

Multimodal approach in Hepatocellular Carcinoma (HCC) and the role of the gastroenterologist in the diagnosis and treatment. Case reports



Stoyan Handzhiev, A. Marinov, D. Petov, A. Dudov, V. Stoyanova, I. Kostadinova, M. Petrova, Ts. Boshnankova, I. Petrov, N. Nedev, P. Dakova, B. Krumov

Gastroenterology Clinic, Cardiology Clinic, Imaging Diagnostics Clinic, Clinical Pathology, Radiation Therapy, Nuclear Medicine Clinic, Acibadem City clinic University Hospital (Mladost, Cardiovascular Center), Acibadem City clinic Tokuda Hospital, Sofia, Bulgaria

keywords:

HCC, gastroenterologist, locoregional therapies

Hepatocellular Carcinoma (HCC) is closer associated with liver cirrhosis and in fact is the main cause for death in patients with this disease. And so, it is now recognized as one of the most prevalent and lethal neoplasia worldwide.

Early detection of the disease with a small tumor (single) in a liver with a preserved functional capacity, presupposes definitive radical (surgical, ablative, transplant) treatment (40%) with overall survival (OS) of more than 5 years in 75-80%. In 20-25% of the cases, the treatment is palliative, and in 10% of the cases the disease is in advanced (terminal) stage with OS of less 6 months. The early detection and good prognosis in HCC requires participation of a multidisciplinary team of general practitioner, radiologist, oncologist, nuclear expert, radiology specialist, pathomorphologist and gastroenterologist (hepatologist).

The role of the gastroenterologist in this tumor board is complex with practical application of the knowledge for the causal dependence of HCC with HCV, HBV infection, alcohol steatohepatitis (ASH), non-alcohol steatitis, participation of in the diagnostic and treatment and surveillance of patients according to the guidelines and recommendations of the European (EASL) and world (AASLD, JASLD) institutions for study of the liver and the European (ESMO) and American (ASCO) oncology societies. We present the participation of the tumor board and the role of the gastroenterologist/hepatologist in the diagnosis and treatment in an oncology center and the experience of the staff with cases with HCC in our practice.



Стоян Ханджиев, А. Маринов, Д. Петров, А. Дудов, В. Стойнова, И. Костадинова, М. Петрова, Ц. Бошнакова, И. Петров, Н. Недев, Б. Крумов

Клиника по гастроентерология, Клиника по кардиология, Клиника по образна диагностика, Клиника по патоморфология, Клиника по лъчетерапия, Клиника по Нуклеарна медицина, Отделение по Клинична патология, Аджбадем Сити клиник УМБАЛ (Младост, Сърдечносъдов център), Аджбадем Сити клиник МБАЛ Токуда, гр. София

ключови думи:

HCC, гастроентеролог, локарегионални терапии

МУЛТИМОДАЛЕН ПОДХОД ПРИ ПЪРВИЧЕН ЧЕРНОДРОБЕН РАК И РОЛЯТА НА ГАСТРОЕНТЕРОЛОГА

Случаи от практиката

Първичният чернодробен рак (HCC) е непосредствено свързан с чернодробната цироза и в действителност е най-честа причина за смъртност при пациенти с това заболяване. В този смисъл HCC се явява като една от водещите причини за смърт от онкологична болест по света.

Ранното откриване на заболяването, с установяване на малък (единичен) тумор в черния дроб със запазен функционален капацитет, предполага радикално (хирургично, аблативно, трансплантация) лечение с (40%) преживяемост повече от 5 години в 75-80% от случаите. В 20-25% от случаите лечението е палиативно, а в около 10% се диагностицира напреднал стадий, с преживяемост до 6 месеца.

Ранното откриване и добрата прогноза при HCC изисква участието на мултидисциплинарен екип и подход от общопрактикуващ лекар, образен експерт, медицински онколог, нуклеарен специалист, лъчетерапевт,

патоморфолог, гастроентеролог (хепатолог). Ролята на гастроентеролога в този туморен борд е комплексна и свежда до практическо приложение на познанията за причинно-следствената зависимост на НСС с HCV, HCV инфекцията, хроничната алкохолна болест, неалкохолният стеатохепатит, с участие в диагностиката, лечението и проследяването на тези пациенти, съобразено с насоките и препоръките на европейските (European Association for Study of the Liver – EASL) и световните (American Association for Study of the Liver – AASLD, Japanese Association for Study of the Liver – JASLD) институции за лечение на заболяването на черния дроб и Европейската (ESMO) и Американската (ASCO) онкологични организации.

