

# Hepatotsellulaarne kartsinoom ehk HCC

80% primaarsetest maksavähkidest on hepatotsellulaarne vähk (HCC). Maksarakust arenev HCC on maailma vähistatistikas esinemissageduselt kuuendal kohal, kuid vähisurmades neljandal kohal. Enim esineb haigust Aasias ning Aafrikas. Eestis diagnoositi Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel 2020. aastal 119 maksavähi esmasjuhtu (naistel 49 ja meestel 70) (1).



**AIRI TARK**  
üldkirurg-juhtivarst  
Ida-Tallinna  
Keskhaigla

**H**CC-ga haigete prognoos on suhteliselt halb kahel põhjusel: algstaadiumis puuduvad haigusel sümptomid ning riskigruppe jälgitakse ebapiisavalt. Isegi lääneriikides on leitud, et maksatsirroosiga haigetest on vähem kui üks kolmandik HCC suhtes korrektselt jälgitud. Jälgimise vähesuse üle on diskuteeritud ja selle levinuima põhjusena tuuakse välja meditsiinivõtteajate ülekoormus ning ebapiisav riskigrupi kuuluvate patsientide ülesleidmine (2, 3).

## RISKIGRUPPIDE JÄLGIMINE JA SELLE OLULISUS

Kuni 70% HCC juhtudest on seotud kas kroonilise C- (20%) või B-hepatiidiga (50%), aga kiiresti sagenevad maksavähi tekkepõhjused on tänapäeval hoopiski steatohepatiit ehk rasvhepatiit (ingl *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH) või maksasteatoos ehk rasvmaks (*non-alcoholic fatty liver disease*, NAFLD), mis on mõlemad seotud metaboolse sündroomiga (insuliiniresistentsus, hüpertensioon, hüpertriglütserideemia ning abdominaalne rasvumine). Praegu on maailmas 13%-l juhtudest HCC põhjuseks NASH ilma tsirroosita. Teadlaste hinnangul on tänu pandeemilisele ras-

vumise ja diabeedi levimusele USA-s 2030. aastaks oodata 122%-list HCC juhtude kasvu (4).

Suur osa HCC juhtudest loetakse potentsiaalselt ärahoitavateks, kuna põhilisi riskifaktoreid, nagu B- ja C-hepatiit, alkoholi kuritarvitamine, suitsetamine, ülekaalus, on võimalik mingil määral ära hoida või mõjutada. Näiteks imikute vaksineerimine B-hepatiidi vastu, riskigrupi (sündinud vahemikus 1945–1965) testimine C-hepatiidi suhtes ja tervisliku eluviisi põhimõtete järgimine (5, 6).

”Teadlaste hinnangul on tänu pandeemilisele rasvumise ja diabeedi levimusele USA-s 2030. aastaks oodata 122%-list HCC juhtude kasvu.

HCC diagnoosimine võib olla keeruline ning tihti peale on vajalikud mitmed radioloogilised uuringud. Eesmärk on avastada ≤ 2 cm suurused kasvajakolled, sest siis on ravivõimalused ning tulemused parimad. Algstaadiumis kasvaja kirurgilise ravi järgselt võib hea maksafunktsiooni (Child-Pugh'i skoor, vt tabel 1) korral ulatuda viie aasta elulemus kuni 70%-ni, samas kui keskmine HCC-ga patsiendi ühe aasta elulemus on ~40% ja viie aasta elulemus ei ületa 15% (5, 6).

Uuringutega on leitud kuni 37%-line suremuse vähenemine tänu riskigrupi jälgimisele ning varajasele HCC avastamisele, sest see võimaldab rakendada kuratiivset kirurgilist ravi, vähendada suremust ja parandada elulemust (7).

Nii Euroopa kui ka Ameerika erialaseltside ravijuhiste järgi kuuluvad suure riskiga gruppi:

1. Tsiirroosiga haiged, kellel on Child-Pugh A või B.
2. Tsiirroosiga haiged, kellel on Child-Pugh C ning kes on maksa transplantatsiooni ootelehel.
3. B-hepatiidiga haiged, kellel on:
  - 1) aktiivne viirushepatiit;
  - 2) pereanamneesis esinenud HCC;

Tabel 1. Child-Pugh'i skoori arvutamine

Kliiniline või laborileid	1	2	3
Entsefalopaatia	Ei	1–2 ( kerge/keskmine)	3–4 (raske)
Astsiit	Ei	Vähene/mõõdukas	Palju
Bilirubiin (mg/dl)	< 2	2–3	> 3
Albumiin ( g/dl)	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3

Klass A: 5–6 punkti (hea maksafunktsioon; vähene operatsioonirisk)

Klass B: 7–9 punkti (maksafunktsioon langenud mõõdukalt; mõõdukas kuni suur operatsioonirisk)

Klass C: 10–15 punkti (raske maksafunktsiooni langus; maks ei ole opereeritav)

- 3) aafriklased või afroameeriklased;
  - 4) üle 40-aastased Aasia mehed;
  - 5) üle 50-aastased Aasia naised.
4. Mõne ravijuhendi järgi kuuluvad jälgimisele ka kroonilise C-hepatiidiga haiged ning raske maksafibroosiga (F3) haiged.

