

РИСКОВИ ФАКТОРИ И ПРЕВЕНЦИЯ НА ХОЛАНГИОЦЕЛУЛАРНИЯ КАРЦИНОМ

ХОЛАНГИОЦЕЛУЛАРНИЯТ КАРЦИНОМ Е ХЕТЕРОГЕННА ГРУПА ОТ ЗЛОКАЧЕСТВЕНИ ЗАБОЛЯВАНИЯ с епителен произход, с признаци на холангиоцитна диференциация. Характеризира се с висока смъртност поради своята агресивност, късна диагноза и ограничени терапевтични възможности. Обзорът представя установените и потенциални рискови фактори за появата на това заболяване.



доц. д-р Диана
Ганчева, гм

УМБАЛ „Света
Марина“, гр. Варна,
Клиника по
гастроентерология

Въведение

Холангиоцелуларният карцином (Cholangioellular Carcinoma – CCA) е изключително агресивен карцином. Представлява хетерогенна група от злокачествени заболявания с епителен произход, тип аденокарцином. Разпространението и смъртността се увеличават в световен мащаб, а терапевтичните възможности са ограничени. Прогнозата е лоша. Единствената терапевтична възможност е оперативното лечение на заболяване в ранен стадий.

Епидемиология

CCA съставлява около 3 до 5% от всички гастроинтестинални тумори. Той е вторият най-разпространен първичен чернодробен тумор след хепатоцелуларния карцином.

Честотата на интрахепаталния (iCCA) CCA се увеличава в много западни страни и САЩ. CCA е много по-чест сред испанската и азиатската популации – 2.8-3.3/100 000. По-голямата честота в Южна Азия се дължи на ендемично хронично паразитно заразяване. Налице е тенденция за увеличаване честотата и на екстрахепаталния CCA (eCCA). Налице е лек превес на мъжкия пол. Възрастта при диагнозата е средно 50 г.^[1]

Анатомична класификация

- Интрахепатален CCA – iCCA.
- Екстрахепатален CCA – eCCA.
 - Перихиларен CCA – pCCA (Klatskin tumor).
 - Дистален CCA – dCCA.

Разпределение

- Перихиларен CCA – 50%.
- Дистален екстрахепатален CCA –

40-42%.

- Интрахепатални тумори – 8-10%.
- Смесен хепатоцелуларен-холангиоцелуларен – ≤1% от всички чернодробни карциноми^[2-4].

Рискови фактори

Определянето на рисковите фактори (РФ) за CCA има значение за търсенето на по-добри начини за предотвратяване появата на това заболяване. Налице са няколко установени РФ за CCA. Други са възможни потенциални РФ. Различната експозиция на РФ е отговорна за различната географска честота.

Паразитни инфекции

Значение имат чернодробните метили – *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis*. Срещат се главно в Югоизточна Азия. Паразитите повишават чувствителността на холангиоцитите към ендогенни и екзогенни карциногени чрез хронично гразнене и възпаление, повишен клетъчен turnover, имунологичен дисбаланс, директно освобождаване на митоген-

Ключови думи:
холангиоцелуларен
карцином,
рискови фактори,
превенция



ни фактори от паразитите. По-често се развива iCCA. Инфекцията при хората се появява при поглъщане на сурова, маринована или недопечена риба^[1,5-8].

Конгениталните фиброкистични чернодробни заболявания носят 15% риск от малигнена трансформация^[8].

Холедохови кисти и болест на Caroli

Поради абнормна панкреато-билиарна връзка е налице рефлукс на панкреасни ензими в билиарната система, с последващо повишено интрадуктално налягане и възпаление, водещи до дуктална дилатация. Рефлуксът на панкреасни ензими, жлъчната стаза, повишената концентрация на интрадуктални жлъчни соли допринасят за формиране на малигненни клетки. Болестта на Caroli е свързана с 38-кратно по-висок риск за iCCA и 97-кратно по-висок риск за eCCA^[1-3,5,9].

