

Hepatoceliulinės karcinomos prognostinės sistemos

Prognostic scores of hepatocellular carcinoma

Jonas Pivoriūnas¹, Jonas Jurgaitis^{2, 3}, Marius Paškonis^{2, 3}, Agnius Juška¹, Janina Didžiapetrienė³, Eugenijus Stratilaitovas³, Narimantas Evaldas Samalavičius³, Vitalijus Sokolovas³, Gintautas Brimas², Kęstutis Strupas²

¹ *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius*

² *Gastroenterologijos, urologijos ir abdominalinės chirurgijos klinika, Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikos, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius*

³ *Vilniaus universiteto Onkologijos institutas Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius*

El. paštas: jonas.jurgaitis@santa.lt

¹ *Vilnius University Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*

² *Clinic of Gastroenterology, Urology and Abdominal Surgery, Vilnius University Hospital Santariškių Clinic, Santariškių str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

³ *Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių str. 1, LT-08660 Vilnius, Lithuania*

E-mail: jonas.jurgaitis@santa.lt

Įvadas / tikslas

Hepatoceliulinė karcinoma – tai penktas tarp dažniausių navikų pasaulyje ir trečias pagal mirštamumą. Per pastaruosius dešimtmečius sergamumas šiuo naviku didėja Jungtinėse Amerikos Valstijose ir Europoje. Lietuvoje hepatoceliulinės karcinomos atvejų taip pat daugėja. Manoma, kad kepenų navikų per kitus du dešimtmečius dar padaugės. Hepatoceliulinė karcinoma yra sunkiai įvertinama, heterogoniška liga, dėl to pasaulyje kuriamos prognostinės sistemos, kurios turi padėti gydytojui parinkti tinkamą gydymą ir įvertinti ligos prognozę. Šio straipsnio tikslas – išrinkti ir apibūdinti labiausiai pasaulyje paplitusias hepatoceliulinės karcinomos prognostines sistemas, palyginti jų taikymo rezultatus, parinkti Lietuvai tinkamiausias sistemas.

Metodai

Pasinaudojus „PubMed“ duomenų baze ir įvedus reikšminius žodžius *hepatocellular carcinoma*, *prognostic scores* ir *staging system* buvo rasti 205 straipsniai, publikuoti nuo 1984 iki 2007 metų. Atrinkti 54 straipsniai, kuriuose minimos 24-ios hepatoceliulinės karcinomos prognostinės sistemos.

Rezultatai

Išanalizavus sistemas buvo nuspręsta atmesti tas, kurių pritaikyti Lietuvoje nėra galimybių dėl to, kad šalyje neatliekami tyrimai. Plačiau aprašytos devynios sistemos.

Išvados

Išrinkę plačiausiai pasaulyje naudojamas hepatoceliulinės karcinomos prognostines sistemas ir palyginę jų taikymo rezultatus, manome, kad būtų vertinga atlikti retrospektyvų lyginamąjį tyrimą, kad išsiaiškintume, kokia prognostinė sistema geriausiai tinka hepatoceliuline karcinoma sergantiems Lietuvos populiacijos pacientams diferencijuoti pagal išgyvenamumą.

Reikšminiai žodžiai: hepatoceliulinė karcinoma, prognostinė sistema, prognostiniai kriterijai, pacientų išgyvenamumas

Background / objective

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver cancer. It is the fifth most common neoplasm and the third most common cause of cancer-related death in the world. Over the last decade the incidence of this cancer has been rising in the United States of America and in Europe as well as in Lithuania. The incidence of this cancer in the next two decades is expected to rise. Hepatocellular carcinoma is a difficult and heterogenic disease. Therefore, prognostic scores are being created to help clinicians to choose the best treatment for the patient. The aim of this review is to select and describe the most widely used prognostic systems of hepatocellular carcinoma, to compare results of their usage, applicability and to choose the most suitable scoring systems for the further use in Lithuania.

Methods

The PubMed data base was used to search for the keywords: "hepatocellular carcinoma", "prognostic scores" and "staging systems". 205 published articles were found from the year 1984 though 2007; 54 articles with 24 prognostic systems were selected.

Results

Upon analysing the prognostic systems, it was decided to reject the scoring systems that are impossible to use in Lithuania because of the absence of related tests. In total, nine prognostic systems were overviewed.

Conclusion

A retrospective cohort study is advisable to ascertain which prognostic system of hepatocellular carcinoma is most suitable for Lithuanian population.

Key words: hepatocellular carcinoma, prognostic score, prognostic factors, survival of the patient

Išvadas

Hepatoceliulinė karcinoma (HCC) – tai dažniausiai pasireiškiantis ir labai paplitęs pirminis kepenų navikas [1–6]. HCC yra penktas iš dažniausių navikų pasaulyje ir trečias pagal mirštamumą [7]. Per pastaruosius dešimtmečius didėja sergamumas visuose industriniuose Jungtinių Amerikos Valstijų (JAV) ir Europos regionuose [8–11]. Ypač niūriai nuteikia prognozės, kad per kitus du dešimtmečius kepenų navikų padaugės tiek JAV, tiek Europoje [12, 13]. Lietuvoje HCC nėra labai paplitusi. Tačiau mirčių nuo jos vis daugėja: 2005 metais nuo šio vėžio mirė 174 žmonės (mirtingumas 4,7 iš 100 000 moterų ir 5,6 iš 100 000 vyrų) [14].

Nustatyti gyvenimo prognozę ir parinkti tinkamą gydymą pacientui, sergančiam HCC, yra labai sunku [15]. HCC gyvenimo prognozė priklauso ne tik nuo naviko charakteristikų (dydžio, išplitimo, išsiskverbimo), bet ir nuo nepažeistos kepenų parenchimos funkcinio pajėgumo. Žinoma, kad HCC sergantys pacientai dažniausiai kenčia ir nuo kepenų cirozės, kuri pažeidžia ir sumažina kepenų parenchimos funkcionalumą. Kepenų cirozė

ir navikas gali būti pažengę skirtingai ir turėti skirtingą *quad vitam* prognozę. Tai dar labiau sunkina HCC prognozavimą ir gydymo parinkimą [20, 21]. *Tumor-node metastasis* (TNM) yra plačiausiai pripažinta ir vartojama kaip daugelio navikų prognostinė sistema, tačiau ji neįvertina kepenų funkcinio pajėgumo, kita vertus, dėl kepenų cirozės sumažėjęs kepenų funkcionalumas yra vertinamas Child-Plugho sistema [4, 16–19]. Tačiau šios sistemos nėra integralios ir neatitinka HCC prognozavimo reikalavimų. Tarptautinė sąjunga prieš vėžį (angl. The International Union Against Cancer – UICC), be naviką ir kepenų funkciją apibūdinančių kriterijų, rekomenduoja atsižvelgti ir į veiksnius, susijusius su bendra paciento savijauta, ir naudoti ligonio aktyvumą vertinančią skalę (angl. *Performance status – PS*) ar Karnofsky indeksą [15]. Apibendrinant pasakytina, kad HCC prognostinė sistema turi pasižymėti šiomis savybėmis: suskirstyti pacientus atsižvelgiant į daugybę potencialių su išgyvenamumu susijusių veiksnių, padėti nuspręsti dėl terapijos agresyvumo (atskirti pacientus, kuriems gydymas bus naudingas ir pailgins gyvenimo trukmę, nuo pacientų, kuriems toks gydymas teigiamų rezultatų neduos ar pakenks),

būti lengvai ir greitai pritaikoma, nereikalauti brangių ir sudėtingų tyrimo metodų [22]. Prognostinė sistema turi būti vienalytė (pasižymėti nedideliais išgyvenamumo skirtumais tose pačiose pacientų grupėse) ir kartu gerai atskirti pacientus (pasižymėti skirtingų pacientų grupių išgyvenamumo skirtumais) [15]. Bendra prognostinė sistema taip pat leistų geriau įvertinti naujus gydymo metodus ir palyginti įvairius tyrimų rezultatus.

Šio straipsnio tikslas – apžvelgti labiausiai paplitusias HCC prognostines sistemas, palyginti jų naudojimo ir pritaikymo rezultatus, tikintis ateityje vieną iš sistemų pritaikyti Lietuvos populiacijoje.

