

Problemy diagnostyczne w rozpoznawaniu HCC u pacjentów z marskością wątroby

Diagnostic problems in HCC diagnosis with patients with liver cirrhosis

Monika Pazgan-Simon, Krzysztof Simon

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Wątroby i Nabytych Niedoborów Odpornościowych, AM we Wrocławiu, Wrocław, Polska

Summary: Primary liver cancer (HCC) is the fifth most commonly recognizable cancer in the world. Its progression tends to be very rapid, therefore, considering subtle clinical manifestations, it makes the early diagnosis difficult. Cirrhosis of the liver, regardless of etiology is the most significant risk factor for the HCC development among Polish patients. Patients presenting this kind of pathology should have effective screening performed using the most up to date technology available, because as we know the earlier stages of the disease are manageable and have remarkably better susceptibility to treatment. Earlier diagnosis consequently leads to the improvement of the overall result of treatment. In this review we focus on assessment of widely recognized, traditional, and introduced diagnostic techniques and algorithms with high sensitivity and specificity values.

Słowa kluczowe: liver cirrhosis • HCC • czynniki ryzyka rozwoju HCC

Key words: liver cirrhosis • HCC • risk factors for HCC

Adres do korespondencji: Monika Pazgan-Simon, Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Chorób Wątroby i Nabytych Niedoborów Odporności, AM we Wrocławiu, ul. Koszarowa 5, 51-149 Wrocław, Polska, e-mail: krzysimon@gmail.com

Wstęp

W ciągu ostatniej dekady istotnie poprawiła się przeżywalność i jakość życia pacjentów z marskością wątroby. Równocześnie zarówno w Stanach Zjednoczonych Ameryki Pół. oraz w krajach Europy Zachodniej i Środkowo-Wschodniej, w tym Polsce, wzrosła liczba pacjentów z rozpoznaniem raka wątrobowo-komórkowego (HCC). Jest to zrozumiałe jeśli traktujemy marskość, i to niezależnie od etiologii, jak najważniejszy uznany czynnik rozwoju HCC. Bowiem postęp farmakoterapii, jak i endoskopowych metod zabiegowych istotnie wpłynął na wydłużenie przeżycia pacjentów z marskością wątroby. Natomiast obserwowany w ostatnim dwudziestolecu postęp w technikach diagnostycznych, wprowadzenie nowych metod leczenia chirurgicznego, jak i wprowadzenie terapii systemowej leczenia HCC (sorafenib) jak do tej pory nie wpłynęły w sposób istotny na wydłużenie okresu życia pacjentów z HCC (5 letnie przeżycie <12%). Wydaje się, że może się to wiązać z bardzo późnym rozpoznaniem tej choroby nowotworowej wątroby, która przynajmniej na początkowych etapach swojego rozwoju i progresji przebiega najczęściej bezobjawowo.

W przypadku raka pierwotnego wątroby znane są stany predysponujące do jego wystąpienia (Tabela 1) [1]. W Polsce

HCC występuje najczęściej u pacjentów z pozapalną marskością wątroby na tle zakażeń wirusami hepatotropowymi HCV, HBV. W Japonii 32,5% rozpoznań nowotworu pierwotnego wątroby dotyczy zmian mniejszych niż 2 cm. Diagnoza w tak wczesnym stadium istotnie zwiększa szanse na skuteczną terapię i przedłużenie czasu przeżycia, jednak często zmiana poniżej 2 cm nie prezentuje wszystkich cech pozwalających na jednoznaczne postawienie rozpoznania. U pacjentów z marskością typowo wykrywa się szereg zmian ogniskowych, które mogą być zarówno zmianami regeneracyjnymi, jak i nowotworowymi, ale niekoniecznie nowotworami złośliwymi. W artykule staraliśmy się przedstawić trudności diagnostyczne związane z pierwotnym rakiem wątroby.

Kancerogeneza

Proces powstawania HCC ma charakter niezmiernie złożony. Przewlekłe zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV uważany jest za silny karcynogen), czasem z koinfekcją HDV, czy wirusem typu C zapalenia wątroby (HCV jest słabym karcynogenem), różnorodne zaburzenia metaboliczne, narażenie na czynniki toksyczne (zasadniczo tylko narażenie przewlekłe), działanie czynników środowiskowych może prowadzić do przewlekłego uszkodzenia wątroby, co skutkuje uruchomieniem

Tabela 1. Znane czynniki wysokiego ryzyka rozwoju nowotworu pierwotnego wątroby(HCC) [Schirmacher P, Hepatol Intl, 2010; 4(1): S45–S47].

