvira iz enodelnih celic sinusoidov. Simptomi so podobni simptomom kroničnih jetrnih boleznih in so v 15 % diagnosticirani zaradi akutnega hemoperitoneja med razpokom tumorja. (3) Diagnozo je možno potrditi le z analizo tkiva po biopsiji tumorske spremembe.

Jetrni epiteloidni hemangioendoteliom

Jetrni epiteloidni hemangioendoteliom predstavlja redek tumor z nizko stopnjo malignosti. Je žilnega izvora, ki izvira povečini iz jeter pljuč, mehkih tkiv ali kosti. Pogostejši je pri ženskah. Simptomi so nespecifični. Nespremenjen ali brez progressa lahko ostane tudi več let. S slikovno diagnostiko je viden kot multiple periferne nodularne lezije ali jetrne mase, ki so podobe metastatski bolezni. (5, 6) Diagnoza je možna le s pomočjo biopsije in imunohistokemije, zdravljenje pa kirurško ali s sistemsko kemoterapijo.

PRIMARNI KARCINOM JETRNH CELIC (HEPATOCELULARNI KARCINOM, HCC)

Incidenca primarnega jetrnega raka je v porastu in je povezana z visoko smrtnostjo. (7) HCC predstavlja heterogeno skupino bolezni, zdravljenje in izhod pa je odvisno od stadija bolezni, jetrnih testov in statusa pacienta, zato je zelo pomembno odkrivati bolezen v zgodnejših stadijih. Tako je pričakovano preživetje mnogo boljše. Pomembno je poznavanje in sledenje rizičnih skupin bolnikov (EASL in EORTC 2018 priporočila).

Približno 90 % HCC nastane pri rizični skupini bolnikov. Najpogostejši rizični dejavnik so virusne infekcije jeter z virusom hepatitisa B (HBV) in C (HCV), alkohol in izpostavljenost aflatoksinu. V deželah v razvoju, brez programa vakcinacij proti virusu hepatitisa B, je delež HCC povezan s kronično okužbo mnogo višji kot v zahodnem svetu (v Afriki in vzhodni Aziji 60 % incidenca v povezavi s hepatitisom B, v zahodnem svetu pa le v 20 %). Delež povezave HCC s hepatitisom C ostaja glavni rizični dejavnik in je še v porastu. V svetovnem merilu je 54 % HCC povezano s HBV okužbo (približno 400 milijonov ljudi), med-

tem ko s HCV okužbo 31 % populacije (170 milijonov ljudi). (8, 9, 10)

Najpomembnejše tveganje razvoja HCC je jetrna ciroza z visokim portalnim tlakom in kar tretjina teh bolnikov zboli za to boleznijo, to je 1–8 % letno (2 % pri HBV in 3–8 % pri HCV cirozi). (7, 11, 12, 13)

Debelost in ostale metabolne bolezni morajo biti nadzorovane, saj lahko vodijo v razvoj HCC, čeravno mehanizem razvoja fibroze jeter še ni pojasnjen.

Stadiji bolezni

Stadiji bolezni so odvisni od velikosti tumorja, testov jetrne funkcije in stanja telesne zmogljivosti bolnika. Priporočljiv je BCLC sistem stadijev (Barcelona Clinic Liver Cancer -BCLC A, B, C, D stadij) (dokaz 2A, priporočilo 1B) (Tabela 1) (14, 15, 16).

Zdravljenje bolezni

Zdravljenje HCC temelji na odločitvah multidisciplinarnega tima. Obravnava je odvisna od stadija tumorja (Tabela 1) (17–21). Cilj je čim daljše preživetje bolnika ob primerni kvaliteti življenja. Gledano globalno se

odločamo o primerni terapiji glede na dostopnost terapije v posamezni državi. Optimalno preživetje bolnikov s kurativnimi metodami je v 70 % nad 5 let, preživetje bolnikov v srednjem stadiju pa 20–40 mesecev (TACE ali TARE). Pri bolnikih z napredovalo boleznijo je preživetje pod 1 letom (16).

