

Συστήματα σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: προσπάθειες να συστηματοποιηθεί μια περίπλοκη νοσολογική οντότητα

I. Μοσχούρης¹, Α. Παπαδάτου¹, Α. Μαρίνης²

¹ Ακτινολογικό Εργαστήριο και ² Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά «Τζάνειο»

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) πολύ συχνά εμφανίζεται επί εδάφους προϋπάρχουσας ηπατικής νόσου. Έτσι, η πρόγνωση του ΗΚΚ, εξαρτάται τόσο από παραμέτρους σχετικές με τον όγκο (μέγεθος και αριθμός, διήθηση πολλαίας φλέβας, επίπεδα α-φетоπρωτεΐνης κλπ), όσο και από παραμέτρους σχετικές με την ηπατική λειτουργία (χολερυθρίνη και αλβουμίνη ορού, Child-Pugh score κλπ). Συστήματα σταδιοποίησης του ΗΚΚ που χρησιμοποιούνται σήμερα συχνά στην κλινική πράξη είναι: Το σύστημα TNM (Tumor-Nodes-Metastases), το σύστημα Okuda, το BCLC (Barcelona clinic liver Cancer), το CLIP (Cancer of Liver Italian Program), το JIS (Japan integrated staging), το CUPI (Chinese University Prognostic Index), και το French ή GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire). Με εξαίρεση το TNM, τα συστήματα αυτά λαμβάνουν υπόψη διάφορους συνδυασμούς παραμέτρων του όγκου και της ηπατικής λειτουργίας, ενώ μερικά ενσωματώνουν επιπλέον και κάποιον δείκτη της φυσικής κατάστασης του αρρώστου. Τα συστήματα αυτά αποσκοπούν στην πρόβλεψη της επιβίωσης ασθενών με ΗΚΚ, στην διευκόλυνση της λήψης θεραπευτικών αποφάσεων και στην δημιουργία ενός ενιαίου πλαισίου για την επικοινωνία μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων και για την επιστημονική έρευνα. Αν και όλα τα παραπάνω συστήματα έχουν εφαρμοστεί στην κλινική πράξη και σε μελέτες, προς το παρόν κανένα από αυτά δεν έχει καθολική αποδοχή σαν σύστημα αναφοράς για την σταδιοποίηση και προγνωστική αξιολόγηση του ΗΚΚ. Αυτό καταδεικνύει την περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ των ογκολογικών και ηπατικών παραμέτρων καθώς και την μεγάλη ανομοιογένεια γεωγραφικών, επιδημιολογικών και παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με αυτό τον όγκο.

Λέξεις ευρετηρίου: ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, σταδιοποίηση, πρόγνωση

Παραπομπή:

I. Μοσχούρης, Α. Παπαδάτου, Α. Μαρίνης. Συστήματα σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: προσπάθειες να συστηματοποιηθεί μια περίπλοκη νοσολογική οντότητα. *Επιστημονικά Χρονικά* 2014;19(1): 18-30

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα συστήματα σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης των κακοήθων νόσων κατέχουν κεντρική θέση τόσο από κλινικής όσο και από ερευνητικής πλευράς, στην ογκολογία και σε πολλές άλλες ιατρικές ειδικότητες. Τα συστήματα αυτά αποσκοπούν: α) Στην αξιόπιστη διάκριση των ασθενών σε υποομάδες, οι οποίες έχουν σαφείς διαφορές στην επιβίωση, β) Στην διευκόλυνση των θεραπευτικών

αποφάσεων, καθώς ασθενείς διαφορετικού σταδίου απαιτούν συνήθως και διαφορετικό θεραπευτικό σχήμα και γ) Στη δημιουργία ενός κοινού πλαισίου, εντός του οποίου θα είναι εύκολη η επικοινωνία μεταξύ των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων και η σύγκριση των αποτελεσμάτων διάφορων μελετών, ιδιαίτερα εκείνων που αξιολογούν διάφορες αντικαρκινικές θεραπείες [1].

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), πέρα από την μεγάλη συχνότητα και κακή πρόγνωση, έχει χαρακτηριστικά, τα οποία περιπλέκουν σημαντικά την όποια προσπάθεια για ένα απλό, ενιαίο, ευρέως αποδεκτό σύστημα σταδιοποίησης και πρόγνωσης. Το ΗΚΚ αναπτύσσεται πολύ συχνά (>80% των περιπτώσεων) σε υπόβαθρο κίρρωσης, και η κλινική έκβαση εξαρτάται τόσο από παράγοντες που σχετίζονται με τον ίδιο τον όγκο, όσο και από τις ηπατικές και λοιπές εφεδρείες του ασθενούς [2]. Υπάρχουν μεγάλες γεωγραφικές διαφορές όσον αφορά τους προδιαθεσικούς παράγοντες, το κλινικό πλαίσιο, τον χρόνο και τρόπο διάγνωσης της νόσου. Έτσι τα σχετικά επιστημονικά συμπεράσματα συνήθως δεν έχουν παγκόσμια ισχύ [3,4]. Ακόμη, μόνο το 20% περίπου των ασθενών με ΗΚΚ μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική θεραπεία (εκτομή ή μεταμόσχευση), πράγμα που περιορίζει τη χρησιμότητα συστημάτων σταδιοποίησης που βασίζονται στην ιστοπαθολογία.