Представяме участието на туморен борд и ролята на гастроентеролога в диагностичния и терапевтичен план в един онкологичен център.

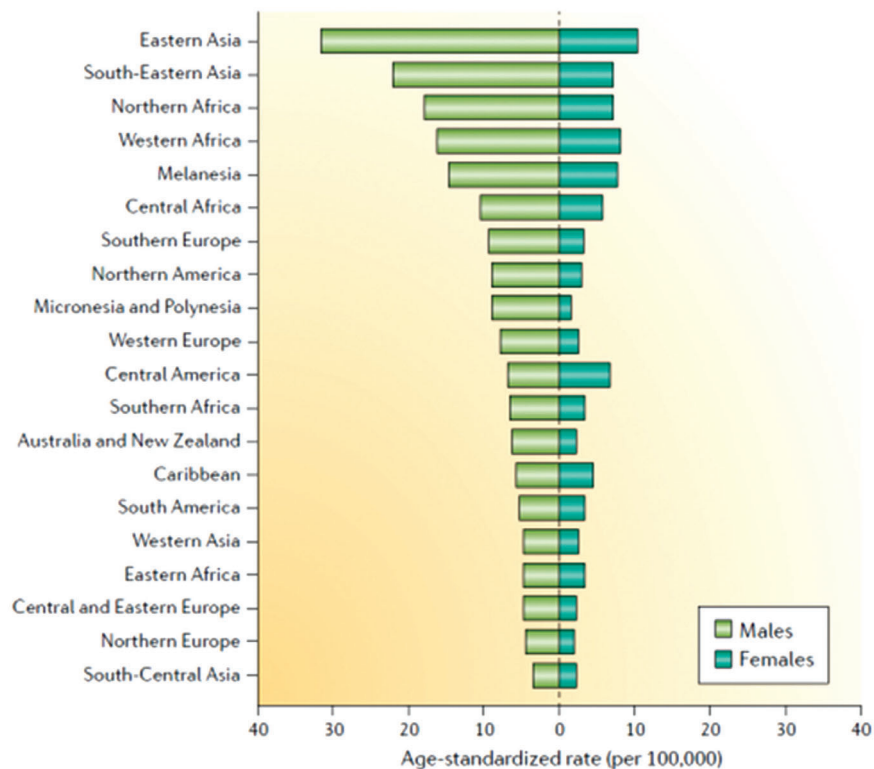
Въведение

В световен мащаб ракът на черния дроб е втората по честота причина за смърт вследствие на чернодробно заболяване^[1]. Ракът на черния дроб до голяма степен е проблем на по-слабо развитите региони, където през 2012 г. са възникнали 83% (50% в само в Китай) от очакваните 782 000 нови случаи на рак в света. В САЩ е изчислено, че за 2016 г. ще бъдат диагностицирани 39 230 нови случаи. Това е петият по честота рак при мъжете и девети при жените. Най-честият тип рак на черния дроб е хепатоцелуларен карцином – (НСС/ХЦК) в >80% от случаите (Фиг. 1).

Новозаболените в България, по данни за периода 2010-2013 г. според извадка от Националния онкологичен регистър, по години и пол, показва тенденция за намаляване на броя на диагностицираните, като се запазва съотношението мъже/жени – 3:1 и честота 2.4%.

Новозаболените от НСС/ХЦК в България:

- 2010 г. – 570 м. и 485 ж. общо 1055
- 2011 г. – 404 м. и 202 ж. общо 606
- 2012 г. – 405 м. и 157 ж. общо 562
- 2013 г. – 383 м. и 195 ж. общо 578



Фигура 1

Подобна тенденция се наблюдава и сега, с предположението, че с ликвидиранието на хепатит С инфекцията ще се редуцира заболяемостта, съответно смъртността от НСС. За съжаление, хепатит В инфекцията, метаболитният синдром, алкохолният и неалкохолният стеатохепатит (ASH, NASH) продължават да са в основата на причинно-следствената

зависимост от НСС. Лошата прогноза и ограничените терапевтични възможности са резултат от късното диагностициране^[1]. На Фиг. 2 е показана мултифакторната генеза на НСС с различните етиологични фактори^[3-5].