Metodai

Pasinaudojus „PubMed“ duomenų baze ir įvedus reikšminius žodžius: *hepatocellular carcinoma* (hepatoceliulinė karcinoma), *prognostic scores* (prognostinė sistema) ir *staging system* (stadijos nustatymo sistema), buvo rasti 205 straipsniai, publikuoti nuo 1984 iki 2007 metų. Atrinkti 54 straipsniai, kuriuose minimos 24 HCC prognostinės sistemos. Dažniausiai buvo minimos šios: Okudos ir autorių sistema, Calvet ir autorių sistema, Italijos kepenų vėžio programos HCC prognostinė sistema (angl. *Cancer of the liver Italian programme – CLIP*), HCC gydymo tyrimo grupės sistema (pranc. *Groupe d'Etude de Traitement du Carcinoma Hepatocellulaire – GRETCH*), Barselonos klinikinė kepenų vėžio klasifikacija (*Barcelona clinic liver cancer classification – BCLC*), Vienos išgyvenamumo modelis esant HCC (angl. *Vienna survival model for HCC score – VISUM-HCC*), Kinijos universiteto HCC prognostinis indeksas (angl. *Chinese university prognostic index for hepatocellular carcinoma – CUPI*), Integruota Japonijos skirstymo į stadijas sistema (angl. *The Japan integrated staging score – JIS*), Tateishi ir autorių Tokijo sistema, TNM sistema, SLiDe sistema („S“ – stadija, „Li“ – kepenų pažeidimas (angl. *liver Damage*)), pagal Japonijos kepenų vėžio tyrimų grupės (angl. *Liver Cancer Study Group of Japan – LCSGJ*) 4 leidimą ir „De“ – des- γ -karboksiprotrombinas), Villa ir autorių estrogenų receptorių sistema (ER), Yamanaka ir autorių I ir II sistemos [4, 23–34].

Rezultatai

Apžvalgai atrenkant prognostines sistemas dėmesys buvo kreipiamas į galimybę lengvai pritaikyti HCC

prognostinę sistemą Lietuvoje. Tokioje sistemoje turėtų būti naudojami kasdienės klinikinės praktikos tyrimai. Tai ir buvo pagrindinis prognostinės sistemos atrankos kriterijus. Išanalizavus 24 sistemas buvo nuspręsta atmesti tas sistemas, kurių pritaikyti Lietuvoje nėra galimybių, nes šalyje neatliekami tokie tyrimai kaip des- γ -karboksiprotrombino kiekio kraujyje nustatymas, indocianino žaliojo dažiklio retencijos (angl. *Indocyanine green retention – ICG*) per 15 minučių greičio matavimas, estrogeno receptorių nustatymas histologinėje medžiagoje. Apžvalgai atrinktos devynios sistemos: Okudos, Calvet, CLIP, GRETCH, BCLC, VISUM-HCC, CUPI, JIS, Tokijo [4, 23–30].

Diskusija

Sukurti HCC prognostinę sistemą nėra paprasta. Šis navikas pasižymi dideliu heterogeniškumu ir ne taip kaip kai kurie kiti navikai (krūties, kraujo limfomų) neturi kliniškai būdingų vėžio žymenų, todėl yra paplitęs alfa-fetoproteino (AFP) kraujyje nustatymo tyrimas, kuris nėra visada pakankamai tikslus. HCC neturi ir tikslių molekulinį žymenų tiriant histologinę medžiagą. Šie žymenys padėtų suskirstyti pacientus į grupes pagal naviko agresyvumą, kaip tai galima padaryti esant krūties vėžiui [35]. Prognostinės sistemos kūrimas dar pasunkėja dėl specifinio HCC santykio su kitomis lėtinėmis kepenų ligomis (kepenų ciroze). Todėl apibendrinant reikia pabrėžti, kad į prognostinę sistemą turi būti įtrauktas ne tik naviko išplitimas, bet ir kepenų veiklos sutrikimai, atsiradę tiek dėl gretutinių ligų, tiek dėl paties navikinio proceso.

Laboratoriniai tyrimai, įtraukiami į prognostines sistemas

Dažniausiai į HCC prognostines sistemas įtraukiami laboratoriniai kepenų veiklos tyrimai yra paplitę kasdienėje gydytojo praktikoje aiškinantis hepatobiliarines ligas. Šie tyrimai yra paprasti ir leidžia įvertinti kepenų parenchimos pažeidimus, hepatocitų funkcijos pajėgumą ir galimybes. Tačiau vertinant pirminį kepenų naviką jų klinikinė reikšmė ir prognostinė vertė yra skirtinga [23–34].

Bendrasis serumo bilirubinas – tai dažniausias prognostinių sistemų tyrimas. Bendrojo serumo bilirubino

tyrimas plačiai naudojamas hepatocitų funkcijai ir pažeidimui, intrahepatinei ir ekstrahepatinei tulžies latakų ir latakėlių obstrukcijai, kitiems bilirubino apytakos sutrikimams įvertinti [36]. Padidėjusi tyrimo reikšmė esant cholestazei (kepenų cirozei, HCC ir kepenų metastazėms) siejama su blogesne ligos prognoze [37]. Bilirubino kiekio padidėjimo prognostinė vertė yra ypač didelė renkantis chirurginį gydymą, kai navikas yra mažas. Nedidelis bilirubino pagausėjimas rodo geresnę kepenų veiklą ir palankesnę ligos prognozę. Šio tyrimo vertingumas mažėja progresuojant HCC.

Šarminė fosfatazė (ŠF) – standartinis laboratorinis tyrimas kepenų veiklai vertinti, ypač esant cholestazei stambiuose tulžies latakuose. Cholestazė gali atsirasti dėl tulžies ir jos sudedamųjų dalių kaupimosi kepenyse ir kraujyje, dėl bet kurios kilmės (funkcinės ar mechaninės) tulžies susidarymo, sekrecijos ir nutekėjimo sutrikimo. Todėl cholestazę kepenyse gali sukelti ir kepenų cirozės progresavimas (labiau dėl funkcinio tulžies susidarymo sutrikimo), ir didelis HCC išplitimas (dėl mechaninio tulžies latakų užspaudimo). Daugiausia ŠF žmogaus organizme gamina kepenų hepatocitai ir tulžies latakų ląstelės. Tačiau nedideliais kiekiais ŠF skiria kaulų osteoblastai, žarnyno enterocitai, inkstų, plaučių ląstelės, placentos sincitiotrofoblastai ir leukocitai. Dėl šios priežasties padidėjęs ŠF kiekis gali būti siejamas su įvairiomis ligomis (akromegalija, hipertiroze), ypač kaulų (rachitu, Pageto liga) ar kitais neoplazminiais procesais (limfoma, osteosarkoma) [36]. Jei pažeisti kepenys, ŠF padaugėja dėl aktyvesnės šio fermento sintezės hepatocituose. Dažnai ŠF kiekis padidėja vėliau, nei atsiranda kiti simptomai, ir tiesiogiai koreliuoja su kepenų pažeidimo laipsniu. Taip pat ŠF kiekis gali sietis su naviko augimo laipsniu [38]. Nustatyta, kad esant greitai augantiems navikams ŠF reikšmės yra didesnės. Nors atskirai ŠF nėra prognostiškai vertingas tyrimas HCC įtarti, tačiau ŠF >1000–2000 TV/l be geltos sindromo rodo galimą kepenų parenchimos infiltraciją, kurią gali sukelti navikas.

γ-Glutamiltransferazė (GGT). Tai ekskrecinis tulžies fermentas. Fermento neišskiria tiek daug organų (be kepenų tulžies latakų ląstelių, fermentą išskiria blužnies, kasos ląstelės, enterocitai) kaip ŠF, dėl to GGT specifškesnis kepenų ligoms, dažniausiai cholestazei. Padidėjęs GGT kiekis būdingesnis smulkių

tulžies latakėlių obstrukcijai, o ŠF kiekis, priešingai, padidėja esant stambesnių tulžies latakų obstrukcijai. Būtent smulkių latakų obstrukciją gali sukelti navikinis procesas, atmetus kitas GGT padidėjimo priežastis, tokias kaip alkoholio vartojimas, kasos, inkstų, miokardo ligos, infekcinė mononukleozė, cukraligė [36, 37]. Dėl to GGT gali būti naudojamas kaip hepatomos remisijos ar galimo recidyvo žymuo [36]. Taip pat GGT kiekis padidėja sergant lėtinėmis kepenų ligomis: hepatosteatoze, kepenų ciroze. Todėl šis tyrimas yra visapusiškai vertingas HCC įtarti.

Serumo albuminas – baltymas, gaminamas hepatocituose ir skiriamas į kraują. Albumino gyvavimo puslaikis yra 14–22 dienos, dėl to hipoalbuminemija labiau siejama su prastėjančia kepenų funkcija dėl lėtinio proceso (kepenų cirozės). Tyrimo vertės sumažėjimas 20% reiškia, kad kepenų veikla yra sumažėjusi perpus. Albumino kiekis sumažėja sergant ir kitomis ligomis: reumatinėmis, inkstų, baltymų apykaitos, esant ascitui, edemai ir pan. [36]. Nors pačiai HCC albumino padidėjimas prognostinės reikšmės neturi, tačiau tyrimas ypač svarbus vertinant funkcinę kepenų pajėgumą.