Bolezen večine pacientov je že v napredovali fazi in zato niso primerni za kurativno zdravljenje in/ali transarterijsko kemoembolizacijo ali radioembolizacijo (TACE/TARE). Do leta 2007 nobeno sistemsko zdravljenje ni bilo priporočeno za paciente z napredovalim HCC. Od leta 2007 (v Sloveniji 2008) je standard zdravljenja multitirozin kinazni inhibitor sorafenib. K sistemskemu zdravljenju danes prištevamo še možnost zdravljenja z lenvatinibom (zaviralcem angiogeneze – VEGFR 1-3), pri intermediarnem stadiju HCC pa posebna oblika raditerapije, tj. stereotaktično radioterapijo (SBRT).

Razlika med pacienti z napredovalo in nenapredovalo boleznijo je vpletenost portalne vene ali izven jetrno širjenje (22). Sorafenib podaljša preživetje v primerjavi s placebom, novost od leta 2016 je tudi možnost druge linije zdravljenja z regorafenibom oziroma stopenjska ali sekvenčna terapija (Tabela 2) (16).

Tabela 1: Strategija obravnave bolnikov z diagnozo HCC (prirejeno po Bruix et al.)

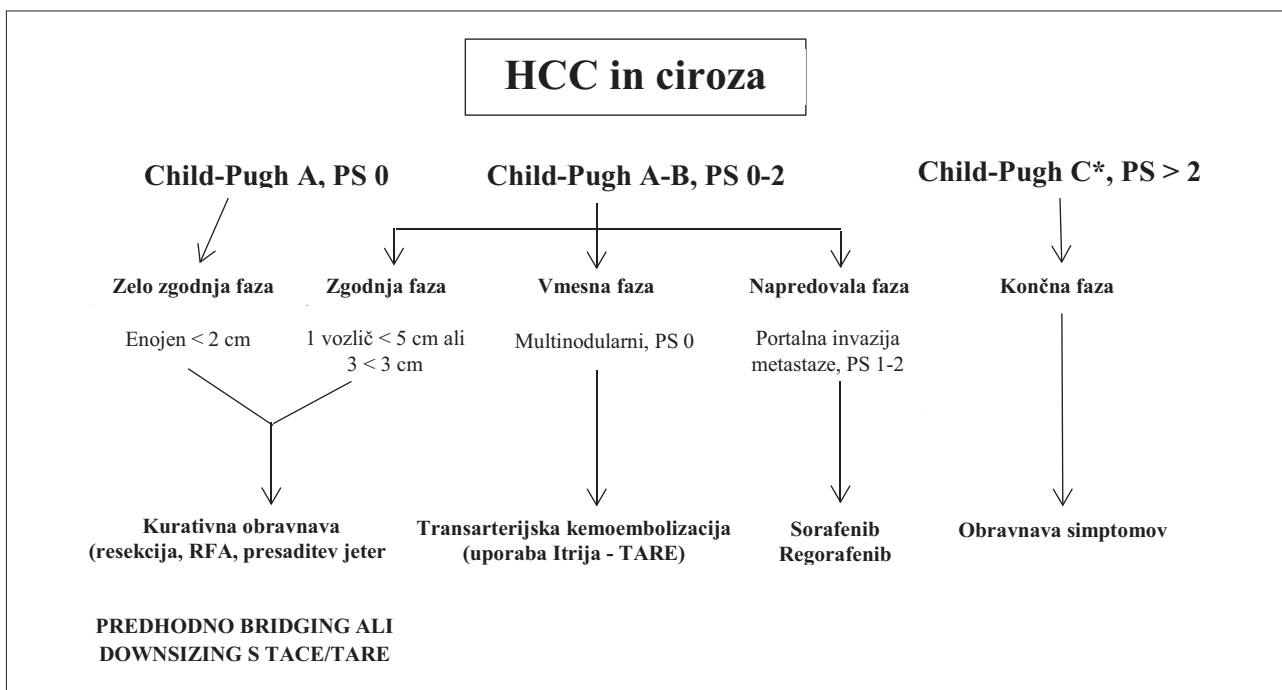







Tabela 2: Sekvenčni pristop k zdravljenju hepatocelularnega karcinoma. (23)