Билиодигестивни анастомози – свързани са с билиарна стаза, колонизация на жлъчните пътища с чревни бактерии, което води до рецидивиращ холангит.

Рискът от малигненост намалява след пълна ексцизия на холедоховите кисти. Пациенти с кисти на жлъчни

те пътища са с 10-50 пъти по-висок риск от развитие на CCA^[8].

Първичен склерозиращ холангит (ПСХ) – със/без язвен колит

ПСХ е аутоимунна болест, която води до стриктури на екстра- и/или интрахепаталните жлъчни пътища. Тя е най-честият известен предразполагащ фактор за CCA (за Европа). Годишният риск за развитие на CCA е 0.5-1.5%. Около 5-10% от пациентите с ПСХ могат да развият CCA. В рамките на живота на пациенти с ПСХ честотата на CCA варира от 6 до 36%. По-голямата част от тези пациенти (~50%) развиват CCA в първите 2 години от диагностицирането на ПСХ. Средна възраст на диагнозата CCA при тези пациенти е 4^{та} декада на живота (30-40 год.). При ПСХ има 21-кратно повишен риск за iCCA и 40-кратно повишен риск за eCCA^[3,5,7-9].

Не е ясно дали продължителността на ПСХ корелира с риска от развитие на CCA. Редица кохортни проучвания показват сравнително рано след диагнозата на ПСХ развитие на

CCA (1-2 год.). Възможно обяснение за тези наблюдения е, че ранният CCA се отнася за пациенти с ПСХ, търсещи лекарска помощ^[6].

При ПСХ хроничното възпаление, пролиферацията на жлъчния епител, продукцията на ендогенни мутагени, жлъчната стаза са предполагаемите механизми на карциногенезата. Алкохолът и тютюнопушенето може да са рискови фактори за CCA при ПСХ.

Хепатолитиаза

Налице са камъни, разположени проксимално от конфлуенса на двата чернодробни канала. Среца се основно в Югоизточна Азия (до 20% в Тайван), рядко в Западните страни (1-2%). Предполага се, че продължителното гразнене и възпаление на билиарния епител от камъните, жлъчната стаза и повтарящите се пристъпи на холангит (бактериалната инфекция) допринасят за карциногенезата. Допълнително, заразяване с паразити *Clonorchis sinensis* и *Ascaris lumbricoides* е установено в до 30% от пациентите с хепатолитиаза. Около 7% (2-10%) от пациентите развиват iCCA^[1,5,6,8].

Хепатит В (вкл. окултна HBV инфекция) и С и чернодробната цироза са основни рискови фактори за iCCA^[1-3,5,7,10]. HBV е рисков фактор за CCA в азиатските страни, а HCV – за САЩ и Европа. Известно е, че HBV е силен рисков фактор за хепатоцелуларен карцином. И хепатоцитите, и холангиоцитите имат една и съща прогениторна клетка. Следователно, може да се предположи, че HBV може да предизвика карциногенеза в тези два вида клетки. HBV, HCV предизвикват билиарна увреда чрез: осво-

бождавене на възпалителни цитокини, клетъчната смърт, повишена клетъчна пролиферация, промени в черния дроб към благоприятстваща туморогенезата фиброза. Скорошни клинични изследвания са установили HBV-DNA и HCV-RNA в тъкани на холангиокарцином^[9]. В мета анализ, обхващащ 39 проучвания относно HBV инфекцията и риска от ССА в Азия, се установява, че: HBsAg+/HbсAb+ повишава риска от еССА и iCCA; HBsAg-/HbсAb+ – повишава риска от iCCA^[10].

Метаболитни нарушения

Метаболитните нарушения като наднормено тегло/затлъстяване и захарен диабет се явяват като едни от глобалните здравни проблеми и тяхната връзка с карциномите на билиарния тракт, въпреки че може да им се припише, не е напълно изяснена^[11].

Захарният диабет тип 2 е свързан с 81-97% повишен риск за iCCA и 63% риск за еССА.