Στην παρούσα εργασία επιχειρείται η ανασκόπηση και ο σχολιασμός των κυριότερων συστημάτων σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης του ΗΚΚ. Ήδη αναφέρθηκε η ιδιαιτερότητα στην πρόγνωση του ΗΚΚ, η οποία επηρεάζεται όχι μόνο από την εξέλιξη του ίδιου του όγκου, αλλά και από την λειτουργία του υπόλοιπου ήπατος και από την γενικότερη κατάσταση του ασθενούς. Έτσι, τα περισσότερα συστήματα βασίζονται σε συνδυασμούς παραμέτρων του όγκου (μέγεθος, αριθμός, διήθηση πυλαίας φλέβας κ.α), δεικτών της ηπατικής λειτουργίας (χολερυθρίνη, αλβουμίνη, αλκαλική φωσφατάση κ.α) και δεικτών της φυσικής κατάστασης του αρρώστου (στάδιο κατά Karnofsky ή Performance Status Test κ.α). Σε πρώτη φάση επιλέγεται ένας μεγάλος αρχικός πληθυσμός ασθενών με ΗΚΚ, ο οποίος παρακολουθείται σε ένα ή περισσότερα εξειδικευμένα κέντρα και στον οποίο μελετώνται στατιστικά,

συνήθως με πολύ-μεταβλητή (multivariate) ανάλυση, διάφοροι προγνωστικοί παράγοντες. Εκείνοι οι παράγοντες που βρίσκονται να έχουν τη μεγαλύτερη βαρύτητα ενσωματώνονται στο σύστημα. Ακολουθεί η χρησιμοποίηση του συστήματος σε αναδρομικές και προοπτικές μελέτες, ώστε το σύστημα να δοκιμαστεί, να συγκριθεί με άλλα συστήματα και να ελεγχθεί, αν μπορεί να εφαρμοστεί και σε πληθυσμούς ασθενών με ΗΚΚ, που διαφέρουν από τον αρχικό σταφυλετικά, γεωγραφικά, επιδημιολογικά και άλλα χαρακτηριστικά τους.

Σύστημα TNM (Tumor-Node-Metastasis)

Όπως και στους άλλους κακοήθεις όγκους, το σύστημα TNM λαμβάνει υπόψιν χαρακτηριστικά του όγκου (Tumor) της λεμφαδενικής επέκτασής του (Nodes) και των απομακρυσμένων μεταστάσεων (Metastases) και βρίσκεται σε εφαρμογή από το 1977 [1]. Στην τελευταία έκδοσή του (2010) για το ΗΚΚ (Πίνακας 1) περιλαμβάνει ακόμη την ιστολογική βαθμίδα του όγκου (histologic grade-G) και τον βαθμό της ίνωσης (Fibrosis score-F) [1, 5]. Η αξιολόγηση του συστήματος σε δύο μεγάλες μελέτες υπογράμμισε τη μεγάλη προγνωστική σημασία της μικρο- και μακρο-αγγειακής διήθησης, της διήθησης των πέριξ ιστών, του αριθμού και μεγέθους των όγκων [6, 7]. Η επικέντρωση του TNM στα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά του ΗΚΚ, περιορίζει τη χρησιμότητα του συστήματος αυτού στην μειοψηφία των ασθενών με ΗΚΚ που έχουν υποβληθεί σε εκτομή των όγκων τους (ή σε μεταμόσχευση). Ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ, που όμως μπορούν να υποβληθούν σε επεμβατική θεραπεία (π.χ θερμοκαυτηρίαση ή χημειοεμβολισμό) δεν μπορούν να ταξινομηθούν με το σύστημα TNM. Επίσης, το TNM δεν ενσωματώνει στοιχεία της ηπατικής λειτουργίας και της γενικής κατάστασης του ασθενούς, τα