Posebni aspekti	Zdravljenje s koristjo podaljšane preživetja	Indikacija	Stadij BCLC
Jetrna funkcija Portalna hipertenzija Velikost tumorja Število nodulov Lokalizacija tumorja Povezane bolezni Čas do transplantacije jeter	Resekcija, ablacija ali transplantacija 	Bolezen je omejena na jetra Brez simptomov	Zgodnja
Jetrna funkcija Pretok v portalni veni Breme bolezni Povezane bolezni	Kemoembolizacija, SBRT, radioembolizacija 	Bolezen je omejena na jetra Brez vaskularne invazije Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0 Selektivni pristop	Srednja
Jetrna funkcija Povezane bolezni	Sorafenib, Lenvatinib 	Brez omejitev bremena bolezni Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0-2	Napredovalna
Predhodna prenosljivost sorafeniba Jetrna funkcija Povezane bolezni	Regorafenib 	Brez omejitev bremena bolezni Ohranjena jetrna funkcija ECOG PS 0-2	Napredovalna
	Najboljša podporna nega 	Brez omejitev bremena bolezni Okvarjena jetrna funkcija ECOG PS 3-4	Končna

Najpogostejši poročani stranski učinki sistemske terapije so kožni izpuščaji, diareja, alopecija, utrujenost, hipertenzija in anoreksija.

Preventiva

Pomembna primarna preventiva je vakcinacija proti HBV infekciji, ki jo priporočamo vsem novorojencem in rizičnim skupinam ljudi (priporočilo Svetovne

zdravstvene organizacije). Protivirusna terapija bolnikov s kroničnim hepatitisom B in C je priporočilo EASL združenja. (20)

Pomemben del preventive je tudi nadzor skupine bolnikov z alkoholno jetrno okvaro in metabolnim sindromom ter nealkoholnim steatohepatitisom (NASH).

Nadzor nad boleznijo

Implementacija programov nadzora boleznij je pomemben doprinos zdravstvene vladne strategije. Podlaga pa so raziskovanja in analize pojavnosti, umrljivosti in biomarkerjev boleznij (stopnja dokazov 1D, stopnja priporočil 1B). Bolniki z visokim tveganjem pojava boleznij morajo biti zdravstveno nadzorovani (stopnja dokazov 1B, stopnja priporočil 1A) (Tabela 3, 4). (21)

Nadzor nad vsemi omenjenimi rizičnimi skupinami prebivalstva se izvaja z ultrazvočnim pregledom jeter, večinoma na 6 mesecev (stopnja dokazov 1D, stopnja priporočil 1B). (21)

Tabela 3. Dejavniki tveganja za vznik HCC

DEJAVNIKI TVEGANJA	
Kronična okužba z virusom hepatitisa B	prisotnost HBeAg
	bolniki z visoko viremijo
	HBsAg pozitivni
Kronični virusni hepatitis C	
Ciroza (alkohol, PBC, HH, NAFLD in ostalo)	

EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

Tabela 4. Program zgodnjega odkrivanja HCC

PROGRAM ZGODNJEGA ODKRIVANJA HCC
Bolniki s cirozo, Child-Pugh A in B: stopnja dokazov je nizka, priporočila so visoka
Bolniki s cirozo, Child-Pugh C, ki so kandidati za transplantacijo jeter: stopnja dokazov je nizka, priporočila so visoka
Bolniki brez ciroze, okuženi s HBV, z aktivnim hepatitisom ali družinsko obremenjenostjo s HCC: stopnja dokazov je nizka, priporočila so nizka
Bolniki brez ciroze s kroničnim hepatitisom C in napredovalo jetrno fibrozo F3: stopnja dokazov je nizka, priporočila so nizka

EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

Različne študije so pokazale, da določanje alfa-fetoproteina ni stroškovno učinkovito in daje mnoge lažno pozitivne ali lažno negativne rezultate, nima smisla. Zato ga po EASL-EORTC smernicah ne priporočajo (Tabela 5).

Tabela 5. Pomen določanja alfa-fetoproteina v odkrivanju zgodnjega HCC

POMEN DOLOČANJA ALFA-PROTEINA	
kombinacija UZ in določanja AFP najde dodatnih 8 % HCC – vendar:	majhni HCC redko pomembno zvišajo AFP
	vrednost AFP lahko niha tudi brez HCC
	pogosti lažno pozitivni rezultati so vznemirjajoči in dragi
Smernice EASL-EORTC zato določanja AFP z namenom zgodnjega odkrivanja HCC ne priporočajo.	