Protrombino laikas (dažniausiai naudojamas tarptautinis sunormintas santykis, angl. *international normalized ratio* – INR). Tai tyrimas, rodantis organizmo koaguliacinės sistemos veiklą ir krešėjimo faktorių gamybos pajėgumą. Protrombino laikas priklauso nuo plazmoje esančio protrombino, V, VII, X veiksmų ir fibrinogeno, kuriuos gamina tik kepenys. Dėl to padidėjusi INR reikšmė siejama su dideliu kepenų veiklos nepakankamumu. Skirtingai nuo hipoalbuminemijos, INR reikšmė didėja greitai, nes krešėjimo veiksmų gyvavimo puslaikis yra daug trumpesnis nei albumino. INR tyrimas svarbus ne tik kepenų veiklai įvertinti, bet ir chirurginiam gydymui pasirinkti. Padidėjęs protrombino laikas gali sukelti didelį kraujavimą ir net diseminuotos intravazalinės koaguliacijos (DIK) sindromą po operacijos. INR reikšmės padidėjimas siejamas ir su kitomis ligomis: igimtu krešėjimo veiksmų nepakankamumu, vitamino K trūkumu ir kt.

Alfa-fetoproteinas (AFP). AFP kiekio kraujyje nustatymas yra svarbus onkologijoje reprodukcinės sistemos navikams ir HCC įtarti. Šių navikų ląstelės sintetina AFP ir skiria jį į kraują. Vis dar diskutuojama dėl AFP prognostinio vertingumo žmonėms, sergantiems HCC, nes

jiems AFP kiekis padidėja ne visada [28, 39–41]. Tačiau >400 ng/ml AFP yra blogos prognozės kriterijus ir gali būti siejamas ne tik su naviko dydžiu, bet ir su agresyvesniu vėžio fenotipu. Tokio vėžio ląstelių diferenciacija yra prastesnė, o pats navikas plinta labiau ir greičiau [28, 41, 42]. AFP padidėjimas 200 ng/ml ir daugiau yra neabejotinai svarbus įtariant HCC, jei tokia reikšmė laikosi ilgai [44, 45]. Dabar manoma, kad 20 ng/ml yra geriausia AFP tyrimo normos riba pagal jautrumą ir specifiškumą įtariant HCC, nors tyrimo jautrumas tėra 60% [46]. Toks jautrumas yra todėl, kad nedidelis AFP tyrimo reikšmės padidėjimas gali būti nustatomas sergant įvairiomis ligomis, taip pat kepenų ciroze, kitomis ūminėmis ar lėtinėmis hepatobiliarinės sistemos ligomis [20, 47]. Japonai pasiūlė kitą HCC naviko žymenį – des- γ -karboksiprotrombiną (DCP). DCP sintetina ir į kraują išskiria HCC ląstelės. Svarbu tai, kad naviko ląstelės gali skirti DCP ir neskirti AFP. Dėl to DCP tyrimas ypač svarbus tuomet, kai AFP kraujyje nerandama [48, 49]. DCP reikšmė >400 mAU/ml yra blogos HCC prognozės kriterijus.

Prognostinės sistemos

Pirmoji HCC prognostinė sistema buvo sukurta Ugandoje ir aprašyta 1981 metais. Šioje šalyje pacientai nebuvo gydyti. Jie buvo suskirstyti į tris grupes, o vidutinis jų išgyvenamumas buvo tik vienas mėnuo [50].

Okudos HCC prognostinė sistema

Antroji, Okudos sistema buvo sukurta daugiau nei prieš du dešimtmečius – 1985 metais. Tai bene plačiausiai

literatūroje apžvelgiama ir lyginama sistema (1 lentelė) [4]. Okudos HCC prognostinė sistema yra lengvai pritaikoma gydytojo praktikoje ir plačiai tirta įvairiuose pasaulio regionuose. Sistema buvo sukurta įvertinus 850 pacientų 1975–1983 metų duomenis. Pacientų būklė buvo stebima 42 mėnesius. Šioje sistemoje naudojami kriterijai buvo nustatyti empiriškai, įvertinus pirmąsias prognostinių sistemų naudojimo galimybes ir išvadas [50, 51]. Tai pirmoji sistema, kuri apėmė tiek naviko charakteristikas (naviko dydį), tiek kepenų funkcijos rodiklius (serumo bendrąjį bilirubiną, serumo albuminą, ascitą). Pagal šiuos keturis kriterijus HCC skirstoma į tris stadijas. Tyrimo metu Okudos sistema pasižymėjo geromis pacientų diferencijavimo savybėmis, suskirstant juos į grupes pagal HCC sunkumą ir pacientų išgyvenamumą. Sistema taip pat gerai atskiria III stadijos HCC, kurią gydyti netikslinga. Šiems pacientams agresyvi terapija gali būti kenksminga ir pabloginti gyvenimo kokybę. Todėl pacientams, sergantiems šios stadijos HCC, rekomenduojama skirti paliatyvų gydymą. Didžiausias Okudos sistemos trūkumas yra labai apytikslė pacientų diferenciacija pagal naviko dydžio kriterijų (navikas užima daugiau kaip 50% arba mažiau kaip 50% kepenų tūrio). Manoma, kad prognostiškai reikšmingas naviko skersmuo yra 3–5 cm, tačiau ir iš <2 cm skersmens naviko gali prasidėti metastazinių ląstelių plitimas [52]. Taip pat sistema neatsižvelgia į HCC židinių kiekį. Tai yra svarbus prognostinis kriterijus renkantis chirurginį gydymą ar mažiau invazinius gydymo būdus [53, 54]. Tikslinga skirti navikų židinių skaičių iki trijų ir daugiau, nes didesnis navikų skaičius dažniausiai rodo karcinomatozę [30]. Tokių

1 lentelė. Okudos prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Grupė	Naviko dydis		Ascitas		Serumo albuminas		Bendrasis serumo bilirubinas	
	>50%	<50%			<3 mg/dl	>3 mg/dl	>3 mg/dl	<3 mg/dl
	+	-	+	-	+	-	+	-
I	-		-		-		-	
II					1 – 2 +			
III					3 – 4 +			
			I stadijos		II stadijos		III stadijos	
Bendras išgyvenamumas			11,5 mėnesio		3 mėnesiai		0,9 mėnesio	
Negydytų pacientų išgyvenamumas			8,3 mėnesio		2,0 mėnesio		0,3 mėnesio	
Chirurgiškai gydytų pacientų išgyvenamumas			25,6 mėnesiai		12,2 mėnesiai		neoperuoti	

pacientų prognozė yra ypač bloga. Kadangi Okudos sistema nediferencijuoja pacientų pagal naviko dydį ir židinių skaičių kepenyse, ji gali sumažinti radikalaus gydymo pasirinkimą pacientams, kuriems toks gydymas būtų tikslingas. Tai atsispindi ir vėliau atliktuose prognostinių sistemų lyginamuosiuose tyrimuose, kur pastebima bloga pacientų, priskirtų antrai sistemos stadijai, diferenciacija. Tyrimuose taip pat pastebima, kad Okudos sistema įvertintų ankstyvos HCC pacientų išgyvenamumo prognozės yra klaidingai blogesnės [22, 55–57]. Tačiau Okudos sistema yra sėkmingai taikoma šalyse, kuriose HCC diagnozuojama vėlyvos stadijos ir neįdiegtos kepenų ciroze sergančių žmonių patikros programos. Dėl to Okudos sistema naudojama ir kaip vienas iš prognostinių BCLC sistemos kriterijų. Įdomu tai, kad 2003 metais Vokietijoje atliktas HCC prognostinių sistemų lyginamasis tyrimas išskyrė Okudos sistemą kaip geriausiai diferencijuojančią pacientus į grupes pagal HCC sunkumą ir išgyvenamumą Vidurio Europoje, palyginti su BCLC, VISUM-HCC, GRETCH, CLIP prognostinėmis sistemomis [58].

Calvet HCC prognostinė sistema

1990 metais Calvet su kolegomis aprašė naują HCC prognostinę sistemą [23]. Sistema buvo sukurta su-

rinkus 206 pacientų duomenis Ispanijoje nuo 1983 iki 1987 metų. Šios sistemos kriterijai apima naviko charakteristikas (dydį, kiekį, metastazes), kepenų veiklos rodiklius (ascitą, šlapalo azotą, angl. *blood urea nitrogen* – BUN, serumo natrį, GGT, bendrąjį serumo bilirubiną) ir bendrą paciento būklę (amžių ir toksinį sindromą). Atsižvelgiant į devynių kriterijų skaitines reikšmes ir jų regresijos koeficientus, kiekvienam pacientui buvo apskaičiuota reliatyvi mirties rizika (RMR) (angl. *relative risk of death* – RRD) (2 lentelė). Ši sistema gerai diferencijavo pacientus į grupes pagal HCC sunkumą ir išgyvenamumą. Ji leidžia tiksliau skirstyti pacientus pagal naviko dydį (daugiau ar mažiau kaip 5 cm) ir kiekį (vienas, keli ar difuziškai išplitęs navikas) ir atsižvelgia į sunkią kepenų veiklos dekomensaciją, kurią rodo ascitas, padidėjęs serumo bendrojo bilirubino kiekis ir inkstų veiklos nepakankamumas [23]. Šie kriterijai leistų Calvet sistemai geriau nei Okudos sistema diferencijuoti ankstyvesnes HCC formas. Tačiau naudojami prognostiniai kepenų veiklos rodikliai yra mažai specifiški. GGT rodo cholestazės sindromą esant kepenų cirozei. Tačiau šis rodiklis gali padidėti ir dėl daugelio kitų priežasčių: alkoholio vartojimo, hepatoteatozės, biliarinės obstrukcijos ir kitų intrahepatinę ir ekstrahepatinę cholestazę sukeliančių ligų. Serumo na-

2 lentelė. Calvet HCC prognostinės sistemos apskaičiavimas ir pacientų išgyvenamumas

Formulė:

$$\text{RRD} = \text{amžius} (> 62 \text{ metų}) \times 0,03 + \text{ascitas} \times 0,8281 + \text{BUN} (>20 \text{ mg/dl}) \times 0,0019 + \text{serumo natrijs} (>137 \text{ mEq/l}) \times (-0,0538) + \text{GGT} (109,5 \text{ IU/l}) \times 0,0019 + \text{bendrasis serumo bilirubinas} (>1,8 \text{ mg/dl}) \times 0,0734 + \text{naviko dydis} \times 0,33 + \text{toksinis sindromas} \times 0,4965 + \text{metastazės} \times 0,55.$$

Apskaičiavimo procedūra:

Formulė apskaičiuojama naudojant laboratorinių tyrimų duomenis ir kriterijus, kuriems suteikiamos skaitinės reikšmės.