И докато съществува тенденция за намаляване на смъртността при

повечето онкологични заболявания, ракът на черния гроб и меланомът, бележат повишен ръст на смъртност според статистика на ASCO и поставят НСС на първо място за периода 1990-2009 г.

Определено, увеличаването на честотата на НСС е резултат от увеличаването на броя на пациентите с цироза, в резултат на HBV, ASH, NASH и диабет и по-дългата преживяемост на пациенти с цироза^[6]. Навременната диагностика, правил-

ният терапевтичен подход, проследяването, изискват познаване на проблема и прилагането на действия от мултидисциплинарен екип (борг), съобразен със световните насоки и препоръки (Фиг. 4).

В този модел на туморен борг гастроентерологът (хепатолог) е ключовата фигура с теоретични познания и технически умения за диагнозата, лечението на хроничните чернодробни заболявания, вземането на биопсичен материал и

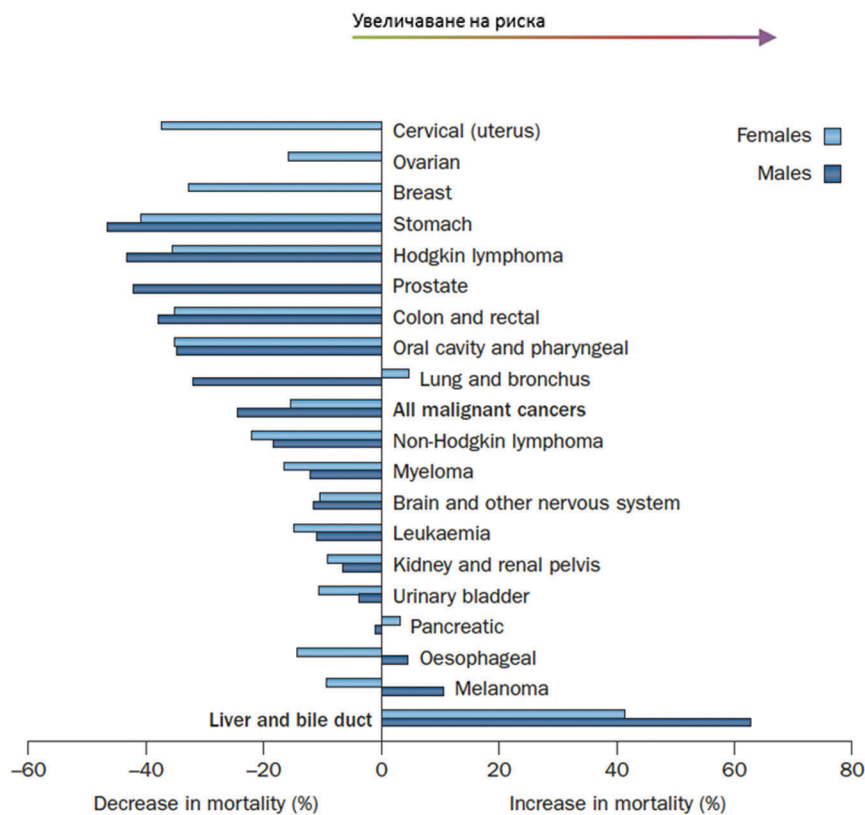
прилагането на локорегионалните терапии. Забавянето на диагнозата и комплексната оценка от туморен борг е свързано с лоша прогноза. Отправна точка за правилен подход е стагиращо-терапевтичната класификация на Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), спрегната с препоръките на EASL (Фиг. 5)^[7,8].

Правилната оценка на клиничния стадий, патоморфологичния субстрат на НСС, извършена своевременно от мултидисциплинарния екип, определят терапевтичния подход^[8] (Фиг. 6).