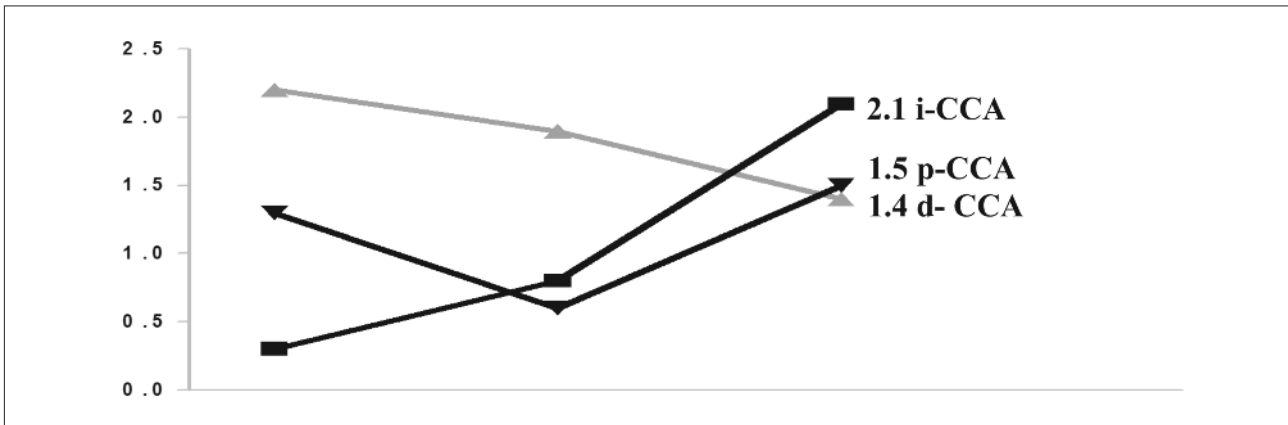
EASL Clinical Practice Guideline, *Journal of Hepatology* 2018, vol. 69

RAK ŽOLČNIH VODOV (HOLANGIOKARCINOM)

Rak žolčnih vodov ali holangiokarcinom je malignom biliarnega vejčja, najpogosteje adenokarcinom. Imunsko-histološko je diagnoza zelo težavna zaradi težke diferencialne diagnostike zlasti z muicnoznim metastatskim kolorektalnim karcinomom (m-CRC) in hepatocelularnim karcinomom (HCC). Glede na anatomske položaje tumorja holangiokarcinom delimo na intrahepatalni, ekstrahepatalni perihilarni (Klatzkinov tumor) in distalni ekstrahepatalni holangiokarcinom. Več kot 95 % teh tumorjev je duktalnih, vendar je intrahepatalni holangiokarcinom v porastu. Med dejavniki rizika pri vzniku tovrstnih malignomov štejemo več dejavnikov: starost, primarni sklerozantni holangitis (PSC), Carolijevo bolezen, različne ciste hloedohusa, anatomske anomalije biliarnega sistema, ki pogosto povzročajo refluks žolča, parazita *Clonorchis sinensis* in *Opisthorchis viverrini* (pogosta v azijskih deželah). (24)

Incidenca boleznij je po svetu zelo različna in je odvisna predvsem od okoljskih in genetičnih faktorjev

Tabela 6: Incidenca različnih vrst holangiokarcinoma (i-intrahepatalni, p-perihilarni, d-distalni)



in v zadnjem desetletju narašča; zlasti je v porasti intracelularni holangiokarcinom (iCCA). V zahodnem svetu je incidenca rak žolčnih vodov 0,3–3,5 primera na 100.000 prebivalcev, medtem ko je na Tajskem 80 primerov na 100.000 prebivalcev. (25)

Med diagnostičnimi možnostmi se omenjajo UZ, CT/MRI s kontrastnim sredstvom, PET-CT, ERCP s krtačenjem, najpogosteje pa je potrebna biopsija.