Kriterijus		Skaitinės reikšmės
Ascitas } Toksinis sindromas } Metastazės }	nėra	0
	yra	1
Naviko dydis ir navikų skaičius	vienas ≤ 5 cm	1
	vienas > 5 cm	2
	daugiažidininis navikas	3
	difuzinis navikas	4

Rezultatas:

A grupė (RRD > 0,025) – vidutinė gyvenimo trukmė 12,8 ± 2,8 mėnesio.

B grupė (RRD = 0,025 – 0,085) – vidutinė gyvenimo trukmė 3,9 ± 0,5 mėnesio.

C grupė (RRD > 0,085) – vidutinė gyvenimo trukmė 1 ± 0,2 mėnesio.

tris ir BUN yra inkstų veiklos rodikliai ir tik netiesiogiai atspindi kepenų funkcinį pajėgumą esant inkstų veiklos sutrikimui – hepatorenaliniam sindromui. Minėtos kepenų veiklos rodiklių reikšmės padidėja tik sergant labai pažengusia, dekompensuota kepenų ciroze, dėl to šių kriterijų savybės diferencijuoti pacientus pagal ligos sunkumo laipsnį ir prognozuoti išgyvenamumą yra abejotinos. Taip pat sistemoje naudojamas amžiaus kriterijus kituose aprašytuose tyrimuose nėra prognostiškai vertingas išgyvenamumui. Kadangi dauguma vertintų pacientų sirgo pažengusiomis HCC formomis, prognostinė sistema turėtų tikti toms šalims, kuriose HCC diagnozuojama vėlai.

CLIP prognostinė sistema

Ši prognostinė sistema buvo aprašyta 1998 metais (3 lentelė) [24]. CLIP sistema sukurta įvertinus 435 pacientų duomenis, kurie buvo surinkti 1990–1992 metais iš 16 Italijos gydymo įstaigų. Į sistemą įtraukti ir kepenų veiklos (*Child-Pugh*), ir naviką apibūdinantys (židinių kiekis / naviko išplitimas, vartų venos trombozė, AFP) kriterijai. CLIP sistema panaši į Okudos sistemą, tačiau naviką charakterizuojantis kriterijus buvo patikslintas išsiaiškinus, kad daugiažidininis navikas lemia prastę paciento prognozę. Sistema papildyta vartų venos trombozės kriterijumi, kuris nusako tiesioginę naviko infiltraciją, nes žinoma, kad 76–85% venos darinių yra neoplazinės kilmės [24]. Į sistemą įtraukta ir Child-Pugho kepenų cirozės klasifikacija, kurios prognostinė vertė kepenų veiklai gerai žinoma. Pagal sistemos keturių parametrų balų sumas buvo sudarytos septynios pacientų grupės. Tačiau ratifikuojant sistemą 2000 metais buvo pastebėta, kad tarp pacientų, surin-

kusių 4–7 balus, statistiškai reikšmingo išgyvenamumo skirtumo nėra. Dėl to CLIP prognostinės sistemos grupių skaičius sumažėjo iki keturių, sujungus didžiausius balus surinkusių pacientų grupes [59]. Sistema ratifikuota skirtingose žmonių populiacijose (Italijoje, Japonijoje ir Kanadoje), kur veikia skirtingi etiologiniai ir predispoziciniai HCC veiksniai, todėl ji pasižymi transportabilumu [55, 56, 60]. CLIP prognostinė sistema geriau diferencijuoja pacientus nei Okudos sistema, nes turi daugiau prognostinių grupių [24]. CLIP sistemoje naudojami naviko dydžio rodikliai, vartų venos trombozės ir AFP reikšmės padidėjimo kriterijai gerai diferencijuoja paskutinių stadijų HCC. Iš to galime spręsti, kad CLIP sistema turėtų gerai diferencijuoti mažos rizikos grupių pacientus ir kaip atskirą grupę palikti blogiausios prognozės pacientus. Deja, atlikus tyrimus Kinijoje, sistema nepasižymėjo geromis pacientų diferencijavimo savybėmis, palyginta su kinų pasiūlyta CUPi sistema, bei Japonijoje, palyginta su Tokijo, JIS ar SLiDe sistemomis [28–30, 33, 62]. Be to, Japonijoje buvo tiriama modifikuota CLIP sistema, prie jos pridėjus DCP rodiklį, tačiau dėl to sistemos diferenciacinės savybės nepagerėjo [61]. Jungtinėje Karalystėje (JK), JAV ir Italijoje lyginant CLIP sistemą su jau sukurtais kitomis sistemomis irgi buvo gauti panašūs rezultatai [22, 63–66]. Pagrindinė CLIP sistemos problema yra labai apytikris skirstymas pagal naviko dydį. Teoriškai 0 balų surinkęs pačios geriausios prognozės pacientas gali turėti naviką, užimančią pusę kepenų tūrio. Taip pat CLIP sistema nepateikia pacientų grupių gydymo rekomendacijų ir neturi bendrą paciento būklę nusakančių kriterijų. Tačiau CLIP sistema yra bene plačiausiai tirta ir lyginta su kitomis prognostinėmis sistemomis

3 lentelė. CLIP prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Parametras	Balai			Balų suma	Vidutinis išgyvenamumas
	0	1	2		
Child-Pugho stadija	A	B	C	0	42,5 mėnesio
Židinių skaičius/ naviko išplitimas	vienas/ ≤50%	keli/ ≤50%	masyvus/keli/ >50%	1	32 mėnesiai
Alfa-fetoproteinas (ng/l)	<400	≥400		2	16,5 mėnesio
				3	4,5 mėnesio
				4	2,5 mėnesio
Vartų venos trombozė	nėra	yra		5–6	1 mėnuo

4 lentelė. GRETCH prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Parametro reikšmė balais	0	1	2	3
Karnofsky indeksas (%)	≥80	–	–	<80
Bendrasis serumo bilirubinas (μmol/l)	<50	–	–	≥50
Šarminė fosfatazė (VNR)	<2	–	≥2	–
Alfa-fetoproteinas (ng/l)	<35	–	≥35	–
Portinė obstrukcija	nėra	yra	–	–
Grupė	Balų suma	Išgyvenamumas		
		1 metų	2 metų	
A	0	71,6%	51,1%	
B	1–5	33,8%	16,9%	
C	≥6	7,4%	3,1%	

VNR – viršutinė normos riba.

skirtingose žmonių populiacijose. Dėl to 2003 metais Amerikos kepenų, kasos ir tulžies ligų asociacijos (angl. *The American Hepato-Pancreato-Biliary Association – AHPBA*) ir Amerikos jungtinio vėžio komiteto (angl. *The American Joint Committee on Cancer – AJCC*) specialistų CLIP prognostinė sistema buvo rekomenduota naudoti diagnozuojant HCC [68].

GRETCH prognostinė sistema

GRETCH sistema buvo sukurta 1999 metais surinkus pacientų duomenis iš Prancūzijos, Belgijos ir Kanados (4 lentelė) [25]. Ši sistema apima vėžio charakteristikas (portinę obstrukciją, AFP), kepenų funkcijos parametrus (bendrąjį serumo bilirubiną, ŠF) ir UICC rekomenduotą kriterijų, apibūdinantį bendrąją paciento būklę (Karnofsky indeksą) (5 lentelė). Pirmo tyrimo metu sistema geriau suskirstė pacientus į prognostines grupes nei TNM, Child-Pugho ar Okudos sistemos, nors GRETCH sistema turi tik du naviko charakteristiką apibūdinančius veiksnius – portinę obstrukciją dėl tiesioginės naviko infiltracijos ir AFP kiekio kraujyje tyrimą, ir visai neatsižvelgia į navikų skaičių ir dydį [25]. Daugiau neradome HCC prognostinių sistemų, kuriose šie kriterijai nebūtų įtraukti. Silpnas naviko charakterizavimas turėtų riboti visos sistemos prognostines galimybes. UICC rekomenduotas bendros paciento būklės (šiuo atveju Karnofsky indekso) įtraukimas į prognostinę sistemą taip pat vertinamas priešingai.