Налични данни показват митогенен ефект на инсулина, хиперактивация на рецептора на инсулиновия растежен фактор и повишена активност на Wnt/β-catenin signaling и активирани транскрипти при свръхфизиологични нива на глюкоза^[11].

Хипертонията и дислипидемията също са с повишен риск, но без статистическа значимост за iCCA^[2].

Затлъстяването корелира с 49-62% повишен риск за iCCA. Като потенциално модифицируем РФ, намаляване на разпространението на затлъстяването би имало траен ефект върху заболяемостта, смъртността и честотата на различни карциноми.

Маснатата тъкан е биологично активен орган, съдържа адипоцити, преадипоцити, ендотелни клетки, макрофаги и други имунни клетки. Лептинът е хормон, отделян от маснатата тъкан. Установени са лептинови рецептори върху холангиоцитите. Циркулиращият лептин е повишен при затлъстяване и се допуска за РФ за ССА. In vitro стимулира растежа и миграцията и предпазва от апоптоза клетките на iCCA. Адипонектинът има антитуморни ефекти. Нивата му са намалени при затлъстяване. Съществува обратна връзка между адипонектиновите нива и риска от развитие на различни типове рак. IL-6 стимулира оцеляването и растежа на малигнените холангиоцити. TNF-α действа като ендогенен туморен промотер в допълнение към неговата роля в имунния отговор.

Наблюдава се свръхекспресия на TNF-α рецепторни гени при холангиокарцином, свързан с хепатолитиаза. Следователно затлъстяването причинява хронично, нискостепенно системно възпаление чрез повишени нива на TNF-α, IL-6, лептин, свободни мастни киселини, TLR4, понижени нива на адипонектин. Това системно възпаление допринася за метаболитна дисрегулация, с поява на инсулинова резистентност, последващ диабет, развитие и прогресиране на неалкохолната мастна чернодробна болест (НАМЧБ) до неалкохолен стеатозен хепатит (НАСХ), фиброза, цироза и ССА. НАМЧБ е свързана с 3-кратно повишен риск от ССА. Тези метаболитни нарушения ще бъдат все по-важен рисков фактор за ССА^[6,9,11-15].

Жлъчни камъни – холелитиаза,

холедохолитиаза

Жлъчни камъни се установяват в 10-15% от популацията. Проучванията показват повишен риск за развитие на iCCA и еССА, независимо със/без холецистектомия. Възможен механизъм за повишаване риска от ССА: хронично възпаление; въздействие на жлъчката върху жлъчните канали; повишаване на налягането в жлъчния канал; конкрементите причиняват възпаление на съседни органи, като отстраняването на мехура може да облекчи възпалението, свързано с камъните^[2,7,9,16-18].

Автоимунни/ възпалителни заболявания

Тук се отбелязват захарен диабет тип 1, възпалителни болести на червата (ВБЧ) – болест на Крон, язвен колит, хроничен панкреатит, подагра. Предполага се, че тези състояния може да са свързани със ССА чрез общи пътища на хроничното възпаление и/или микробиомна дисбиоза. Наличието и степента на връзка между ВБЧ и ССА вероятно са повлияни от ПСХ. Непрегсказуемо е началото на ПСХ и ВБЧ в хода на ССА. Съществуват проучвания, които показват, че болестта на Крон и язвеният колит са РФ за ССА, независимо от ПСХ. Не е ясно дали ВБЧ придават допълнителен риск за ССА при пациенти с ПСХ^[6,9].

Алкохолна консумация

Алкохол-свързаните нарушения са свързани с 3.7 пъти по-висок риск от

iCCA и 2.6-кратно по-висок риск за eCCA, особено при значителна алкохолна употреба^[6,9].

Пушене

Няколко проучвания намират, че то е свързано с повишен риск от eCCA, но не са отчетени честотата и/или продължителността на пушенето. Предвид противоречивите данни не може да се направи категорично заключение относно риска от CCA^[6,9].

Хипертиреоидизъм/ тиреотоксикоза

Свързани са само с риск от iCCA. Подлежащ механизъм може да включва оксидативен стрес или повишена продукция на глобулина, свързващ половия хормон. Не е ясно защо тези механизми ще повишат риска от CCA^[6,9].

