

Vurdering af leversygdom ved hepatocellulært carcinom

Ove B Schaffalitzky de Muckadell

Afd for Medicinske Mave-tarmsygdomme

Odense Universitetshospital

Staging ved hepatocellulært carcinom

- Staging af tumor
- Staging af leversygdom

Risikofaktorer for morbiditet og mortalitet ved kirurgi ved lever cirrose

- Kirurgiske indgrebs art
- Anæmi
- Ascites
- Child klassifikation
- Encephalopathi
- Hypoalbuminæmi
- Hypoxi
- Infektion
- Icterus
- Malnutrition
- Portal hypertension
- Forlænget prothrombintid efter K vitamin

Leversygdomme hvor elektiv kirurgi er kontraindiceret

(Friedman LS. Hepatology 1999;29:1617)

- Akut alkoholisk hepatitis
- Akut viral hepatitis
- Child's klasse C cirrose
- Fulminant leversvigt
- Svær kronisk hepatitis
- Svær koagulopati
- Betydelige ekstrahepatiske komplikationer (akut nyresvigt, hjertesvigt, hypoxi)

Child-Pugh klassifikation

	1 (A)	2 (B)	3 (C)
Ascites	Ingen	Let	Moderat
S-Bilirubin	< 34 mikromol/l	34-51 mikromol/l	> 51 mikromol/l
S-Albumin	> 35 g/l	28-35 g/l	< 28 g/l
P-INR	< 1.7	1.7-2.3	> 2.3
Encephalopathi	Ingen	Grad 1-2	Grad 2-4

Child's klassifikation

- Perioperativ morbiditet og mortalitet ved abdominal kirurgi er relateret til Child- Pugh score
- Ved Child A cirrose er portal hypertention en væsentlig risikofaktor

Child-Pugh	A	B	C
Mortalitet :Garrison 1984	10	31	76
Mansour 1997	10	30	82
Telem 2010	2	12	12

MELD score

- Er en statistisk model baseret på S-Bilirubin, S-Creatinin, P-INR og +/- dialyse til at forudsige overlevelse hos cirrose patienter
- Vil muligvis afløse Child score
(Teh,Gastroenterology 2007, Farnsworth,Am J Surg 2004, Befeler,Arch Surg 2005, Cocchetti,Liver Transpl 2006)
- Ved MELD<10 kan elektiv kirurgi gennemføres, ved MELD 10-15 kan elektiv kirurgi gennemføres med forsigtighed, ved MELD>15 frarådes elektiv kirurgi
(Hantje & Patel,Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2007)

Kvantitative leverfunktionstest og perioperativ morbiditet

- Galaktose eliminations kapacitet,
Indocyanin clearance,
Aminopyrin breath test,
Lidocain metabolisme
- Giver ikke mere prognostisk information end Child-Pugh klassifikation

Friedman LS et al. I *Hepatology: A textbook of liver disease*, 4th ed, Saunders 2003

Leverresektion

- Child-Pugh score og ASA score er bedre prediktorer for morbiditet og mortalitet end MELD ([Schroeder RA, Ann Surg 2006](#)).
- ASA score eneste signifikante prediktor af 30 dages mortalitet (ROC 0.63)
- ASA score (ROC 0.56) og Charlson Index (ROC 0.40) eneste signifikante prediktorer af morbiditet
- Steatose >30% af levervolumen øger risiko for postoperative komplikationer ([McCormack, Ann Surg 2007](#))

Leverresektion

- Leverresektion hos cirrose patienter er forbundet med større risiko for leverinsufficiens

(Clavien, N Eng J Med 2007)

- Cirrose tidligere anset for kontraindikation da mortalitet >50%
 - Mortalitet nu 3-16%
 - Ved postoperativt leversvigt (Koag faktor II,VII,X <0.50 og S-Bilirubin > 50 mikromol/l) stiger mortalitet fra 1.2 til 60%
- (van den Broek, Liver Int 2008)

Systemer til staging af hepatocellulært karcinom

- TMN klassifikation
- Okuda score
- CLIP score
- BCLC -The Barcelona staging classification
- GRETCH - Groupe d'Étude et de Traitement du Carcinome hepatocellulaire
- JIS – Japanese Integrated System
- CUPI – Chinese University Prognostic Index

Systemer til staging af hepatocellulært karcinom:

TMN

- AJCC TMN system revideret 2010
- Inkluderer væsentlige faktorer så som antal tumorer og vaskulær invasion
- Inkluderer leverfibrose, men ikke funktion som prognostisk faktor
- 5 års overlevelse:
Stadie I 55%, stadie II 37%, stadie III 16%
([Vauthey J Clin Oncol 2002](#))
- Valideret i både resecerede og transplanterede patienter
- Undervurderer betydningen af svær lever sygdom