5 lentelė. Karnofsky indekso reikšmės

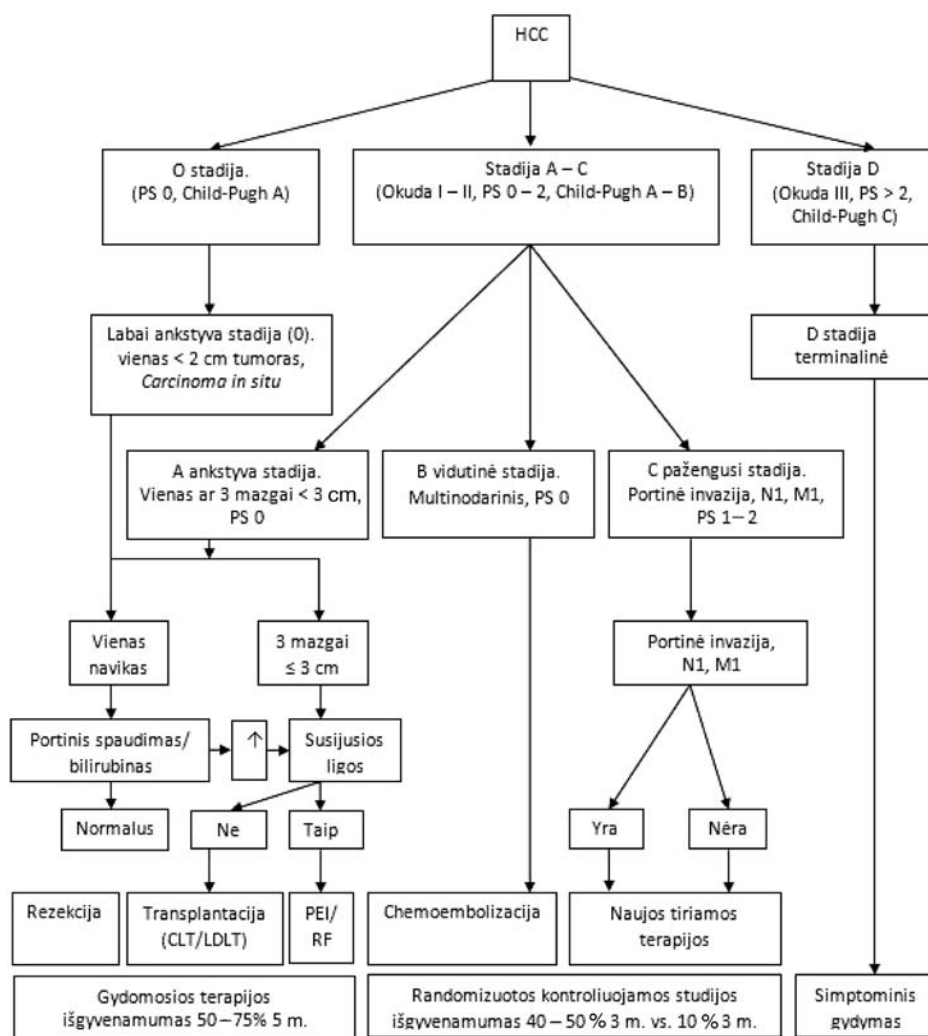
Balai	Apibrėžtis
100	Būklė normali, nėra simptomų ar ligos požymių
90	Gali užsiimti normalia veikla, simptomai menki
80	Normali veikla reikalauja pastangų, yra simptomų
70	Gali savimi pasirūpinti, tačiau negali užsiimti normalia veikla
60	Kartais reikia pagalbos
50	Reikia didelės pagalbos ir dažnos priežiūros
40	Neįgalus: reikia specialios priežiūros ir pagalbos
30	Sunkiai neįgalus: hospitalizuotas, tačiau mirtis negresia
20	Sunkiai sergantis: reikia aktyvios palaikomosios pagalbos
10	Mirštantis, greitas blogėjimas
0	Miręs

BCLC sistemos tyrimuose šio kriterijaus prognostinės savybės nekėlė abejonių, o Tokyo sistemoje prognostinės reikšmės neturėjo. Kituose lyginamuosiuose HCC prognostinių sistemų tyrimuose GRETCH sistemos pacientų diferenciacija į grupes pagal išgyvenamumą buvo vertinama skirtingai. Nors patys autoriai teigia,

kad sistema geriau diferencijuoja ankstyvesnius HCC atvejus, bet atliktuose tyrimuose to atkurti nepavyko. Šios prognostinės sistemos pacientų diferencijavimo pagal išgyvenamumą į grupes galimybės buvo blogesnės nei kitų lyginamų sistemų (CLIP, BCLC, JIS, CUPI) [22, 27, 57, 58, 64]. Be to, pastaruoju metu sergantiems HCC vis dažniau skiriamas agresyvus gydymas, ir nors pagal GRETCH sistemą tirtiems pacientams taikyta įvairi gydymo taktika (kepenų rezekcija, transplantacija, chemoembolizacija, chemoterapija ir kt.), agresyviai gydytų pacientų nebuvo daug [22, 27]. Dėl to vertinant pacientus pagal GRETCH sistemą gali būti klaidingai atsakoma radikalaus naviko gydymo tiems, kuriems toks gydymas indikuojamas. Apskritai įvertinus tyrimų medžiagą galima teigti, kad GRETCH sistema tinkamesnė vėlyvoms HCC formoms prognozuoti.

BCLC prognostinė sistema

Tais pačiais metais buvo pasiūlyta naudoti ir BCLC sistemą (6 lentelė) [27]. Ši sistema yra vienintelė įtraukianti visus prognostinius veiksnius, kurie yra rekomenduojami Europos kepenų tyrimų asociacijos (angl. *European Association of the Study of the Liver – EASL*), t. y. naviko charakteristikas, kepenų veiklą, bendrą paciento būklę, gydymo pasirinkimą [15]. BCLC sistema aprėpia Okudos sistemą kaip vieną iš kriterijų, labiausiai atspindinčių naviko charakteristikas. Okudos sistemos labai apytikris naviko skirstymas papildomas tikslesniais kriterijais (naviko dydžiu, skaičiumi, invazija). BCLC sistemoje daug dėmesio kreipiama į ankstyvasias HCC formas: A1, A2, A3, A4 stadijas ir gydymo algoritmo 0 stadiją. Šioms stadijoms diferencijuoti yra



1 pav. Gydymo algoritmas pagal BCLC prognostinę sistemą

PS 0–2 – angl. *performance status* – ligonio aktyvumo vertinimo skalė; Child-Pugh A–C – funkcinės Child-Pugho klasės; Okuda I–III – Okudos prognostinės sistemos grupė; N1 M1 – TNM sistemos *nodus* ir *metastasis* reikšmės; ↑ – padidėjęs; CLT – angl. *cadaveric liver transplantation* – mirusio donoro kepenų transplantacija; LDLT – angl. *living donor liver transplantation* – gyvo donoro kepenų transplantacija; PEI – perkutaninė etanolio injekcija; RD – angl. *radio frequency* – radiodažninė terapija

svarbesni kepenų funkcijos rodikliai (KRPH, bendrasis serumo bilirubinas). Taip pat kepenų veiklai įvertinti naudojama ir Child-Pugho funkcinė klasė, kuri tiesiogiai atspindi kepenų veiklą. BCLC prognostinė sistema yra vienintelė, kuri rekomenduoja gydymą pagal prognostines grupes. Remiantis BCLC sistema A stadijos pacientai yra geriausi radikalioms terapijoms (rezekcijoms, transplantacijoms, perkutaninėms abliacijoms ir kt.) kandidatai. Pritaikius siūlomą gydymą, pacientų 5 metų išgyvenamumas siekia 50–75%. Pagal BCLC sistemą B stadijai priskirtiems pacientams geriausia tiktų chemoembolizacija. Atlikus terapiją jų 3 metų išgyvenamumas yra daugiau kaip 50%. C stadijos pacientams, sergantiems pažengusia HCC, dėl vėžio gydymo naudos vis dar diskutuojama. Šių pacientų 3 metų išgyvenamumas <10%. D stadijos pacientams, sergantiems paskutinės stadijos HCC, tinkamiausia simptomatinė terapija. Jų 1 metų išgyvenamumas <10% (1 pav.). BCLC sistema ratifikuota Ispanijoje kaip geriausia HCC prognostinė sistema. Vėliau atlikus tyrimus Italijoje ir JAV, kur ši sistema buvo lyginta su Okudos, CLIP, GRETCH, CUPI, JIS sistemomis, BCLC pasižymėjo geriausiomis savybėmis suskirstyti pacientus į grupes pagal išgyvenamumą [22, 64–66]. BCLC sistema buvo sukurta apibendrinus kelių atliktų studijų duomenis, o sistemos grupių išgyvenamumo rodikliai yra susieti su autoriaus siūlomu gydymu [22]. Dėl to BCLC sistema galėtų nepasižymėti geru transportabilumu ir rezultatu

atkuriamu kitose populiacijose. Ji kritikuojama būtent dėl to, kad panašesnė į gydymo parinkimo algoritmą, o ne prognostinę sistemą [28]. Taip pat dėl subjektyvumo ir sunkaus retrospektyvaus atkūrimo kritikuojamas sistemos PS faktorius. Kyla klausimas, koku tikslumu sistema galėtų prognozuoti, jei pacientai negydomi pagal siūlomą algoritmą? Nors trūksta platesnių sistemos tyrimų ir ratifikavimo skirtingose žmonių populiacijose, 2005 metais BCLC buvo įtraukta į EASL-AASLD rekomendacijas diagnozuoti HCC [67].