Uznane czynniki ryzyka
Marskość wątroby bez względu na etiologię (pozapalna! >poalkoholowa >autoimmunologiczna, >inne)
Wirusowe zapalenie wątroby B (ok. 50%) ryzyko $\times 100$
Przewlekła koinfekcja HBV/HDV
Pacjenci z HBeAg dodatnim mężczyźni pochodzenia azjatyckiego >40 lat
Pacjentki z HBeAg dodatnim pochodzenia azjatyckiego > 50 r.ż
Pacjenci z HBeAg dodatnim pochodzenia afroamerykańskiego > 20 r.ż.
Wirusowe zapalenia wątroby C (ok.20% -zasadniczo w wątrobie marskiej) ryzyko $\times 20$
Przewlekła koinfekcje HBV/HDV, HBV/HCV, z koinfekcją HIV i niedoborem odporności
Schistosomoza i zarażenie Clonorchis sinensis (głównie CCC ew. HCC/CCC)
Choroby metaboliczne: (niedobór α -1AT, hemochromatoza, wrodzona tyrozynemia)
Niealkoholowe stłuszczenie wątroby(zespół metaboliczny)
Pacjenci z AIH
Karcynogeny: aflatoksyna B1, thorotrast, „żółcień masłana”,
Leki: hormony anaboliczne,estrogeny, metyldopa, metotreksat
Prawdopodobne czynniki ryzyka
Alkohol (1500 g rocznie) $\times 24 \uparrow$ (w porównaniu z pacjentami bez marskości)
Nikotynizm (20 paczek rocznie) $\times 64 \uparrow$ (w porównaniu z pacjentami bez marskości)
Uwaga: Ryzyko wzrasta przy kumulacji czynników ryzyka i kofaktorów np. marskość + HBV (ryzyko $\times 1000$)

mechanizmów apoptozy, śmierci komórki oraz regeneracji mięszu i przebudowy w kierunku marskości. U >90% pacjentów z HCC zakażonych HBV lub HCV stwierdza się obecność induktorów/ kofaktorów karcinogenezy takich jak: marskość, alkoholizm, narażenie na aflatoksyny (B1), współistnienie "nonalcoholic steatohepatitis", wrodzone zaburzenia metaboliczne (Fe, α 1AT i inne) . Niezależnie od czynnika sprawczego i kofaktorów podstawowy czynnik predysponujący do HCC to: **przewlekły proces martwiczko-zapalny** prowadzący do potencjalnie proonkogennych zmian w wyniku:

1. nasilonego „obrotu” komórkowego, co wiąże się z intensywnym mnożeniem się genomu i wzrostem częstości mutacji (narastanie liczby błędów!),
2. indukcji określonych dróg sygnałowych o znaczeniu pro-onkogenym (NF κ B, Il-6),
3. zmian cytoangioarchitektoniki promującej proliferację hepatocytów (np. w FNH),
4. nasileniem ilościowych i jakościowych zmian w ECM a w konsekwencji zmian w przekazywaniu sygnałów między ECM a hepatocytami (np. poprzez receptory integrynowe). Procesy te mają charakter dynamiczny, a w przypadku marskości wątroby możemy mieć do czynienia równocześnie ze zmianami o różnym charakterze. W przewlekle chorej wątrobie można więc zaobserwować guzki regeneracyjne, progresję do guzków dysplastycznych i w końcu HCC. Rozpoznanie czy powstały guzek ma charakter RG, DG czy HCC wymaga dużej czujności klinicznej, doświadczenia i wykonania panelu badań laboratoryjnych, histologicznych i wizualizujących.