Systemer til staging af hepatocellulært karcinom: Okuda

- Inkluderer tumorstørrelse og tre mål for leversygdommens sværhed : ascites, S-Albumin og S-Bilirubin)
- Overlevelse for ubehandlede patienter:
Stadie I 8.3 mdr, stadie II 2.0 mdr, stadie III 0.7 mdr ([Okuda, Cancer 1985](#))
- Stratificerer ikke efter forekomst af vaskulær invasion eller lymfeknude metastaser.
- Overvejende til klinisk scoring - de fleste patienter ikke er kandidater til resektion

CLIP

Cancer of the Liver Italian Program score

- Kombinerer tumor karakteristika (makro-morfologi, S-alfa-føtoprotein, portatrombose) med index for sværhedsgrad af cirrose. Valideret eksternt.
- Prognostiserer overlevelse bedre end TMN, Okuda og Child-Pugh, især ved ikke-kirurgisk terapi ([Cho, Cancer 2008;112:352](#)).
- Median overlevelse ved CLIP stadie 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 var 31, 27, 13, 8, 2, 2 mdr ([Farinati, Cancer 2000; 89:2266](#))

Systemer til staging af hepatocellulært karcinom

The Barcelona staging classification (BCLC)

- Fire stadier baseret på primær læsionens størrelse, performance status, symptomer, vaskulær invasion, ekstrahepatisk spredning og Okuda stadie
- Bedste af 7 systemer (herunder TMN) til prognostisering efter kirurgisk behandling
(Marrero, Hepatology 2005 og Cillo, J Hepatol 2006)
- Kritiseret for at udelukke for mange fra operativ behandling

Systemer til staging af hepatocellulært karcinom

Groupe d'Étude et de Traitement de carcinome hepatocellulaire (GRETCH)

- Tre stadier baseret på multivariansanalyse på ca 500 patienter og afprøvet på ca 250.
- Karnofsky performance index < 80%, S-Bilirubin > 50 mikromol/l, S-Bas Fosfatase > x2, S-alfa1-foetoprotein > 35 ng/ml, portal obstruktion ved UL
- 1 års overlevelse 72%, 34% og 7%.

Staging af hepatocellulært carcinom

Hvilket system?

- Patologi baserede systemer synes at være bedre end klinik baserede til at forudsige prognose efter resektion
- AJCC og American Hepato-Pancreatico-Biliary Association foreslog primær staging med et klinisk system (CLIP) og evt efterfølgende TNM baseret staging af patienter der opereres
[Henderson J, HPB 2003](#)
- Ingen konsensus [Marrero JA, Hepatology 2005](#)

Systemer til staging af HCC

Table 1. Variables Included in Seven Staging Systems for HCC

Staging System	Hepatic Function	Alpha-fetoprotein	Performance Status	Tumor Staging
Okuda	Ascites, albumin, and bilirubin	No	No	Tumor greater or less than 50% of cross-sectional area of liver
TNM	No	No	No	Number of nodules, tumor size, presence of portal vein thrombosis, and presence of metastasis
CLIP	CTP	<400 or ≥400 ng/mL	No	Number of nodules, tumor greater or less than 50% area of liver, and portal vein thrombosis
BCLC	CTP	No	Yes	Tumor size, number of nodules, and portal vein thrombosis
CUPI	Bilirubin, ascites, alkaline phosphatase	<500 or ≥500 ng/mL	Presence of symptoms	TNM
JIS	CTP	No	No	TNM
GRETCH	Bilirubin, alkaline phosphatase	<35 or ≥35 μg/L	Yes	Portal vein thrombosis

Table 5. Comparison of Prognostic Stratification of Seven HCC Staging Systems

Model	Discriminatory Ability Linear Trend χ^2	Homogeneity LR χ^2 Test	Akaike Information Criterion
All patients (n = 244)			
BCLC	28.7	76.8	943.7
GRETCH	16.3	59.2	970.4
Okuda	11.2	52.9	974.4
CLIP	9.4	51.9	981.5
JIS	8.4	49.7	994.0
TNM	7.2	54.3	978.5
CUPI	9.8	52.3	990.8

Staging af hepatocellulært carcinom

Hvilket system?