Хемохроматоза

Свързана е с повишен риск за развитие на iCCA^[6,9].

Генетични фактори

Самостоятелно или взаимодействащи с факторите на околната среда, са възможни РФ за CCA. Идентифицирани са няколко генетични полиморфизми, повишаващи риска за CCA: гените, регулиращи DNA-възстановяването, клетъчната протекция срещу токсини, възпалението, имунологичният контрол. Различни генни полиморфизми са свързани с

повишен, както и с понижен риск от развитие на CCA. Трудно е да се направят категорични заключения относно тези констатации^[1,6].

Токсична експозиция

Thorotrast – рентгенов контрастен агент, използван от 1930 до 1960 г., сега е забранен. Свързан е със силен повишен риск от развитие на CCA. Други токсични агенти са нитрозамини, винилхлорид, диоксини, азбест, полихлорирани бифенили. Хора, работещи в заводи за производство на каучук и в автомобилната промишленост, може да са изложени по-често на тези химикали^[1,6,8,19].

Превенция

Повечето РФ за CCA не могат да бъдат предотвратени, като например вече съществуващи състояния. Но има стъпки, с които можем да намалим собствения риск: избягване на контакт с опасни химически вещества; контрол на телесното тегло; избягване злоупотребата с алкохол и тютюнопушене. При пътуване в страни, където чернодробният мит е разпространен, да се пие само пречистена вода и да се консумират храни, които са добре съгответни/термично обработени.

Въздействие върху установените рискови фактори: превенция на инфекцията с HBV и HCV; наблюдение на пациентите с IBD и ПСХ; холецистектомия; гренаж на билиарни кисти; антибиотично лечение; хирургично лечение (лобектомия на тежко засегнатия чернодробен дял, чернодробна трансплантация).

В онкологията холангиокарциномът е предизвикателство като диагноза и лечение. Ранната диагноза все още е цел, далеч от постигане. Поради това всяка интервенция, насочена към ранна диагноза или дори към възможността за първична превенция, може да бъде революционно и животоспасяващо нововъведение в областта на онкологията^[19,20]. В проучване, обхващащо 2395 случая на холангиокарцином, 4769 контроли (2000-2014 г.), е оценена връзката между употребата на аспирин, други рискови фактори и риска от CCA. 22.7% от пациентите със CCA и 44.6% от контролите са употребявали аспирин. Установена е обратна връзка между приема на аспирин и всички подтипове CCA. Анализът показва, че употребата на аспирин е значимо свързана с намален риск от CCA. Установено е, че ПСХ е най-значимият РФ за CCA, най-силно свързан с перихиларния подтип. Диабетът е по-свързан с дисталния CCA. Изолирани възпалителни чревни заболявания без ПСХ не са свързани с нито един субтип CCA.

Кои са патофизиологичните елементи на тези ефекти на аспирина?

Антитуморният ефект на аспирина за първи път е докладван в проучвания на карцинома на гебелото черво. Аспирин-медирираната инхибиция на активността на циклооксигеназа 2 (COX-2) и на активацията на нуклеарния фактор κB (NF κB) се считат за механизми на раковата превенция. Специално за холангиокарциногенезата свръхекспресията на COX-2 е доказано, че е свързана с туморния растеж и инвазия в холангиокарциномните клетки. Миши модел показва

ва, че аспирин (както и селективни СОХ-2 инхибитори) инхибира пролиферацията на съдовите ендотелни клетки при ССА, частично предотвратява растежа на неопластични клетки. Като се има предвид силната научна обосновка и обещаващите резултати от проучванията, готови ли сме за аспирин-базирана кампания за превенция на ССА? Но големите кампании са трудно осъществими, тъй като ССА остава относително рядко заболяване. Въпреки това превенцията на високорискови пациенти може да бъде осъществена. Авторите планират да проведат проучване относно протективния ефект от употребата на аспирин при пациенти с ПСХ – популацията с най-висок риск за развитие на ССА^[17,20-22].