VISUM-HCC prognostinė sistema

2000 metais austrai pasiūlė VISUM- HCC prognostinę sistemą (7 lentelė) [26]. Ji buvo sukurta ištyrus 245 Vidurio Europos kaukazių rasės gyventojus, sergančius HCC nuo 1991 iki 1998 metų. VISUM-HCC apima ir kepenų funkcijas (bendrasis serumo bilirubinas, protrombino laikas), ir naviko charakteristikas (AFP, naviko dydis, padidėję limfmazgiai, vartų venos trombozė). VISUM-HCC sistema geriau diferencijavo pacientus, palyginti su Okudos sistema. Tačiau Vokietijoje sistema nepasižymėjo geresnėmis diferencijavimo savybėmis negu Okudos, GRETCH, CLIP, BCLC prognostinės sistemos [58]. VISUM-HCC sistema naudoja tokį patį labai apytikrų pacientų skirstymą pagal naviko dydį kaip ir Okudos sistema. Dėl to ji blogai skirsto ankstyvas HCC formas. Taip pat

6 lentelė. BCLC prognostinės sistemos kriterijai

Stadija	PS	Naviko kriterijai		Kepenų veikla
		Navikas	Okuda	
A stadija: ankstyva HCC	0	Vienas	I	Nėra KRPH + bil. N
A1		Vienas	I	Yra KRPH + bil. N
A2		Vienas	I	Yra KRPH + bil. ↑
A3		3 navikai ≤ 3 cm	I – II	Child A–B
A4	0	Daugiažidininis	I – II	Child A–B
B stadija: vidutinė HCC		Invazija į kraujagysles/ ekstrahepatinis plitimas	I – II	Child A–B
C stadija: pažengusi HCC	1 – 2	Bet koks	III	Child C
D stadija: galutinės stadijos HCC	3 – 4			

PS – angl. *performance status* – paciento aktyvumo vertinimo skalės balai; KRPH – kliniškai reikšminga portinė hipertenzija; Bil. – bendrasis serumo bilirubinas; N – normalus; ↑ – padidėjęs; Child A–C – funkcinės Child-Pugh klasės; A ir B stadijai: visi kriterijai turi atitikti; C stadijai: turi būti bent vienas kriterijus iš PS 1–2 ar invazija į kraujagysles/ekstrahepatinis plitimas; D stadijai: turi būti bent vienas kriterijus iš PS 3–4 ar Okuda III/Child C.

7 lentelė. VISUM-HCC prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Parametras	Balai	
	0	1
Bilirubinas (mg/dl)	≤2	>2
Protrombino laikas (%)	>70	≤70
Alfa-fetoproteinas (ng/l)	≤125	>125
Naviko dydis >50%	≤50%	>50%
Padidėję limfmazgiai	nėra	yra
Vartų venos trombozė	nėra	yra
Pacientų grupė	Balų suma	Išgyvenamumas
1	0–2	15,2
2	3	7,2
3	4–6	2,6

jai trūksta bendrosios paciento būklės vertinimo kriterijų. Galima tikėtis, kad sistema turėtų gerai atskirti tuos pacientus, kuriems naviko gydymas neindikuojamas, nuo tų, kuriems agresyvi gydymo taktika būtų tikslinga. VISUM-HCC savybės leistų gerai diferencijuoti pacientus pasaulio regionuose, kuriuose pasitaiko pažengusios HCC atvejų.

CUPI prognostinė sistema

2002 metais buvo Kinijoje aprašyta CUPI prognostinė sistema (8 lentelė) [29]. Sistema sukurta Kinijoje surinkus 926 pacientų duomenis nuo 1996 iki 1998 metų. 79% pacientų, kurių duomenys vertinti CUPI sistemos tyrime, turėjo teigiamus B hepatito viruso rodiklius. Dėl to CUPI sistema itin tiktų tose šalyse, kuriose B hepatitas yra labai paplitęs. Pagal indikacijas pacientams buvo taikoma chirurginė, lokoregioninė (chemoterapija, embolizacija ir kt.) ir paliatyvi terapija. Sistema turi tiek naviką (TNM stadija, AFP), kepenų veiklą (ascitas, bendrasis serumo bilirubinas, ŠF), tiek bendrąją paciento būklę (besimptomė liga nustačius) apibūdinančius parametrus. Tačiau sistemos naviko charakteristikas perteikiantis TNM kriterijus nė viename nagrinėtame tyrime statistiškai patikimai nediferencijavo pacientų į prognostines grupes.

8 lentelė. CUPI prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Parametras		CUPI balas	
TNM stadija I/II		–3	
TNM stadija IIIa/IIIb		–1	
TNM stadija IVa/IVb		0	
Besimptomė liga nustačius		–4	
Ascitas		3	
Alfa-fetoproteinas ≥500 ng/ml		2	
Bilirubinas <34 μmol/l		0	
Bilirubinas 34–51 μmol/l		3	
Bilirubinas ≥52 μmol/l		4	
Šarminė fosfatazė ≥200 IU/l		3	
Rizikos grupės	Balų suma	Išgyvenamumas	
		3 mėnesių	vidutinis
Mažos	≤1	85,7%	10,1 mėnesio
Vidutinės	2–7	56,4%	3,7 mėnesio
Didelės	>7	20,2%	1,4 mėnesio

Taip pat TNM kriterijus labiau tinka pacientams, kuriems taikoma agresyvi chirurginė ar lokoregioninė terapija [18]. Bendrą paciento būklę apibūdinantis sistemos parametras yra labai subjektyvus, abstraktus. Pagal šešis parametrus CUPI sistema suskirsto pacientus į tris rizikos grupes. Dukart atlikus tyrimus Kinijoje, CUPI sistema statistiškai patikimai diferencijavo pacientus į rizikos grupes pagal išgyvenamumą [29]. Taip pat šiuose tyrimuose ji geriau diferencijavo pacientus nei Okudos ar CLIP prognostinės sistemos [22]. JAV CUPI sistemos diferencinės savybės buvo įvertintos gerai, kaip ir BCLC, Okudos sistemų [64]. Tačiau CUPI sistema tarp jų geriausiomis savybėmis nepasižymėjo. Prastesni sistemos rezultatai ne Kinijos populiacijoje gali būti dėl to, kad sistema konstruota ir statistiškai patikimi prognostiniai kriterijai gauti įvertinus daugiausia B hepatitu sergančius pacientus. Taip pat sistemos kūrime grupės beveik 60% pacientų buvo skirtas tik simptominis gydymas. Dėl to CUPI sistema labiau tinka populiacijoms, kuriose diagnozuojama vėlyvų stadijų HCC ir yra paplitusi HBV infekcija.

JIS prognostinė sistema

2003 metais japonai pateikė JIS prognostinę sistemą (9 lentelė) [28]. JIS sistema sudaryta remiantis dviem sistemomis – Child-Pugh'o ir LCSGJ-TNM (10 lentelė). Ši sistema buvo sukurta surinkus duomenis apie 4525 pacientus, nuo 1990 iki 2002 metų gydytus penkiose Japonijos gydymo įstaigose. Vidutiniškai pacientai buvo stebimi 4,3 metus. Sistema remiasi tiek naviko (TNM), tiek kepenų veiklos (Child-Pugh'o) kriterijais. Naudojama LCSGJ-TNM sistema sukurta ir plačiai taikoma Japonijoje, bet nepaplitusi kitose

šalyse. Tai gali būti dėl to, kad ji turi keturias stadijas ir tris kepenų pažeidimo laipsnius, kurių kriterijai yra ascitas, bendrasis serumo bilirubinas, serumo albuminas, ICG retencijos per 15 minučių greitis ir protrombino laikas. Tačiau JIS sistemoje tris kepenų pažeidimo laipsnius kaip atskirus kriterijus pakeitė Child-Pugh'o sistema. Atskirai iš naviko charakteristikų galima spręsti, kad sistema turėtų pakankamai gerai diferencijuoti ankstyvas HCC formas (diferencinis naviko plotis <2 cm, svarbus intravazalinis plitimas). Taigi, JIS sistemos reikšmė gali būti apskaičiuojama sudėjus TNM ir