- Algoritmer er til at systematisere behandlingsmulighederne
- Barcelona Clinic Liver Cancer staging classification formentlig bedst- obs, case mix.
- **Omhyggelig multidisciplinær vurdering af den enkelte patient**

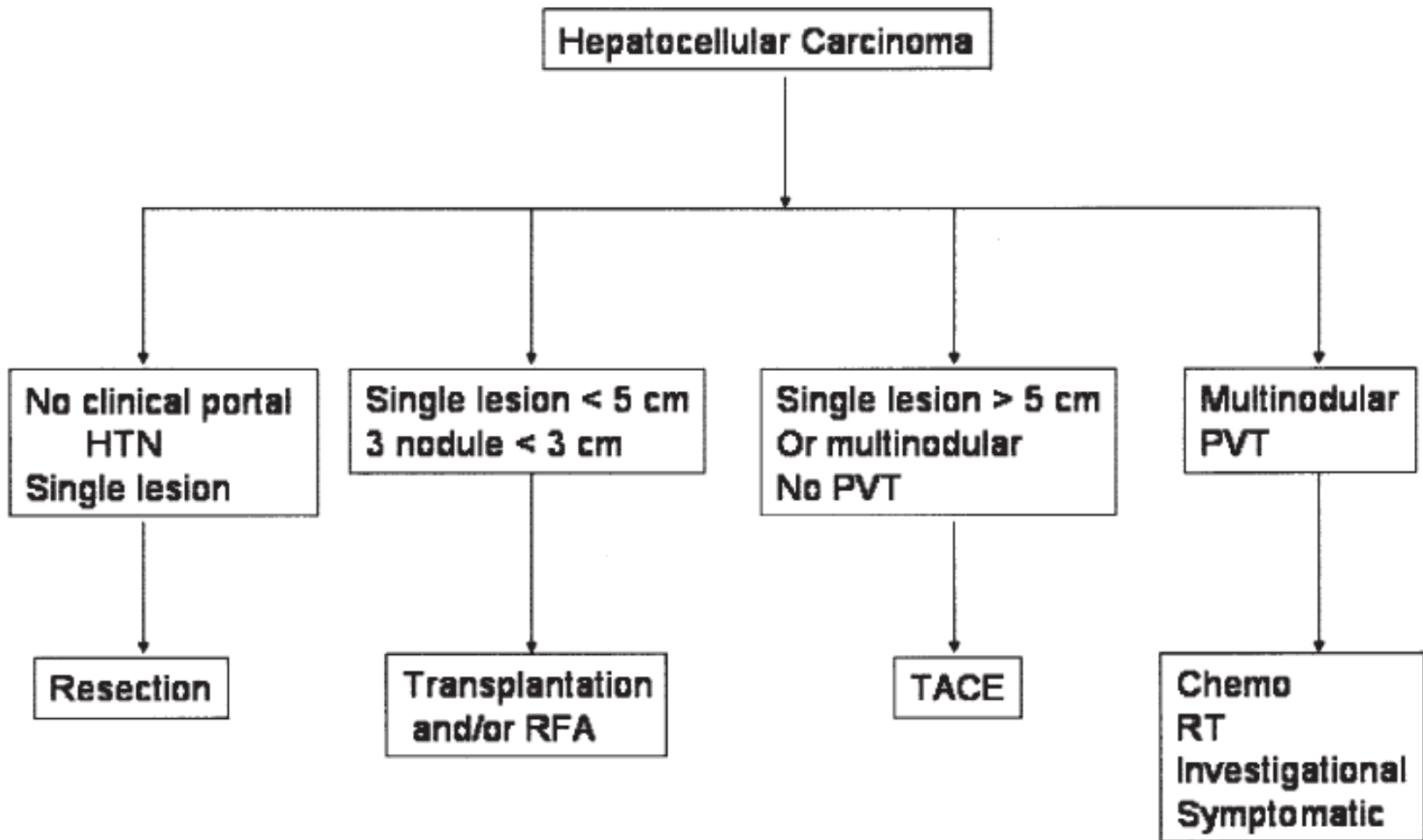


Fig. 1. Treatment algorithm of patients with hepatocellular carcinoma at the University of Michigan. HTN, hypertension; RFA, radiofrequency ablation; PVT, portal vein thrombosis; TACE, transarterial chemoembolization; RT, radiation therapy.

Præoperativ optimering

- Korrektion af koagulationsstatus med vitamin K og FF plasma til $INR < 1.7$
- Undgå forhøjet centralt venetryk
- Behandling af ascites
- Korrektion af hypokaliæmi og alkalose
- Vurdering af nyrefunktion
- Ernæringsterapi
- Præoperativ TIPS ved portal hypertension?

Obstruktiv icterus

Risikofaktorer for morbiditet og mortalitet

- Hæmatokrit <30%
- Malign sygdom
- S-Bilirubin > 188 mikromol/l

Andre faktorer:

- Uræmi
- Hypoalbuminæmi
- Cholangitis

(Friedman LS, Hepatology 1999)

Alle ovennævnte: Mortalitet 60%
Ingen af ovennævnte: Mortalitet 5%
(Dixon, Gut 1983)