οποία, μερικές φορές, επηρεάζουν την πρόγνωση περισσότερο από το ίδιο το ΗΚΚ.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Σύστημα σταδιοποίησης ηπατικών όγκων TNM (7 ^η έκδοση, 2010)			
<u>Πρωτοπαθής όγκος(T)</u>			
Tx	Πρωτοπαθής όγκος που δεν μπορεί να εκτιμηθεί		
T0	Μη απόδειξη πρωτοπαθούς όγκου		
T1	Μονήρης όγκος χωρίς αγγειακή διήθηση		
T2	Μονήρης όγκος με αγγειακή διήθηση ή πολλαπλοί όγκοι όχι πάνω από 5 εκ.		
T3a	Πολλαπλοί όγκοι μεγαλύτεροι από 5 εκ.		
T3b	Μονήρης όγκος ή πολλαπλοί όγκοι οποιουδήποτε μεγέθους που διηθούν κύριο κλάδο της πυλαίας φλέβας ή ηπατικής φλέβας		
T4	Όγκοι με διήθηση παρακείμενων οργάνων εκτός της χοληδόχου κύστης ή με διάτρηση του σπλαχνικού περιτοναίου		
<u>Περιοχικοί λεμφαδένες(N)</u>			
Nx	Περιοχικοί λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν		
N0	Χωρίς μεταστατικούς περιοχικούς λεμφαδένες		
N1	Με μεταστατικούς περιοχικούς λεμφαδένες		
<u>Απομακρυσμένες μεταστάσεις(M)</u>			
M0	Χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις		
M1	Με απομακρυσμένες μεταστάσεις		
<u>Ανατομικά στάδια /προγνωστικές ομάδες</u>			
ΣΤΑΔΙΟ I	T1	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ II	T2	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIa	T3a	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIb	T3b	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IIIc	T4	N0	M0
ΣΤΑΔΙΟ IVa	οποιοδήποτε T	N1	M0
ΣΤΑΔΙΟ IVb	οποιοδήποτε T	οποιοδήποτε N	M1
<u>Ιστολογικός βαθμός(G)</u>			
G1	καλώς διαφοροποιημένο		
G2	μέτρια διαφοροποιημένο		
G3	φτωχά διαφοροποιημένο		
G4	αδιαφοροποίητο		
<u>Βαθμός ίνωσης(F)</u>			
Ο βαθμός ίνωσης όπως ορίζεται κατά Ishak συνιστάται εξαιτίας της προγνωστικής του αξίας στην συνολική επιβίωση. Αυτό το σύστημα χρησιμοποιεί μία κλίμακα 0-6.			
F0	βαθμός ίνωσης 0-4 (χωρίς ως μέτρια ίνωση)		
F1	βαθμός ίνωσης 5-6 (σοβαρή ίνωση ως κίρρωση)		

Σύστημα OKUDA

Το σύστημα αυτό παρουσιάστηκε το 1985, μετά από μελέτη, από τον Okuda και συν., κανού αριθμού (850) ασθενών με ΗΚΚ [8]. Η παράμετρος του όγκου που λαμβάνεται υπόψιν είναι το μέγεθος του όγκου (μεγαλύτερο ή μικρότερο από το 50% του ήπατος), ενώ οι παράγοντες της ηπατικής λειτουργίας είναι ο ασκίτης και τα επίπεδα χολερυθρίνης και λευκώματος του ορού (Πίνακας 2). Στην προαναφερθείσα αρχική μελέτη, διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στην διάμεση επιβίωση μεταξύ των ασθενών σταδίου I, II και III κατά Okuda (11,5 μήνες, 3,0 μήνες και 0,9 μήνες αντίστοιχα). Το σύστημα Okuda έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί σε μεγάλο αριθμό

μελετών, και από πολλούς θεωρείται σαν σύστημα αναφοράς, με το οποίο συγκρίνονται νεότερες σταδιοποιήσεις. Στο σύστημα Okuda καταλογίζεται η αδυναμία για διάκριση των ασθενών με πρώιμο (early) ΗΚΚ: Η κατηγοριοποίηση με βάση την έκταση του όγκου (περισσότερο ή λιγότερο από το 50% του ήπατος) θεωρείται μάλλον αδρή, και σήμερα αρκετοί ασθενείς διαγιγνώσκονται εγκαίρως, με πραγματικά μικρούς όγκους και πολύ πριν αυτοί καταλάβουν το ήμισυ του ήπατος [9,10]. Το σύστημα Okuda θεωρείται αντιθέτως χρήσιμο για την διάκριση των ασθενών με τελικού σταδίου ΗΚΚ (III κατά Okuda), οι οποίοι δεν είναι σκόπιμο να υποβάλλονται σε θεραπεία, πλην της συμπτωματικής [10].

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά Okuda

Παράγοντες που συνιστούν προχωρημένη νόσο

- Μέγεθος όγκου >50% του ήπατος
- Ασκίτης
- Αλβουμίνη < 3g/dL
- Χολερυθρίνη > 3mg/dl

ΣΤΑΔΙΟ I	κανένας παράγοντας
ΣΤΑΔΙΟ II	1-2 παράγοντες
ΣΤΑΔΙΟ III	3-4 παράγοντες

Σύστημα CLIP (Cancer of Liver Italian Program scoring system)

Το σύστημα προτάθηκε το 1998 μετά από αναδρομική μελέτη 435 ασθενών με ΗΚΚ στην Ιταλία [11]. Λαμβάνει υπόψη τη μορφολογία του όγκου, το επίπεδο αφετοπρωτεΐνης και την παρουσία ή απουσία θρόμβωσης της πυλαίας, ενώ για την ηπατική λειτουργία ενσωματώνει το σύστημα Child-Pugh (Πίνακας 3). Αν και δημιουργήθηκε σε ευρωπαϊκό περιβάλλον, η προγνωστική αξία του συστήματος έχει δοκιμαστεί και σε μελέτες πληθυσμών της

Απω-Ανατολής και της Βορείου Αμερικής [12, 13]. Στους ασιατικούς πληθυσμούς πάντως, τα ποσοστά επιβίωσης διέφεραν σημαντικά από τα ευρωπαϊκά [10]. Σαν αδυναμία του συστήματος θεωρείται ότι ο αρχικός πληθυσμός στον οποίο βασίστηκε, περιείχε ελάχιστους ασθενείς (2,7%) με εξαιρέσιμα ΗΚΚ, στοιχείο που δημιουργεί επιφυλάξεις για την ακρίβεια του συστήματος σε τέτοιους ασθενείς. Επίσης δεν υπάρχει σαφής ορισμός του «εκτεταμένου» (“massive”) ΗΚΚ που εμφανίζεται στο σύστημα CLIP [9].