Badanie kliniczne

W przypadku wizyty pacjenta z stanami chorobowymi predysponującymi do rozwoju HCC, podobnie jak i w innych

przypadkach chorobowych, istotny jest dokładnie zebrany wywiad. U wielu pacjentów, szczególnie z marskością, HCC wykrywa się przypadkowo, gdyż pacjenci ci zwykle nie zgłaszają istotnych nowych dolegliwości chorobowych [2]. Część pacjentów (szczególnie w zaawansowanych stadiach HCC) zgłasza jednak znaczne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia, wydolności fizycznej, co często znajduje odzwierciedlenie w wyższej punktacji w skali CHILD-PUGH czy MELD i może to wynikać z pogorszenia funkcji wątroby w przebiegu marskości, ale może być sygnałem nowotworzenia w wątrobie. U części pacjentów istnieje problem alkoholowy (czasem głęboko skrywany), który pogarsza rokowanie. W postaci zaawansowanej HCC zwykle występują poboiewania nadbrzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, utrata wagi ciała, rzadko objawy ostrego brzucha (gdy guz pęknie). Szczególny niepokój hepatologa klinicysty prowadzącego pacjenta z marskością wątroby niezależnie od etiologii czy przewlekle zakażonego HBV musi budzić pojawienie się niczym nie uzasadnionej hypoglikemii, policytymia, hypercholesterolemii, czy feminizacji (u mężczyzn).

Badanie przesiewowe

Uważa się, że pacjenci ze zwiększonym ryzykiem rozwoju raka wątrobowo-komórkowego powinni podlegać badaniom przesiewowym obejmującym badanie ultrasonograficzne wątroby oraz stężenie AFP co 6 (Europejskie, Brytyjskie, Japońskie Towarzystwo Hepatologiczne) – 12 miesięcy (Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą). Pacjenci z bardzo wysokim ryzykiem rozwoju HCC, obciążeni wywiadem rodzinnym w kierunku HCC powinni być badani co 3–6-miesięcy. W przypadku pojawienia zmian ogniskowych mniejszych niż 1–2 cm lub o niejasnym charakterze wskazane jest



powtórzenie badań co 3 miesiące – co związane jest z czasem podważania się masy guza (1–20 miesięcy, średnio 4 miesiące).

Szczególnie liczna grupę w naszej populacji stanowią pacjenci z przewlekłym procesem zapalnym wątroby, lub marskością wątroby, często leczeni przeciwwirusowo. U pacjentów z marskością wątroby zakażonych HCV leczonych interferonem i rybawiryną, mimo przeciwnowotworowej aktywności interferonu, nigdy nie należy zapominać o systematycznym wykonywaniu badań przesiewowych, gdyż w części przypadków możemy wykryć rozwijający się proces nowotworowy. Podobnie jest w przypadku marskości wątroby czy przewlekłego zapalenia wątroby typu B leczonych interferonem czy analogami nukleozydowymi i nukleotydowymi [3].

Pytaniem otwartym pozostaje częstość badań kontrolnych pacjentów z zespołem metabolicznym i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby przebiegającym niezależnie lub w powiązaniu z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby. Z uwagi na pojedyncze doniesienia o zwiększonym ryzyku nowotworzenia w tej grupie oraz na obserwowane zmiany populacyjne w zakresie wzrostu BMI wydaje się, że badania przesiewowe w kierunku HCC należy wykonywać także w tej grupie pacjentów.

Biochemiczne markery HCC

Alfafetoproteina – AFP

Stężenie AFP powyżej 350–400 ug/L uważane jest za graniczne przy rozpoznaniu pierwotnego raka wątroby. Jednak czułość i specyficzność tego badania wynosi odpowiednio jedynie 65% i 96%. Badania wskazują, że w przypadku zmian nowotworowych mniejszych niż 3 cm czułość spada do 25%; ponadto aż 80% zmian w początkowym stadium może przebiegać z prawidłowym stężeniem AFP. Równocześnie w 35,6% przypadków marskości wątroby bez uchwytanych zmian ogniskowych, oraz w trakcie kolejnych zaostrzeń procesu zapalno-martwiczego stwierdzamy podwyższone stężenie AFP. Dlatego według większości ekspertów badanie stężenie AFP nie jest zalecane w diagnostyce przesiewowej HCC; wydaje się, że bardziej wartościowym w tym względzie jest tylko AFP-L3. Niemniej, niezależnie od wartości bezwzględnych, postępujący wzrost wartości stężeń AFP uzasadnia celowość pilnego wykonania badań wizualizujących (USG, CEUS, KT, NMR) wątroby. AFP-L3 jest izoformą alfa fetoproteiny charakteryzującą się wyższą czułością – do 95% w diagnostyce raka wątroby. Wykazano, że ten biomarker umożliwia rozpoznanie raka wątroby u pacjentów z marskością, nawet przed uwidocznieniem zmiany technikami obrazowymi [4].