Terapevtske možnosti pri novo odkritem holangiokarcinomu so zelo različne. Cilj je zgodnje odkrivanje tumorja in možnost kirurške kurativne terapije. Žal je ta mogoča le v približno 30 % primerov. Od tega pa je petletno preživetje le 20–40 %. (25)

Največkrat je tumor zaradi svoje nespecifičnosti odkrit v napredovalem stadiju in so možne le paliativne terapije z mnogo slabšim preživetjem. Med sistemske terapije prištevamo kombinacije Gemcitabin, Cisplatin, FOLFOX v kombinaciji s TACE/TARE. Preživetje napredovane bolezni je v povprečju 11,4 mesece. Pri kombinacijah z interventno radiologijo pa do 24 mesecev. (25)

V splošnem k terapevtskim možnostim, zajetim tudi v najnovejših Evropskih smernicah prištevamo:

- kirurgijo;
- radioterapijo;
- sistemske kemoterapije;
- posegi interventne radiologije (TACE/TARE);
- paliativna simptomatska terapija.

ZAKLJUČEK

V prispevku navajam pregled malignih in potencialno malignih sprememb jeter. Kljub novim slikovnim diagnostičnim metodam nam karakterizacija teh sprememb velikokrat predstavlja izziv, zlasti za klinike pa je izziv pravilne interpretacije. Bolnika klinik pozna celovito, s preteklimi in sedanji bolezni ter morebitnimi rizičnimi dejavniki, zato je pravilna interpretacija slikovne diagnostike poleg radiologov, tudi na strani klinikov. Diferencialna diagnoza je večkrat zelo težavna, velikokrat je potrebna tudi biopsija sprememb ter natančna analiza tkiva s pomočjo imunohistokemije in molekularnih diagnostičnih metod. Ne samo pri različnih terapevtskih možnostih, temveč tudi pri diagnostični opredelitvi sprememb, se nakazuje in poudarja pomembnost multidisciplinarnega sodelovanja različnih strok in specialnosti.

Literatura

1. Bahirawani R, Reddy KR. Review article: the evaluation of solitary liver masses. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28: 953–65.
2. Ishak KG, Goodman ZD, Stocker JT. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Roasi J SHL, ed. *Atlas of tumor pathology*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 2001.
3. de Lope CR, Reig ME, Darnel A, Forner A. Approach of the patient with a liver mass. *Frontline Gastroenterology* 2012;3: 252–262.
4. Pavlidis N, Briassoulis E, Hainsworth J, et al. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer* 2003;39:1990–2005.
5. Mehrabi A, Kashfi A, Funouni H, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107:2108–21.
6. Ferrira Alves VA, Rimola J. Malignant Vascular Tumors of the Liver in Adults. *Semin Liver Dis* 2019;39:1–12.
7. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
8. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
9. Llovet LM, Bruix J. Management of HCC. *Hepatology* 2008;48:1312–27.
10. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma; *N Engl J Med* 2008; 359:378–390.
11. Durnez A, Verslype C, Nevens F, et al. The clinicopathological and prognostic relevance of cytokeratin 7 and 19 expression in hepatocellular carcinoma. A possible progenitor cell origin. *Histopathology* 2006;49:138–151.
12. Burrell M, Llovet JM, Ayuso C, Iglesias C, Sala M, Miquel R, et al. MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: An explant correlation. *Hepatology* 2003;38:1034–1042.
13. Marrero JA, Hussain HK, Umar RK, et al. Improving the prediction of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotics with an Arterially Enhancing Liver Mass. *Liver Transplantation* 2005;11:281–289.
14. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907–1917.
15. Llovet LM, Bruix J. Management of HCC. *Hepatology* 2008;48:1312–27.
16. Forner A, Reig M, Bruix J.; 2018: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30010-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30010-2).
17. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomised study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010;33:41–52.
18. Villanueva A, Llovet JM. Targeted therapies for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140: 1410–1426.
19. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, Riaz A, Ryu RK, Ibrahim S, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010;138: 52–64.
20. Clavien PA, Petrowsky H, DeOliveira ML, Graf R. Strategies for safer liver surgery and partial liver transplantation. *N Engl J Med* 2007;356:1545–1559.
21. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
22. Edeline J, Boucher E, Rolland Y, Vauleon E, Pracht M, Perrin C, et al. Comparison of tumor response by response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) and modified RECIST in patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2011.
23. Forner A., Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2012;379:1245-1255.
24. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27/5:v28–v37.
25. Salati M, Braconi C. Noncoding RNA in Cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2019;39:13–15.