9 lentelė. JIS prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Child-Pugh C (2 balai)	2	3	4	5
Child-Pugh B (1 balas)	1	2	3	4
Child-Pugh A (0 balų)	0	1	2	3
+	I stadija (0 balų)	II stadija (1 balas)	III stadija (2 balai)	IV stadija (3 balai)
Balų suma	Pacientų išgyvenamumas			
	3 metų	5 metų	10 metų	vidutinis
0	87%	73%	48%	95,8 mėnesio
1	72%	52%	20%	61,9 mėnesio
2	56%	33%	10%	41,5 mėnesio
3	25%	13%	3%	19,1 mėnesio
4	13%	5%	–	8,2 mėnesio
5	1%	–	–	3 mėnesiai

10 lentelė. LCSGJ-TNM sistemos reikšmės

1	Trys naviko kriterijai	Vienas navikas
		Navikas <2 cm skersmens
		Nėra intravazalinio plitimo
2	Pagal naviko kriterijus nustatomas T skaičius nuo 1 iki 4	T1 – tinka visi 3 kriterijai
		T2 – tinka 2 kriterijai
		T3 – tinka 1 kriterijus
		T4 – nė vienas kriterijus netinka
3	LCSGJ-TNM stadijos	
	I stadija	T1 N0 M0
	I stadija	T2 N0 M0
	III stadija	T3 N0 M0
	IVA stadija	T4 N0 M0, T1-4 N1 M0
	IVB stadija	T1-4 N0-1 M1

Child-Pugh'o kriterijų balus. Pagal balų sumą sistema suskirsto pacientus į šešias grupes. Statistiškai patikimi išgyvenamumo skirtumai buvo nustatyti tarp visų šešių JIS sistemos grupių [28, 62]. Taip pat buvo palygintas skirtingų gydymo įstaigų pacientų išgyvenamumas. Jose pacientai pagal JIS sistemą buvo statistiškai patikimai diferencijuoti į skirtingo išgyvenamumo grupes. Be to, skirtingų gydymo įstaigų tų pačių JIS grupių pacientų išgyvenamumai nesiskyrė, t. y. JIS sistema pasižymi homogeniškumu. Kitame Japonijos tyrime JIS sistema statistiškai geriau nei BCLC ir CLIP sistemos diferencijavo pacientus į grupes pagal išgyvenamumą, tačiau JAV tyrime JIS pranašumo lyginant tas pačias sistemas nepastebėta [64]. Apibendrinant reikia pasakyti, kad JIS sistema yra pritaikyta naudoti kiekvienoje šalyje,

nes tam nereikia specifinių tyrimų (kaip originaliems LSCGJ TNM kriterijams). Ji yra paprasta, lengvai ir greitai pritaikoma. Atsižvelgus į naudojamus kriterijus galima teigti, kad JIS sistema turėtų gerai diferencijuoti tiek ankstyvas, tiek vėlyvas HCC formas.

Tokijo prognostinė sistema

Tokijo sistemą sukūrė japonai 2004 metais (11 lentelė) [30], surinkę 403 pacientų duomenis nuo 1990 iki 1997 metų. Pacientai buvo stebėti iki 2001 metų. HCC jiems buvo diagnozuota anksti. Dėl to sistemoje naviko dydžio reikšmės yra parinktos daug mažesnės negu kitose aprašytose sistemose (<2 cm, 2–5 cm ir >5 cm). Pacientai buvo gydomi operacija, perkutaninėmis etanolio injekcijomis (PEI), perkutanine mikrobangų koaguliacijos terapija (PMCT), chemoterapija, transkaterine arterijų embolizacija (TAE). Pacientai buvo nuolat stebimi ir atsiradus ligos recidyvui gydomi. Tokijo sistemos stadija apskaičiuojama sudėjus kriterijų balus. Ši sistema ir jos išgyvenamumo rodikliai parodo, kokių rezultatų būtų galima tikėtis anksčiau diagnozavus HCC ir tinkamai ją gydant. Lyginant Tokijo sistemos diferencines galimybes pastebėta, kad

90% šiame tyrime vertinų pacientų priklausė Okudos I stadijai. Panaši pacientų dalis priklausė ir GRETCH, CUPI, VISUM-HCC sistemų geriausios prognozės grupėms. Dėl to didžiausias Tokijo sistemos trūkumas yra tas, kad ji negali įvertinti visos kohortos pacientų, kurie serga tiek ankstyva, tiek vėlyva HCC. Dėl to siste-

11 lentelė. Tokijo prognostinės sistemos kriterijai ir pacientų išgyvenamumas

Rodiklis	Balas		
	0	1	2
Albuminas (g/dl)	>3,5	2,8–3,5	<2,8
Bilirubinas (mg/dl)	<1	1–2	>2
Naviko dydis (cm)	<2	2–5	>5
Navikų skaičius	≤3		>3
Balų suma	5 metų išgyvenamumas		
0	78,7%		
1	62,1%		
2	40,0%		
3	27,7%		
4	14,3%		

12 lentelė. Atlikti lyginamieji HCC prognostinių sistemų tyrimai

Autoriai (metai), šalis	Lyginamos sistemos	Geriausia sistema
CLIP tyrėjai (1998, 2000) Italija	Child-Pugh, Okudos, CLIP	CLIP
Farinati F et al. (2000) Italija		
Levi I et al. (2000) Kanada		
Ueno S et al. (2002) Japonija	AJCC-TNM, Okudos, CLIP	
Tateishi R et al. (2005) Japonija	GRETCH, VISUM-HCC, BCLC, CLIP, CUPI, Tokijo	CLIP, Tokijo
Giannini E et al. (2004) Italija	Okudos, GRETCH, BCLC, CLIP	CLIP, GRETCH, BCLC
Cillo U et al. (2004) Italija	Okudos, GRETCH, BCLC, CLIP, CUPI	BCLC
Marreto JA et al. (2005) JAV	TNM, Okudos, GRETCH, BCLC, CLIP, CUPI, JIS	
Grieco et al (2005) Italija	Okudos, BCLC, CLIP	
Kung JWC et al. (2007) JK		
Cillo U et al (2006) Italija	UNOS-TNM, AJCC-TNM, Okudos, BCLC, CLIP, JIS	
Kudo M et al. (2003, 2004) Japonija	CLIP, JIS	JIS
Toyoda H et al. (2005) Japonija	BCLC, CLIP, JIS	
Naneshima et al. (2006) Japonija	AJCC-TNM, CLIP, modifikuota CLIP, JIS, modifikuota JIS	modifikuota JIS
Schöniger-Hekele M et al. (2001) Austrija	Okudos, VISUM-HCC	VISUM-HCC
Rabe C et al. (2003) Vokietija	Child-Pugh, Okudos, GRETCH, VISUM-HCC, CLIP, BCLC	Okudos
Leung TWT et al. (2002) Kinija	TNM, Okudos, CLIP, CUPI	CUPI
Villa E et al. (2003) Italija	Okudos, GRETCH, BCLC, CLIP, ER	ER

ma galėtų būti naudojama kaip pagalbinė kitų sistemų geriausios prognozės grupėms tiksliau diferencijuoti.

Prognostinės sistemos skiriasi savo kriterijais, jų kiekiu ir prognostiniu patikimumu. HCC diagnozės heterogeniškumas, ypač tuomet, kai histologinio naviko patvirtinimo gauti negalima („nepasiekiamą“ naviko padėtis ar pavojinga biopsija), gali būti viena iš priežasčių, dėl ko sistemos vadovaujasi tokiu dideliu skaičiumi įvairių kriterijų. Vienodos nuomonės, kuri sistema yra geriausia ir būtų rekomenduojama taikyti, nėra (12 lentelė). Retrospektyvūs lyginamieji tyrimai buvo atlikti įvairiuose pasaulio regionuose ir populiacijose, kuriose veikia skirtingi predisponuojantys, etiologiniai veiksniai, taikyti skirtingi pacientų atrankos, gydymo ar statistinių skaičiavimų metodai. Nors visos sistemos diferencijuoja savo tyrimo grupių pacientus, tačiau apskritai statistinių patvirtinimų, kad sistema lygiai taip pat gerai veiks kitų regionų pacientų grupėse,

t. y. ji bus transportabili, paprastai nėra. Dėl skirtingos pacientų atrankos tyrimams sistemos dažnai tinkamesnės labiau pažengusiems navikams ar, atvirkščiai, geriau diferencijuoja pacientus, sergančius ankstyva HCC. Literatūroje dažniausiai išskiriamos BCLC ir CLIP sistemos, pasižyminčios geromis diferencijavimo savybėmis atliekant jų lyginamuosius tyrimus su kitomis prognostinėmis sistemomis. Tačiau pačių tyrimų, lyginančių BCLC ir CLIP sistemas, tėra vos keletas.