Des-gamma karboksyprotrombina (DCP)

Czynnik ten charakteryzuje się wysoką czułością 53–89%, specyficznością 86–99% i dokładnością diagnostyczną 59–84%. Ten biomarker oznaczany w surowicy krwi polecany jest obok AFP-L3 do profilaktyki przesiewowej HCC. Jednak wydaje się, że najdokładniejszym badaniem przesiewowym byłoby równoczesne badanie 3 biomarkerów: AFP, DCP i GPC3, co jednak istotnie zwiększa koszty tak prowadzonych badań przesiewowych.

Badania obrazowe

Celem badań obrazowych jest jak najwcześniejsze wykrycie zmiany ogniskowej i ocena jej charakteru. Zgodnie

z obowiązującym kryteriami za wczesną postać raka wątrobowo-komórkowego uważa się zmiany < niż 2 cm. Spośród aktualnie dostępnych w praktyce klinicznej badań obrazowych w diagnostyce HCC przydatne są badanie: USG, USG "power-doppler", USG z kontrastem (CEUS), arteriografia, TK (badanie z kontrastem) TK spiralne, NMR (badanie z kontrastem). Najbardziej dostępnym, bezinwazyjnym i najtańszym badaniem jest niewątpliwie USG jamy brzusznej. Czulość tego badania wynosi 65–80%, a specyficzność 90% (niestety w przypadku guzów wczesnych tylko ok. 30%). W grupie pacjentów z marskością wątroby bardzo często równocześnie mamy do czynienia ze zmianami ogniskowymi o różnicowanym charakterze: zmiany zarówno regeneracyjne, jak i nowotworowe. Badaniem istotnie ułatwiającym diagnostykę różnicową niewątpliwie jest ultrasonografia z kontrastem (CEUS), która umożliwia ocenę unaczynienia zmian w trakcie badania [5]. W USA badanie to jest zalecane co 3–6 miesięcy dla kontroli bardzo małych zmian < 1 cm; również w przypadku zmian guzkowych – 1–2 cm CEUS odgrywa istotną rolę w ocenie charakteru zmian. Dla potwierdzenia charakteru zmian ogniskowych wątrobie wysoce przydatne są: tomografia komputerowa z kontrastem (w przypadku guzów wczesnych czułość ok. 50%) [6], tomografia komputerowa techniką spiralną, a najlepiej rezonans magnetyczny z kontrastem (w przypadku guzów czułość ok. 70%) [7]. Typowe zmiany charakteryzują się nadmiernym unaczynieniem w fazie tętnicznej i szybkim wypłukiwaniem kontrastu w fazie żyłnej. Rozwój techniki wykonania rezonansu mechanicznego oraz zastosowanie środków kontrastowych coraz lepiej penetrujących do odpowiednich narządów i tkanek umożliwia nie tylko trafne zróżnicowanie zmian przednowotworowych i nowotworowych, ale co ważniejsze również dostarcza informacji o zmianie charakteru sygnału w marskiej wątrobie, na granicy czy nawet przed pojawieniem zmian ogniskowych. Tomografia komputerowa z kontrastem jest uważana za możliwą technikę skriningową u niektórych pacjentów, np. z otyłością. Jest techniką droższą i niestety narażającą pacjenta na dużą dawkę promieni RTG. Wg aktualnych standardów rozpoznanie HCC uważa się za prawie jednoznaczne jeśli: w 2 badaniach wizualizujących stwierdza się guz wątroby nadmiernie unaczyniony w fazie tętnicznej; lub w 1 badaniu wizualizującym stwierdza się guz nadmiernie unaczyniony a wartości AFP przekraczają 400 ng/ml.

Prognostyczne Markery Genomowe

Pojawiają się też doniesienia i odniesienia grup eksperckich w sprawie prognostycznych markerów genomowych, z których kilka otrzymało już rekomendacje REMARK (Tabela 2) [8]. Niewykluczone, że w przyszłości badania miRNA zrewolucjonizują diagnostykę i prowadzenie pacjentów również z HCC.