Съображения

Възниква въпросът: възможно ли е пациенти, страдащи от ССА и в момента свободни от заболяване (след операция), да се възползват от химиопрофилактиката на аспирина?

Изагането на азбест е скрит играч в развитието на ССА (особено iCCA). Индивиди, които имат значимо професионално излагане на азбест, може да са кандидати за скрининг и химиопрофилактика. Но аспиринът не се е доказал като ефективно средство в превенцията на други, свързани с азбест малигненни заболявания в животински модел и човешки кохорти.

НАМЧБ е с нарастваща честота и НАСХ сега е сред водещите причини за чернодробна цироза. Ролята на НАСХ в холангиокарциногенезата се очаква да се увеличава с времето. Пациентите с дисметаболична ци-

роза, приемайки аспирин за техни сърдечно-съдови съпътстващи заболявания, трябва да знаят, че това лекарство може да ги предпази от най-смъртоносното усложнение на тяхната чернодробна болест^[20,22].

Скорошни проучвания подчертават връзката между употребата на метформин и намаляване с около 60% риска от развитие на iCCA, особено при пациенти с диабет – потиска туморния растеж. Аспиринът и статините са показали намаляване на риска от смърт сред пациенти със ССА. Поради това е обещаваща химиопрофилактиката на ССА, особено при високорискови пациенти (с ПСХ)^[3,5,11].

Мета анализ на проучвания върху ССА в Североизточен Тайланд, регион с най-висока честота на болестта в света, установява, че консумацията на плодове и зеленчуци е свързана със значима редуция на риска от ССА^[23].

Заклучение

ССА е група от карциноми с различна локализация и подчертана туморна хетерогенност. Лечебната оперативна резекция е приложима в по-малка част от случаите. Персонализираният диагностичен и терапевтичен подход трябва да се ръководи от специализирани центрове с мултидисциплинарен опит. Възможно ли е предпазване от ССА – по-скоро отговорът е песимистичен. Но, имайки предвид рисковите фактори, които можем да модифицираме, може би е възможен оптимистичен поглед напред в бъдещето. ■

Книгопис:

- Banales JM, Cardinale V, Carpino G, Marcioni M, Andersen JB, Invernizzi P, et al. Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma [ENS-CCA]. *Nature reviews. Gastroenterology&Hepatology*, 13,2016,261-275. Doi:10.1038/nrgastro2016.51.
- Clements O, Eliahoo J, Kim JU, aylor-Robinson SD, Khan SA. Risk Factors for Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma: a systemic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 72, 2020, 1, 95-103. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.09.007>.
- Razumilava N, Gores G. Cholangiocarcinoma. *Lancet*, 2014; 383:2168-79. [http://dx.doi.org/101016/S0140-6736\(13\)61903-0](http://dx.doi.org/101016/S0140-6736(13)61903-0).
- Valle JW, Borbath I, Khan SA, Huguet F, Gruenberger T, Arnold D. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 27, (suppl. 5):v28-v37, 2016. Doi:10.1093/annonc/mdw324.
- Rizvi S, Gores GJ. Pathogenesis, Diagnosis, and Management of Cholangiocarcinoma. *Gastroenterology*, 2013; 145(6): doi:10.1053/j.gastro.2013.10.013.
- Tyson GL, El-Serag HB. Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2011; 54(1): 173-184. Doi:10.1002/hep.24351.
- Kirsten MM, Vogel A. Epidemiology and Risk Factors of Cholangiocarcinoma. *Visc Med* 2016;32:395-400. Doi:10.1159/000453013.
- Ho J, Curley SA. Diagnosis and Management of Intrahepatic and Extrahepatic Cholangiocarcinoma. In: *Gastrointestinal Malignancies, Cancer Treatment and Research* 168. Ed. Bentrem D, Benson AB, Springer International Publishing, Switzerland, 2016. Doi:10.1007/978-3-319-34244-3_7.
- Petrick JL, Yang B, Attekuse SF, Van Dyke AL, Koshiol J, Graubard BI, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A population-based study in SEER-Medicare. *PLoS ONE* 12(10):e0186643. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186643>.
- Zhang H, Zhu B, Zhang H, Liang J, Zeng W. HBV Infection Status and Risk of Cholangiocarcinoma in Asia: A Meta-Analysis. *Biomed Res Int*, 2016; 2016:3417976. Doi:10.1155/2016/3417976.
- Da Fonseca LG, Hashizume PH, de Oliveira IS, Izquierdo-Sanchez L, da Cunha Saud LR, Xerfan MP, et al. Association between Metabolic Disorders and Cholangiocarcinoma: Impact of a Postulated Risk Factor with Rising Incidence. *Cancers* 2022,14,3483. <https://doi.org/10.3390/cancers14143483>.
- Petrick JL, Thistle JE, Zeleniuch-Jacquotte, Zhang X, Wactawski-Wende J, et al. Bodi Mass Index, Diabetes and Intrahepatic Cholangiocarcinoma Risk: The Liver Cancer Pooling Project and Meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2018; doi:10.1038/s41395-018-0207-4.
- Shalaby A, Javle MM, Shroff RT, Abousamra AOS, Abdel-Wahab R, Rallapalli V, et al. Early obesity and risk of cholangiocarcinoma in the United States. *J Clin Oncol* 35, 4, suppl.239, 2017. Doi:10.1200/JCO.2017.35.4_suppl.239.
- Parsi MA. Obesity and cholangiocarcinoma. *WJG*, 2013, 19(14):457-462. Doi:10.3748/wjg.v19.i14.457.
- Li JS, Han TJ, Jing N, Li L, Zhang XH, Ma FZ, et al. Obesity and the risk of cholangiocarcinoma: a meta-analysis. *Tumor Biol*, 2014, 35(7):6831-8. Doi:10.1007/s13277-014-1939-4.
- Liu Y, He Y, Li T, Xie L, Wang J, Qin X, et al. Risk of Primary Liver Cancer Associated with gallstones and Cholecystectomy: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 9(10): e109733. Doi:10.1371/journal.pone.0109733.
- Cai H, Kong WT, Chen CB, Shi GM, Huang C, Shen YH, et al. Cholelithiasis and the risk of intrahepatic cholangiocarcinoma: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer* 2015; 15:831. Doi:10.1186/s12885-015-1870-0.
- Nordenstedt H, Mattsson F, El-Serag H, Lagergren J. Gallstones and cholecystectomy in relation to risk of intra- and extrahepatic cholangiocarcinoma. *British Journal of Cancer*, 2012,106, 1011-1015. Doi:10.1038/bjc.2011.607.
- Bile Duct Cancer (Cholangiocarcinoma): Risk Factors and Prevention ASCO. *Cancer.Net Editorial Board*, 2021. <http://www.cancer.net/about-us/cancer-net-editorial-board>.
- Brandi G, De Lorenzo S, Tovoli F. Cholangiocarcinoma: from risk to prevention? *Transl Gastroenterol Hepatol* 2016;1:53. Doi:10.21037/tgh.2016.06.02.
- Burr NE, Talboys RJ, Sawa S, Clark A, Phillips M, Metcalfe M, et al. Aspirin may prevent cholangiocarcinoma: a case-control study from the United Kingdom. *Dig Dis Sci*. 2014;59(7):1567-72. Doi:10.1007/s10620-014-3056-z.
- Choi J., Ghooz HM, Peeraphatit T, Baichoo E, Addissie BD, Harmsen WS, et al. Risk Factors for Cholangiocarcinoma: Aspirin Use and the Risk of Cholangiocarcinoma. *Hepatology*, 2016; doi:10.1002/hep.28529.
- Songserm N, Woradet S, Charoenbut P. Fruit and Vegetables Consumption: A Pointer for Cholangiocarcinoma Prevention in Northeast Thailand, the Highest Incidence Area on the World. *Nutrition and Cancer*, 68,2016,8:1289-1294. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1225101>.