Lietuvoje nepaplitusi nė viena iš minėtų prognostinių sistemų. Taip pat plačiai netaikomos patikros programos ankstyvai HCC diagnozuoti. Sunku nustatyti, kuri sistema tiktų mūsų šalies populiacijai. Lietuvoje pasirinkta sistema turėtų būti paprasta, o apskaičiavimui naudojami tyrimai atliekami kiekvienoje šalies ligoninės laboratorijoje. Būtų naudinga atlikti retrospektyvų lyginamąjį tyrimą, kad išsiaiškintume, kokia HCC prognostinė sistema geriausiai tinka Lietuvos populiacijai.

LITERATŪRA

1. Edmonson HA, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; 7: 462–503.
2. Peters RL. Pathology of hepatocellular carcinoma. In: Okuda K, Peters RL, eds. *Hepatocellular Carcinoma*. New York: John Wiley & Sons, 1976; 107–168.
3. Nakashima T, Okuda K, Kojiro M et al. Pathology of hepatocellular carcinoma in Japan: Two hundred thirty-two consecutive cases autopsied in 10 years. *Cancer* 1983; 51: 363–877.
4. 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.
5. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in the UK, 1979–1994. *Lancet* 1997; 350: 1142–1143.
6. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
7. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world Cancer Burden: GLOBOSCAN 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153–156.
8. Deuffic S, Poynard T, Buffat L, Valleron AJ. Trends in primary liver Cancer. *Lancet* 1998; 351: 214–215.
9. El Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999; 340: 745–750.
10. Di Bisceglie A, Rustgi V, Hoofnagle J, et al. NIH conference. Hepatocellular carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 108: 390–401.
11. Parkin DM, Whelan S, Ferlay SL, et al. *Cancer incidence in five continents*, vol VII. Lyon: IARC Sci Public No. 142, 1997.
12. Tanaka Y, Hanada K, Mizokami M, et al. A comparison of the molecular clock of hepatitis C virus in the United States and Japan predicts that hepatocellular carcinoma incidence in the United States will increase over the next two decades. *Proc Natl Acad Sci* 2002; 99: 11584–1189.
13. El-Serg HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36: S74–S83.
14. Lietuvos vėžio registras.
15. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421–430.
16. Sobin LH, Wittekind C, Edits. *TNM classification of malignant tumors*. 5th ed. New York: John Wiley and Sons, 1997.
17. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000; 88: 538–543.
18. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572–1577.
19. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transsection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646–664.
20. Johnson P, Bruix J. Hepatocellular carcinoma and the art of prognostication. *J Hepatol* 2000; 33: 1006–1008.

21. Bruix J, Llovet Jm. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35: 519–524.
22. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, Grigoletto F, Burra P, Fagioli S, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124–131.
23. Calvet X, Bruix J, Gines P, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the West: a multivariable analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990; 12: 753–760.
24. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998; 28: 751–755.
25. 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 Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999; 31: 133–141.
26. Schoniger-Hekele M, Muller C, Kutilek M, et al. Hepatocellular carcinoma in Central Europe: prognostic features and survival. *Gut* 2001; 48: 103–109.
27. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329–338.
28. 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.
29. 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.
30. Tateishi R, Yoshida H, Shiina S, et al. Proposal of a new prognostic model for hepatocellular carcinoma: an analysis of 403 patients. *Gut* 2005; 54: 419–425.
31. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Handbook*. New York: Springer; 2002.
32. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000; 32: 233–238.
33. Omagari K, Honda S, Kadokawa Y, et al. Preliminary analysis of a newly proposed prognostic scoring system (SLiDe score) for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 805–811.
34. Yamanaka N, Okamoto E, Kuwata K, Tanaka N. A multiple regression equation for prediction of posthepatectomy liver failure. *Ann Surg* 1984; 200: 658–663.
35. Van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast Cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1999–2009.
36. Kučinskienė ZA. Laboratorinių tyrimų vadovas. Vilnius: Vaistų žinios, 2001.
37. Zimmermann H, Reichen J. Hepatectomy: preoperative analysis of hepatic function and postoperative liver failure. *Dig Surg* 1998; 15: 1–11.
38. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, Leibel SA, Asbell SO, Klein JL, et al. Prognostic factors in unresectable hepatocellular cancer: Radiation Therapy Oncology Group Study 83-01. *Int J Radiat Oncol Bios Phys* 1991; 20: 65–71.
39. Taniguchi K, Nakata K, Kato Y, Sato Y, Hamasaki K, Tsura S, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolization. *Cancer* 1994; 73: 1341–1345.
40. Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, Papoz L, Ink O, Buf-fet C, et al. Prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for selection of patients with prolonged survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1957; 59: 2108–2111.
41. Nomura F, Ohnishi K, Tanabe Y. Clinical features and prognosis of hepatocellular carcinoma with reference to serum alpha-fetoprotein levels. *Cancer* 1989; 64: 1700–1707.
42. Stuart KE, Anand AJ, Jenkins RL. Hepatocellular carcinoma in the United States: prognostic features, treatment, outcome, and survival. *Cancer* 1996; 77: 2217–22.
43. Lencioni R, Bartolozzi C, Caramella D, et al. Treatment of small hepatocellular carcinoma with percutaneous ethanol injection. Analysis of prognostic factors in 105 Western patients. *Cancer* 1995; 76: 1737–1746.
44. Oka H, Tamori A, Kuroki T, Kobayashi K, Yamamoto S. Prospective study of alpha-fetoprotein in cirrhotic patients monitored for development of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1994; 19: 61–66.
45. Trevisani F, D'Intino PE, Morselli-Labate AM, Mazzella G, Accogli E, Caraceni P, et al. Serum alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HBsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001; 34: 570–575.
46. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42 (5): 1208–1236.
47. Marchesini G, Bugianesi E, Forlani G, et al. Non-alcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology* 2003; 37(4): 917–923.
48. Kuromatsu R, Tanaka M, Shimauchi Y et al. Usefulness of ED036 kit for measuring serum PIVKA-II levels in small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol* 1997; 32: 507–512.
49. Shimada M, Takenaka K, Fujiwara Y et al. Des- γ -carboxyprothrombin and alpha-fetoprotein positive status as a new prognostic indicator after hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 2094–100.
50. Primack A, Vogel CL, Kyalwazi SK, Ziegler JI, Simon R, Anthony PP. A staging system for hepatocellular carcinoma: prognostic factors in Uganda patients. *Cancer* 1975; 35: 1357–1364.
51. Vogel CL, Linsell CA. International Symposium on Hepatocellular Carcinoma, Kampala, Uganda (July 1971). *J Null Cancer Inst* 1972; 48: 567–571.
52. Kojiro M. Focus on dysplastic nodules and early hepatocellular carcinoma: an eastern point of view. *Liver Transpl* 2004; 10: S3–S8.
53. International Union against Cancer (UICC) Investigators. *Liver*. IN: Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM Classification of Malignant Tumours*. 6th ed. New York, NY: Wiley-Liss, 2002: 81–83.
54. Handerson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfec G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference

on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB Surg* 2003; 5: 243–250.

55. Ueno S, Tanabe G, Sako K, Hiwaki T, Hokotate H, Fukukura Y, et al. Discrimination value of the new western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology* 2001; 34: 529–534.

56. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new staging system. *Cancer* 2000; 89: 2266–2273.

57. Giannini E, Risso D, Botta F, Romagnoli P, Malfatti F, Fumagalli A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma in anti-HCV positive cirrhotic patients: a single-centre comparison amongst different staging systems. *J Intern Med* 2004; 255: 399–408.

58. Rabe C, Lenz M, Schmitz V, Pilz T, Fimmers R, Sauerbruch T, et al. An independent evaluation of modern prognostic scores in a central European cohort of 120 patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 1305–1315.

59. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Prospective validation of the CLIP score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000; 34 (4): 840–845.

60. Levy I, Sherman M. 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.

61. Nanashima A, Sumida Y, Abo T, Shindou H, Fukuoka H, Takeshita H, Hidaka S, Tanaka K, Sawai T, Yasutake T,

Nagayasu T, Omagari K, Mine M. Modified Japan Integrated Staging is currently the best available staging system for hepatocellular carcinoma patients who have undergone hepatectomy. *J Gastroenterol* 2006; 41 (3): 290–291.

62. Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004; 40: 1396–1405.

63. Kung JWC, McDougall M, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma: a UK perspective. *ELSO* 2007; 33: 188–194.

64. Marrero J, Fontana R, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of seven staging systems in an American cohort. *Hepatology* 2005; 41: 707–716.

65. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol* 2004; 40: 124–131.

66. Grieco A, Pompili M, Caminiti G, et al. Prognostic factors for survival in patients with early-intermediate hepatocellular carcinoma undergoing non-surgical therapy: comparison of Okuda, CLIP, and BCLC staging systems in a single Italian centre. *Gut* 2005; 54: 411–418.

67. Bruix J, Castells A, Bosch J, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996; 111: 1018–1022.

68. Henderson JM, Sherman M, Tavill A, Abecassis M, Chejfee G, Gramlich T. AHPBA/AJCC consensus conference on staging of hepatocellular carcinoma: consensus statement. *HPB Surg* 2003; 5: 243–250.

Gauta: 2008-09-01

Priimta spaudai: 2008-10-10