Ролята на гастроентеролога като участник в туморния борг е в основата на доказването на заболяването с първоначалната ехографска диагноза, обогатена с всички приложения на Doppler, контрастно-усилена (CEUS) ехография, извършването на прицелна биопсия с хистологична верификация и оригиналното приложение на локорегионалните терапии (радиофреквентна, микровълнова, етанолова) аблации (RFA, MWA, PEI), съобразени със световните и европейски насоки и препоръки. Прогнозата при НСС са големият брой рецидиви след радикално хирургично лечение и при трансплантирани болни, както и т.нар. интермедиерен стадий на заболяването. В съвременен аспект, препоръките на EASL позволяват отклонение от изискванията на BCLC. Интервенционният гастроентеролог е активният субект, който в консенсус с другите участници в туморния борг, прилага локорегионалните терапии самостоятелно или съчетано с TACE и системни (таргетни) терапии със Sorafenib, Regorafenib и др. В този смисъл представяме извадка от опита на клиниката по гастроентерология в един онколо-



Фигура 2:
Мультифакторна патогенеза на НСС/ХЦК



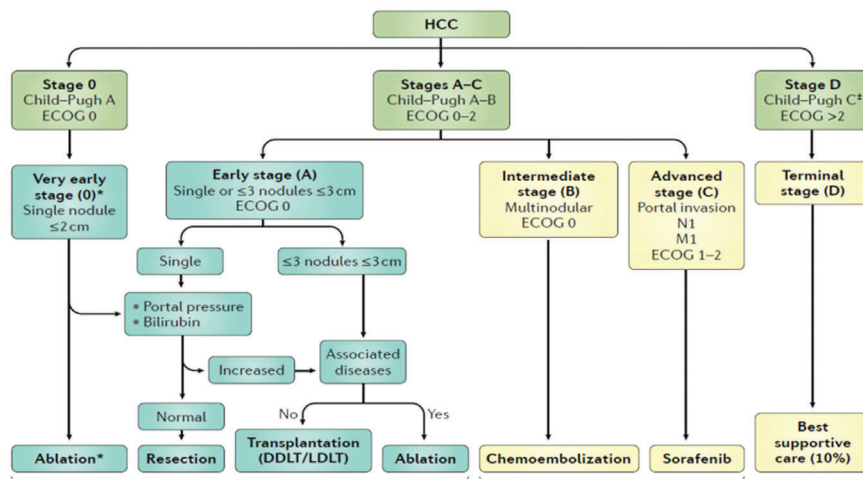
Фигура 3:
Тенденция за смъртността на пациенти с различни злокачествени заболявания в САЩ между 1990-2009 г.^[6]

гичен център, като елемент на мултидисциплинарен диагностично-терапевтичен подход при ХСЦ, като част от пациентите са изпратени от други онкологични структури. На Табл. 1 избирателно са представени случаи от нашата практика, диагностицирани с всички образни методи (US, CT, MRI) и хистоморфологично. Терапевтичният подход, дефиниран от туморния борд е съобразен с BCLC класификацията, с вариация в някои случаи, в интермедиерен стадий и проведена комбинирана терапия (резекционна, аблационна, интерартериална, системна).

Резултатите от проведената терапия са проследени клинично-лабораторно (α-фетопротеин), образно (US, CT, MRT) с промяна в терапевтичната стратегия в случаите с прогресия на заболяването. Отчитаме добър резултат от прилагането на комбинирани терапии при хетерогенния интермедиерен (напреднал) стадий, което поведение се споделя от голям брой експерти в големи групи пациенти на европейския, американския и азиатския континент^[9-11].



фигура 4: Мултидисциплинарен подход



фигура 5: Стагиране по BCLC и терапевтична стратегия

Заклучение

- Ранната диагноза на ХСЦ изисква познаване на рисковите фактори за неговото развитие.
- Скрининговото проследяване на пациенти с HCV, HBV, диабет, AHS, NASH и чернодробна цироза е приоритет на специалиста гастроентеролог.
- Участието на гастроентерологичен експерт в туморен борд гарантира завършен мултидисциплинарен подход за избор на правилна терапевтична стратегия за ХСЦ.



ТАСЕ, транскатетерна артериална химиоемболизация; РФА, радиофреквентна аблация

фигура 6: ХСЦ/ХЦК: настоящи терапевтични подходи

таблица 1

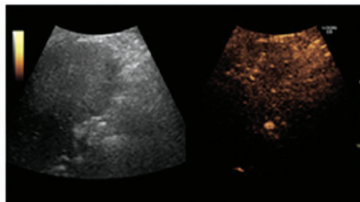
Брой	Мъже	Жени	Възр.	Хист. +	Цироза	HBV	HCV	αFP	TACE	RFA	TACE+RFA	SOR	RFA+SOR	TACE/SSOR
48	38	10	34-83	40	30	20	9	3.3-555	10	20	5	5	6	2

Починали – 12 Давност на цирозата 2-15 год.