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά CLIP (Cancer of Liver Italian Program)			
	Βαθμοί		
Μεταβλητές	1	2	3
Στάδιο κατά Child-Pugh	A	B	C
Μορφολογία όγκου	μονήρης βλάβη	πολυοζώδης βλάβη	διάχυτη ή
	και επέκταση≤50%	και επέκταση≤50%	επέκταση>50%
α-FP(ng/dL)	<400	>400	
Θρόμβωση πύλας φλ.	όχι	ναι	
CLIP 0=0 βαθμοί. CLIP 6=6 βαθμοί			

Σύστημα JIS (Japan integrated staging)

Η προσέγγιση αυτή (Πίνακας 4), παρουσιάστηκε στην Ιαπωνία, το 2003 [14]. Αξιολογεί την ηπατική λειτουργία ενσωματώνοντας το Child-Pugh score, ενώ για τη συμμετοχή του όγκου στην πρόγνωση, χρησιμοποιεί μια παραλλαγή του συστήματος TNM, η οποία έγινε από την Ιαπωνική Εταιρία Μελέτης του Καρκίνου του Ήπατος (Liver Cancer Study Group of Japan –LCSGJ) [15]. Το σύστημα JIS είναι μια προσπάθεια να καλυφθεί η προαναφερθείσα αδυναμία του συστήματος CLIP στην πρόγνωση ασθενών με αρχικά στάδια ΗΚΚ. Θεωρήθηκε ότι σε

χώρες όπως η Ιαπωνία, όπου έχει καθιερωθεί ο προληπτικός έλεγχος για ΗΚΚ, πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται σε πρώιμο στάδιο και είναι αναγκαίο να υπάρχει ένα ανάλογο προγνωστικό σύστημα. Φαίνεται πράγματι ότι το JIS είναι πιο κατάλληλο για την πρόγνωση ασθενών με πρώιμο ΗΚΚ σε σύγκριση με το CLIP: Οι ασθενείς με το πλέον ευνοϊκό score κατά JIS (JIS 0) έχουν ποσοστό 10ετούς επιβίωσης 65%, ενώ ασθενείς με το πλέον ευνοϊκό score κατά CLIP (CLIP 0) έχουν ποσοστό 10ετούς επιβίωσης μόνο 23% [9]. Παρ'όλα αυτά, το JIS εξακολουθεί να χρησιμοποιείται κατά κύριο λόγο στην Άπω Ανατολή.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά Japan integrated staging (JIS)

Το στάδιο του ΗΚΚ κατά JIS προέρχεται από το άθροισμα των σκορ των δυο επιμέρους παραμέτρων (στάδιο Child-Pugh και στάδιο TNM κατά LCSGJ) και κυμαίνεται από 0 έως 5.

Μεταβλητές	Σκορ			
	0	1	2	3
Στάδιο Child-Pugh	A	B	C	
Στάδιο TNM κατά LCSGJ (βλ. κείμενο)	I	II	III	IV

Σύστημα French ή GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire)

Το σύστημα αυτό (Πίνακας 5) παρουσιάστηκε το 1999, ως αποτέλεσμα μιας πολυκεντρικής μελέτης σε Ευρώπη και Καναδά 761 ασθενών με ΗΚΚ [16]. Ως ογκολογικές παραμέτρους περιλαμβάνει την α-φετοπρωτεΐνη και την θρόμβωση της

πυλαίας φλέβας, ως ηπατικές λειτουργικές παραμέτρους περιλαμβάνει τα επίπεδα χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης του ορού, ενώ επιπλέον λαμβάνει υπόψη και την φυσική κατάσταση του ασθενούς, μέσω του δείκτη Karnofsky (πίνακας 5). Θεωρείται απλό και εύχρηστο σύστημα, χωρίς όμως να έχει τεκμηριωθεί η υπεροχή του έναντι των άλλων προσεγγίσεων [9].

ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά FRENCH

Παράμετροι	Βαρύτητα			
	0	1	2	3
Δείκτης Karnofsky (%)	≥80			<80
Χολερυθρίνη ορού(μmol/L)	<50			≥50
Αλκαλική φωσφατάση*	<2		≥2	
Α-φετοπρωτεΐνη ορού(μg/L)	<35		≥35	
Θρόμβωση πυλαίας(US)	όχι	ναι		

*Σε σχέση με τα ανώτερα φυσιολογικά όρια

Στάδιο A: 0 βαθμοί

Στάδιο B: 1-5 βαθμοί

Στάδιο C: ≥6 βαθμοί

Σύστημα CUPI (Chinese University Prognostic Index)

Πρόκειται για το αποτέλεσμα αναδρομικής μονοκεντρικής μελέτης 926 κινέζων ασθενών [17]. Παρουσιάστηκε το 2002 και βασίζεται (Πίνακας 6): α) Στο σύστημα TNM και την α-φετοπρωτεΐνη (για τη συμμετοχή του όγκου στην πρόγνωση), β) Στα επίπεδα χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης του ορού (για τη συμμετοχή της ηπατικής λειτουργίας) και γ) Στην ύπαρξη ή μη συμπτωμάτων λόγω του ΗΚΚ κατά την αρχική διάγνωση (Πίνακας 6).

Φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικό σύστημα για την σταδιοποίηση του ΗΚΚ στην Άπω Ανατολή (για πληθυσμούς παρόμοιους με αυτόν από τον οποίον δημιουργήθηκε) και ιδιαίτερα για τη μελέτη νέων συστηματικών θεραπειών σε ασιάτες ασθενείς [18]. Αντιθέτως, φαίνεται ότι είναι λιγότερο κατάλληλο για τον δυτικό κόσμο, όπου το ΗΚΚ έχει διαφορετικά επιδημιολογικά χαρακτηριστικά, με μεγάλο αντίκτυπο στην πρόγνωση, όπως πχ η σχετικά μεγαλύτερη συχνότητα ηπατίτιδος C στην δύση [9].

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά CUPI (Chinese University Prognostic Index)	
Μεταβλητές	Βαρύτητα
TNM στάδια	
I και II	-3
IIIa και IIIb	-1
IVa και IVb	0
Ασυμπτωματική νόσος στην παρουσίαση	-4
Ασκίτης	3
α-FP≥500ng/ml	2
Ολική χολερυθρίνη(μmol/L)	
<34	0
34-51	3
≥52	4
Αλκαλική φωσφατάση≥200IU/L	3

Στάδια κατά CUPI: score ≤1: Χαμηλού κινδύνου
score 2-7: Μετρίου κινδύνου
score ≥8 :Υψηλού κινδύνου

Σύστημα BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer)

Αυτό το σύστημα πρωτοδημοσιεύθηκε το 1999, από την ομάδα εργασίας Βαρκελώνης [19]. Όπως και τα άλλα σύγχρονα συστήματα ενσωματώνει (Πίνακας 7): ογκολογικές παραμέτρους (στάδιο κατά Okuda, αριθμό και μέγεθος εστιών, διήθηση πυλαίας φλέβας, μεταστάσεις), ηπατικές-λειτουργικές παραμέτρους (Child - Pugh score) και την γενική κατάσταση του ασθενούς (μέσω του Performance Status Score). Πλεονέκτημα του BCLC συγκριτικά με τις άλλες προσεγγίσεις είναι ότι για το κάθε στάδιο παρέχεται όχι μόνο πρόβλεψη για την επιβίωση του ασθενούς, αλλά και σύσταση για την κατάλληλη θεραπεία (Πίνακας 8). Μέχρι σήμερα το σύστημα BCLC έχει τύχει ευρείας αποδοχής, και μελέτες στην Ευρώπη υποστηρίζουν την προγνωστική του υπεροχή σε σύγκριση με

τα άλλα συστήματα [20, 21], χωρίς βέβαια να λείπει και ο αντίλογος [22, 23]. Υπάρχει επίσης η άποψη ότι το σύστημα BCLC είναι λιγότερο εύχρηστο και κατατοπιστικό για τον ογκολόγο σε σύγκριση με τα GRETCH και CLIP [24]. Το σύστημα BCLC έχει ακόμη δεχθεί κριτική λόγω της τεράστιας ποικιλίας και ανομοιογένειας του πληθυσμού που εμπίπτει στο στάδιο Β του συστήματος αυτού. Για παράδειγμα, ασθενής με 4 μικρές εστίες ΗΚΚ και ασθενής με κατάληψη του μεγαλύτερου μέρους του ήπατος από ΗΚΚ εντάσσονται και οι δύο στο στάδιο Β κατά BCLC, αρκεί να μην έχουν επηρεασμένη ηπατική λειτουργία και αγγειακή ή εξωηπατική διήθηση. Η θεραπευτική αντιμετώπιση όμως διαφέρει σημαντικά, αφού ο δεύτερος ασθενής πιθανότατα θα κριθεί ακατάλληλος για τοπική-περιοχική θεραπεία και θα αντιμετωπιστεί σαν στάδιο C [9].

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Σταδιοποίηση ΗΚΚ κατά BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer)

	ΦΥΣΙΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ*	ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΟΓΚΟΥ		ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΗΠΙΑΤΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ
		ΣΤΑΔΙΟ ΟΓΚΟΥ	ΣΤΑΔΙΟ ΟΚΥΔΑ	
ΣΤΑΔΙΟ Α:πρώιμο ΗΚΚ				
A1	0	Μονήρες	I	Χωρίς πυλαία υπέρταση-φυσ/κη χολερυθρίνη Πυλαία υπέρταση-φυσ/κη χολερυθρίνη Πυλαία υπέρταση-παθολογική χολερυθρίνη Child-Pugh A-B
A2	0	Μονήρες	I	
A3	0	Μονήρες	I	
A4	0	3 όγκοι<3εκ	I-II	
ΣΤΑΔΙΟ Β:ενδιάμεσο ΗΚΚ	0	Ευμέγεθες,πολυοζώδες	I-II	Child-Pugh A-B
ΣΤΑΔΙΟ C:προχωρημένο ΗΚΚ	1-2	Αγγειακή διήθηση ή εξωηπατική διασπορά	I-II	Child-Pugh A-B
ΣΤΑΔΙΟ D:τελικού σταδίου ΗΚΚ	3-4	Οποιοδήποτε	III	Child-Pugh C
*Αυτή καθορίζεται από το PST, Performance Status Test				
Στάδιο Α και Β, όλα τα κριτήρια θα πρέπει να πληρούνται Στάδιο C, τουλάχιστον 1 κριτήριο:PST 1-2 ή αγγειακή διήθηση -εξωηπατική διασπορά Στάδιο D, τουλάχιστον 1 κριτήριο:PST 3-4 ή Στάδιο III κατά Okuda ή Child-Pugh C.				