Biopsja wątroby

Badaniem jednoznacznie potwierdzającym rozpoznanie jest badanie histopatologiczne biopsjatu wątroby, jednak dopiero zmiany wielkości 2 cm udaje się potwierdzić w 95%. W 85–95% badanych biopsjatów z HCC stwierdza się obecność swoistych biomarkerów glypican-3, LYVE-1, survivin co ułatwia i przyspiesza postawienie diagnozy. Niemniej potwierdzenie histologiczne rozpoznania jest często utrudnione przez niejednoznaczne wyniki biopsji lub wykonanie biopsji niemożliwe u chorych z przeciwwskazaniami do nakłucia. Należy też pamiętać, że u pacjentów z marskością wykonanie biopsji wątroby wiąże się ze zwiększonym ryzykiem

Tabela 2. Prognostyczne markery genomowe zaaprobowane przez REMARK.

Zmiany molekularne zmiany w mRNA	Znaczenie kliniczne	Rok zgłoszenia	Główni autorzy (liczba badanych)
Poor survival signature	Marker krótkiego przeżycia	2008	Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M i wsp. (307pacjentów)
EpCAM signature	Marker krótkiego przeżycia	2008	Yamashita T, Forgues M, Wang W i wsp. (40/238)
Venous metastases signature	Przerzuty żylne	2006	Budhu A, Forgues M, Ye Q i wsp.
Class A i/lub hematoblast signature	Marker krótkiego przeżycia	2006	Lee JS, Heo J, Libbrecht L i wsp. (61 ludzkie/30 mysie)
Down- regulation miR-26a	Marker krótkiego przeżycia	2009	Ji J, Shi J, Budhu A i wsp. (241)
20-miRNA signature	Przerzuty żylne, przeżycie całościowe	2008	Budhu A, Jia HL, Forgues M i wsp. (131/241)

krwawienia, a także z minimalnym ryzykiem rozsiewu procesu nowotworowego [9]. Charakterystyczne wyniki badań obrazowych umożliwiają w wielu przypadkach wczesne rozpoznanie HCC, a w połączeniu z innymi objawami (m.in. stężenie AFP) eliminują konieczność badania histologicznego. Zgodnie ze standardami światowymi zaakceptowanymi przez AASLD i EASL nie wykonuje się już weryfikacji histologicznej, postawionego jednoznacznie technikami nieinwazyjnymi, rozpoznania pierwotnego raka wątroby.

Podsumowanie

HCC jest więc nieco innym nowotworem wymagającym uwagi klinicyści i cierpliwości diagnostycznej. Integralnym elementem leczenia HCC u pacjentów zakażonych HBV lub HCV pozostaje terapia p/ wirusowa. Stąd chory z HCC wymaga interdyscyplinarnej opieki ze względu na współistnienie dwóch lub więcej różnych, ale zależnych od siebie chorób.

Piśmiennictwo:

- Schirmacher P: Molecular mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Hepato Int*, 2010; 4(1): S45-47
- Colombo M, Sangiovanni A: How I manage my patients with hepatocellular carcinoma *Liv Intl*, 2011; 31(S1):145-50
- Shimomura S, Ikeda N, Saito M i wsp.: Long term interferon therapy after radiofrequency ablation is effective in treating patients with HCV-associated hepatocellular carcinoma. *Hepato Int*, 2011; 5: 559-66
- Wang H: Biomarkers for the diagnosis of HCC. *Hepato Int*, 2010; 4(1): S77-80
- Kim TK, Lee KH, Khalili K, Jang H-J: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced ultrasound. *Abdom Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s000261-011-0686-0
- Matsui O, Kobayashi S, Sanada J i wsp.: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: hemodynamic evaluation (angiography-assisted CT) with special reference to multi-step hepatocarcinogenesis. *Abdom Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s00261-011-9685-1
- Bartolozzi C, Battaglia V, Bozzi E: Hepatocellular nodules in liver cirrhosis: contrast-enhanced MR. *Abdom. Imaging*, 2011; DOI: 10.1007/s00261-011-9687-z
- Villanueva A, Hoshida Y, Toffanin S i wsp.: New Strategies in Hepatocellular Carcinoma: Genomic Prognostic Markers. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/16/19/4688.long>
- Bolondi L, Cheng A-L, Di Bisceglie AM: Handbook of hepatocellular carcinoma, *Evolving Medicine*, 2009; 13-16, 35-37