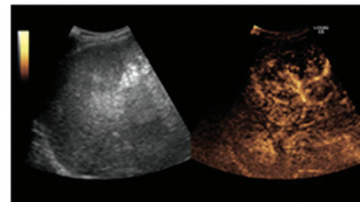
- Прилагането на локорегионални аблативни терапии от интервенционален гастроентеролог е част от комплексния подход при нелекуван първичен HCC, в случаи на рецидив и при комбинирано лечение, съобразено с насоките и препоръките на европейските и световни организации. ■

Случаи от практиката:

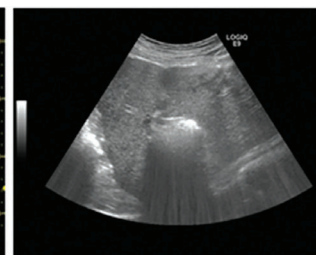
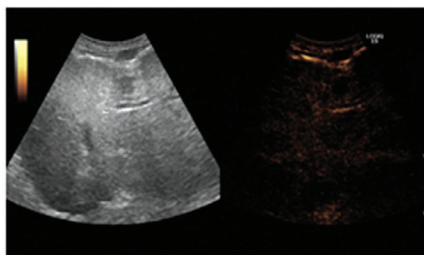
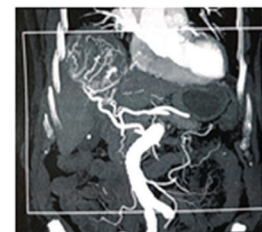
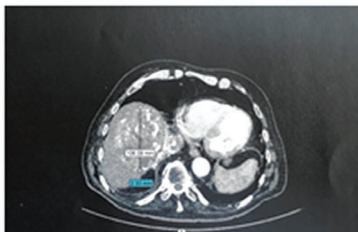
HCC (49г. м.) отпаднал от листата за трансплантация RFA /3/ Sorafenib SD (стабилно състояние)



HCC (46г. м.) отпаднал от листата за трансплантация TACE/RFA /1/ Sorafenib SD



TACE/CT



HCC (68г. ж.) резекция, рецидив, RFA (3) PEI (1) Sorafenib SD

RFA (3)

книгопис:

1. Llovet JM et al. Hepatocellular carcinoma, Nat Rev Dis Primers. 2016 Apr 14;2:16018. doi: 10.1038/nrdp.2016.18.
2. El-Sebag HB, Gastroenterology 2004;126:460-8.
3. Rivenbark AG, Coleman WB. Clin Cancer Res. 2007;13:2309-12. 2. Thorgeirsson S, Grisham JW. Nat Genet. 2002;31:339-46. 3. Wang XW, et al. Toxicology. 2002;181-182:43-7.
4. Thorgeirsson S, Grisham JW. Nat Genet. 2002;31:339-46. 3. Wang XW, et al. Toxicology. 2002;181-182:43-7.
5. Koike K. Hepatol Res. 2005;33:145-50.
6. Llovet JM et al. Advances in targeted therapies for hepatocellular carcinoma in the genomic era. Nat Rev Clin Oncol. 2015 Jul;12(7):408-24. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.103. Epub 2015 Jun 9.
7. Hyder et al, J Am Coll Sur 2013.
8. Llovet JM, et al. J Natl Cancer Inst 2008;100:698-711Verstyp, et al. Ann Oncol 2012;23(Suppl 7):vi41-8.
9. Transarterial chemoembolization and sorafenib in hepatocellular carcinoma. Giuseppe Cabibbo, Silvia Tremosini, Giovanni Galati, Giancarlo Mazza, Gennaro Gadaleta-Caldarola, Giuseppe Lombardi, Michela Antonucci & Rodolfo Sacco.
10. Combination therapy of radiofrequency ablation and transarterial chemoembolization in recurrent hepatocellular carcinoma after hepatectomy compared with single treatment. Wei Yang, Min Hua Chen, Mao Qiang Wang, Ming Cui, Wen Gao, Wei Wu, Jin Yu Wu, Ying Dai, Kun Yan.
11. Combination Therapy of Radiofrequency Ablation and Transarterial Chemoembolization for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study. Tang C, Shen J, Feng W, Bao Y, Dong X, Dai Y, Zheng Y, Zhang J.



HCC (72г. ж.) TACE/Sorafenib (спрян) PD (прогресия)