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Θεραπευτικές επιλογές για ΗΚΚ επί κίρρωσης, σύμφωνα με BCLC

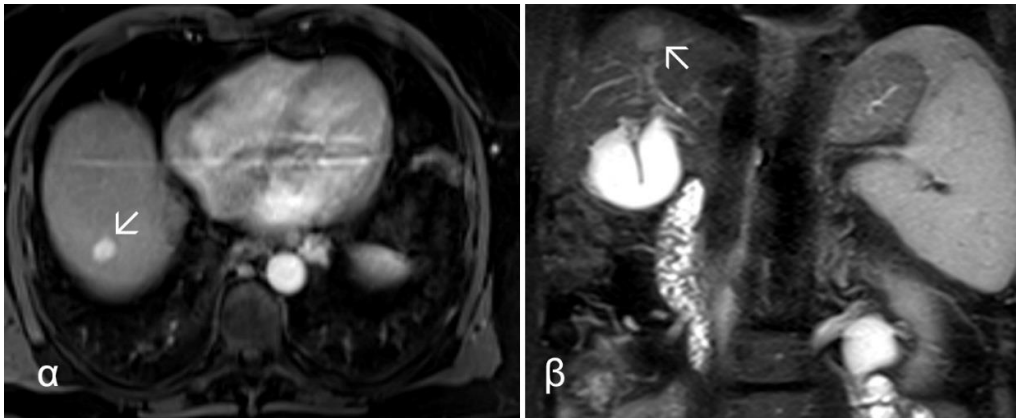
ΣΤΑΔΙΑ	ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΤΑΣΗ	ΠΡΩΤΗ/ΔΕΥΤΕΡΗ ΕΠΙΛΟΓΗ
ΣΤΑΔΙΟ Α:πρώιμο ΗΚΚ		
A1 A2	Ριζική	Χειρουργική εκτομή Χειρουργική εκτομή→Μεταμόσχευση- διαδερμική θεραπεία *
A3 A4		Μεταμόσχευση-διαδερμική θεραπεία Μεταμόσχευση-διαδερμική θεραπεία
ΣΤΑΔΙΟ Β:ενδιάμεσο ΗΚΚ	Παρηγορική	Ενδαρτηριακός εμβολισμός ή χημειοεμβολισμός, με ή χωρίς διαδερμική θεραπεία
ΣΤΑΔΙΟ C:προχωρημένο ΗΚΚ	Παρηγορική	Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες
ΣΤΑΔΙΟ D:τελικού σταδίου ΗΚΚ	Συμπτωματική	Υποστηρικτική θεραπεία

* Συνήθως θερμοκαυτηρίαση με ραδιοσυχνότητες (Radiofrequency-RF)

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

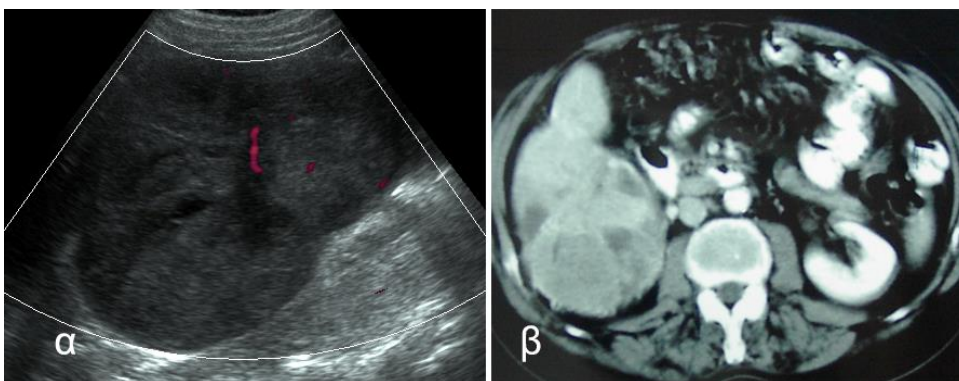
Τα συστήματα σταδιοποίησης και προγνωστικής αξιολόγησης του ΗΚΚ αποσκοπούν στην κατάταξη των ασθενών με ΗΚΚ σε υποομάδες με ξεκάθαρες διαφορές στην επιβίωση και στην θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Σε αδρές γραμμές, τα συστήματα αυτά περιλαμβάνουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στάδια, με φθίνουσα επιβίωση από πρώτο προς το τρίτο:

- «**Αρχικό**», το οποίο επιδέχεται θεραπείας με σκοπό την πλήρη ίαση (εκτομή, μεταμόσχευση ή θερμο-καυτηρίαση):



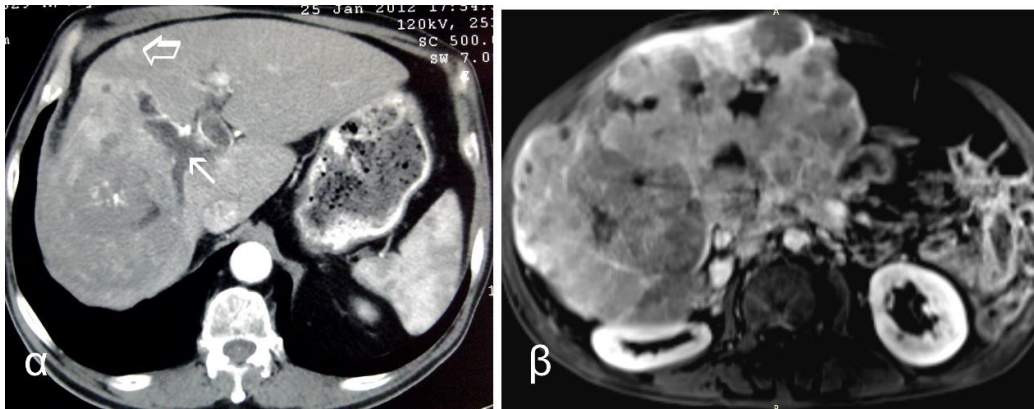
Εικόνα 1. Ασθενής με «*αρχικού σταδίου*» ΗΚΚ, με ιστορικό χρ. ηπατίτιδος Β υπό αγωγή, ανεπηρέαστη ηπατική λειτουργία και άριστη φυσική κατάσταση κατά την διάγνωση. Παρατηρείται μικρή εστιακή αλλοίωση (17 χιλ.) στον δεξιό λοβό υποδιαφραγματικά (βέλη), με αρτηριακή ενίσχυση στην T1 ακολουθία (εγκάρσια τομή) της μαγνητικής τομογραφίας, μετά ενδοφλέβια χορήγηση γαδολίνιου (α) και με παθολογικό-υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία (στεφανιαία τομή) της μαγνητικής τομογραφίας (β). Ο ασθενής παραμένει σε καλή γενική κατάσταση 4,5 έτη μετά την εκτομή της βλάβης.

- «**Ενδιάμεσο**», στο οποίο έχει θέση η τοπική - περιοχική θεραπεία (χημειο-εμβολισμός, θερμοκαυτηρίαση ή συνδυασμοί), αλλά συνήθως δεν μπορεί να επιτευχθεί η πλήρης ίαση:



Εικόνα 2. Ασθενής με «*ενδιάμεσου σταδίου*» ΗΚΚ, με ιστορικό χρ. ηπατίτιδος Β υπό αγωγή, και ικανοποιητική ηπατική λειτουργία. Στο Power Doppler υπερηχογράφημα (α), παρατηρείται ευμεγέθους (11 εκ.) ανομοιογενής εξεργασία, με αγγειακά σήματα εντός αυτής. Στην υπολογιστική τομογραφία μετά ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού (β), παρατηρείται ανομοιογενής ενίσχυση της εξεργασίας. Παρά το μέγεθος της η βλάβη δεν είχε αγγειακή ή εξωηπατική επέκταση. Επιβίωση ασθενούς: 4 έτη, με συνδυασμό χημειοεμβολισμού και αντιαγγειογενετικής θεραπείας.

- «Προχωρημένο», στο οποίο εφαρμόζεται συστηματική θεραπεία (κυρίως με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες), ή μόνο η παρηγορική θεραπεία:



Εικόνα 3. Ασθενείς με «προχωρημένου σταδίου» ΗΚΚ (2 διαφορετικές περιπτώσεις). (α): Εγκάρσια τομή υπολογιστικής τομογραφίας στην αρτηριακή φάση μετά ενδοφλέβια χορήγηση ιωδιούχου σκιαγραφικού αναδεικνύει ευμεγέθη εξεργασία που καταλαμβάνει τον δεξιό λοβό και παρουσιάζει παθολογική ενίσχυση κυρίως περιφερικά. Συνυπάρχει θρόμβωση της πυλαίας φλέβας (βέλος) και δορυφόρο οζίδιο (ανοικτό βέλος). (β): Εγκάρσια τομή μαγνητικής τομογραφίας μετά ενδοφλέβια χορήγηση γαδολινίου αναδεικνύει σχεδόν πλήρη κατάληψη του ήπατος από πολυάριθμους όζους ΗΚΚ, κατεξοχήν υποενισχυόμενους. Και οι δύο ασθενείς είχαν ασκίτη, επηρεασμένη ηπατική λειτουργία κατά τη διάγνωση και επιβίωση 6 και 4 μήνες αντίστοιχα.

Αναπόφευκτα το κάθε σύστημα αντανακλά την εμπειρία των ερευνητών που το προτείνουν και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του πληθυσμού από τον οποίο δημιουργήθηκε, τα οποία μπορεί να έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην πορεία της νόσου. Έτσι με τα σημερινά δεδομένα, κανένα σύστημα δεν μπορεί να προταθεί ως το καλύτερο ή το καταλληλότερο για παγκόσμια χρήση. Μερικοί ειδικοί προτείνουν το BCLC ως το πλέον κατάλληλο για εφαρμογή στη δύση και αντίστοιχα το JIS για την άπω ανατολή.

Τέλος, παρά την πολύχρονη και κοπιαστική έρευνα, παραμένουν σημαντικές παράμετροι, οι οποίες δεν

περιλαμβάνονται στα υπάρχοντα συστήματα. Τέτοιες, για παράδειγμα, είναι η θέση του όγκου εντός του ήπατος (που μπορεί να επηρεάσει την δυνατότητα εκτομής του) και η απόσταση του όγκου από μεγάλα αγγεία (που σχετίζεται με ενδεχόμενη μελλοντική αγγειακή διήθηση. Στο μέλλον θεωρείται σίγουρη και η ενσωμάτωση μοριακών-γονιδιακών δεικτών στα προγνωστικά συστήματα του ΗΚΚ. Μέχρι σήμερα έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι τέτοιοι δείκτες, άλλοι προερχόμενοι από το ΗΚΚ και άλλοι από το υπόλοιπο ηπατικό παρέγχυμα και μερικοί από αυτούς παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με υποτροπή του όγκου μετά από χειρουργική εκτομή [25].

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC. Liver. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. Springer, New York, 2010;191-195.
2. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
3. Rilling WS, Drooz A. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:259-263.
4. 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;35:421-430
5. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 1995;22:696-699.
6. Vauthey JN, Lauwers GY, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
7. Poon RT, Fan ST. Evaluation of the new AJCC/UICC staging system for hepatocellular carcinoma after hepatic resection in Chinese patients. *Surg Oncol Clin N Am* 2003;12:35-50, viii.
8. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
9. Subramaniam, S., Kelley, R., Venook, A. A review of hepatocellular carcinoma (HCC) staging systems. *Chin Clin Oncol* 2013;2:33
10. Pons F, Varela M, Llovet JM. Staging systems in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)* 2005;7:35-41.
11. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology* 1998;28:751-755.
12. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Cancer of the Liver Italian Program. Hepatology* 2001;34:529-534.
13. Levy I, Sherman M, Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-885.
14. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215
15. Liver Cancer Study Group of Japan. General Rules for the Clinical and Pathological Study of Primary Liver Cancer, 2nd English edition. Tokyo: Kanehara, & Co. Ltd. 2003;13-14

16. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire. *J Hepatol* 1999;31:133-141.
17. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
18. Shao YY, Lu LC, Lin ZZ, et al. Prognosis of advanced hepatocellular carcinoma patients enrolled in clinical trials can be classified by current staging systems. *Br J Cancer* 2012;107:1672-1677.
19. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
20. Cillo U, Vitale A, Grigoletto F, et al. Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* 2006;44:723-731.
21. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc* 2009;41:1260-1263.
22. Georgiades CS, Liapi E, Frangakis C, et al. Prognostic accuracy of 12 liver staging systems in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:1619-1624.
23. Chung H, Kudo M, Takahashi S, et al. Comparison of three current staging systems for hepatocellular carcinoma: Japan integrated staging score, new Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification, and Tokyo score. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:445-452.
24. Huitzil FD, Capanu M, O'Reilly E et al. Ranking and improvement of staging systems (SS) in advanced hepatocellular carcinoma (AHCC) [abstract 210]. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-27, 2008.
25. Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2011;140:1501-1512.

Staging and prognostic systems for hepatocellular carcinoma: attempts to organize a complex disease entity

H. Moschouris¹, A. Papadatou¹, A. Marinis²

¹Radiology Department and ²First Department of Surgery, General Hospital of Piraeus "Tzaneio", Piraeus, Greece

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) very commonly occurs on a background of pre-existing liver disease. Thus, the prognosis of HCC is affected by factors related to the tumor itself (such as size and number of tumors, portal venous invasion, alpha-fetoprotein levels etc) as well as by factors which reflect the liver function (such as serum bilirubin and albumin, Child-Pugh score etc). Staging systems of HCC commonly used in current clinical practice include TNM (Tumor-Nodes-Metastases) system, Okuda system, BCLC (Barcelona clinic liver Cancer), CLIP (Cancer of Liver Italian Program) scoring system, JIS (Japan integrated staging), CUPI (Chinese University Prognostic Index), and French or GRETCH (Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire) system. With the exception of TNM, these systems take into account various combinations of tumor-related and liver-related factors, while some of the systems additionally incorporate a measure of the patient's physical status. The aims of these systems are to predict patients' survival, to guide treatment decisions and to provide a common framework for interdisciplinary communication and for research. Although all systems have been used in clinical practice and in studies, at present no single system can be recommended as a global reference standard for staging and prognosis of HCC. This underlines the complexity of interactions between tumor-related and liver-related parameters and the great heterogeneity in the geographic, epidemiologic and risk factors associated with this tumor.

Key words: hepatocellular carcinoma, staging, prognosis

Citation:

H. Moschouris, A. Papadatou, A. Marinis. Systems for staging and prognostic evaluation of hepatocellular carcinoma: efforts to organize a complex disease entity. Scientific Chronicles 2014;19(1): 18-30