Mittealkohoolse steatohepatiidiga (*nonalcoholic steatohepatitis*) haiged ei kuulu enne maksatsirroosi teket aktiivsele jälgimisele (8).

Aastane HCC tekke risk on C-hepatiidi (HCV) või B-hepatiidi (HBV) aktiivse haigusega tsirroosi korral 2–7%.

Jälgimisskeemis on soovitatud teha riskigruppi kuuluvatele haigetele iga kuu kuu tagant maksa ultraheliuuring (UH) koos alfafetoproteiini (AFP) määramisega verest. Kui UH-s leitakse maksast kolle, mis on kindlasti healoomuline (nt tsüst või hemangioom), siis jätkub jälgimine tavaskeemi alusel kuu kuu pärast.

Kui UH tulemusena leitakse ebatüüpiline lesioon suurusega < 1 cm, peab kahe aasta jooksul teostama UH-uuringuid väiksemate vahedega (3–6 kuu järel). Kui väike lesioon kahe aasta jooksul ei kasva või kaob, liigub haige jälle tagasi tavalisse jälgimisskeemi. Kui < 1 cm suurune lesioon suureneb, koldeid tekib juurde või AFP väärtused on tõusutendentsiga, siis vajab haige täpsustavaid uuringuid: magnetresonantsuuringut (MRT) (vt foto 1) või kompuutertomograafilist uuringut (KT) ning vajadusel ka biopsiat histoloogilise materjali uurimiseks.

Kui UH leiab ebaselge loomusega lesiooni, mille suurus on > 1 cm, siis vajab haige tugeva maliigsuse kahtluse tõttu kolde iseloomu täpsustamiseks kohe MRT- või KT-uuringut (vt joonis 1, riskigrupi jälgimise skeem).

Jälgimise miinuspooleks on UH-uuringu vaatajasõltuvus, mistõttu võib esineda nii valepositiivseid kui ka negatiivseid tulemusi. Valepositiivsel tulemusel on negatiivne mõju nii haige psühholoogilisele kui ka füüsilisele healule (lisauuringute vajadus). Suur osa tsirroosiga haigetest jääb aga kahjuks erinevatel põhjustel jälgimisskeemist välja.

**Alfafetoproteiini (AFP) tõus** on HCC diagnoosimisel 41–65%-lise tundlikkusega ning kuni 94%-lise spetsiifilisusega, algstaadiumis kasvaja korral võib AFP olla tõusnud vaid pooltel juhtudel. AFP tõusu võib näha ka kroonilise

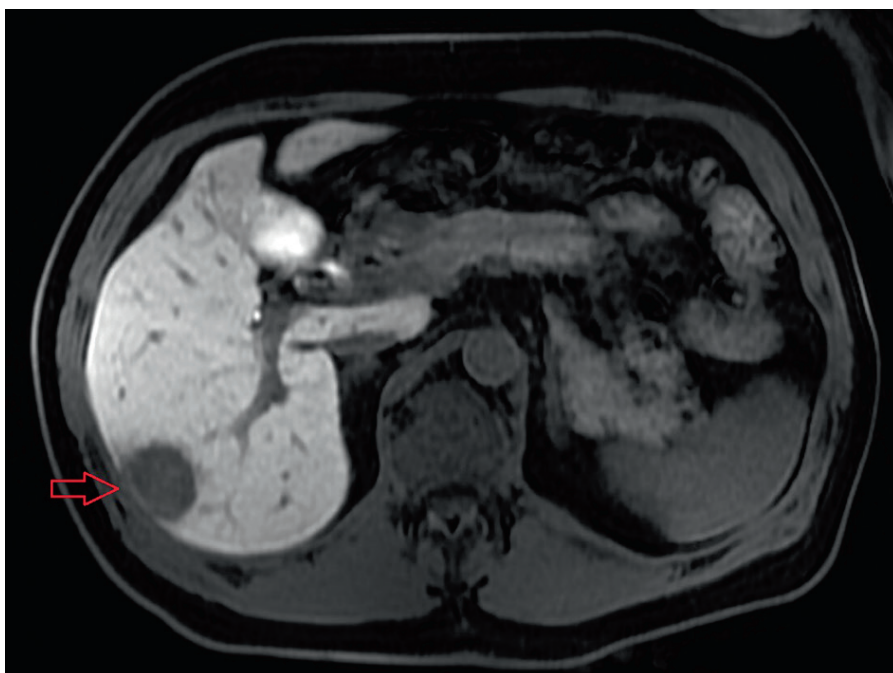
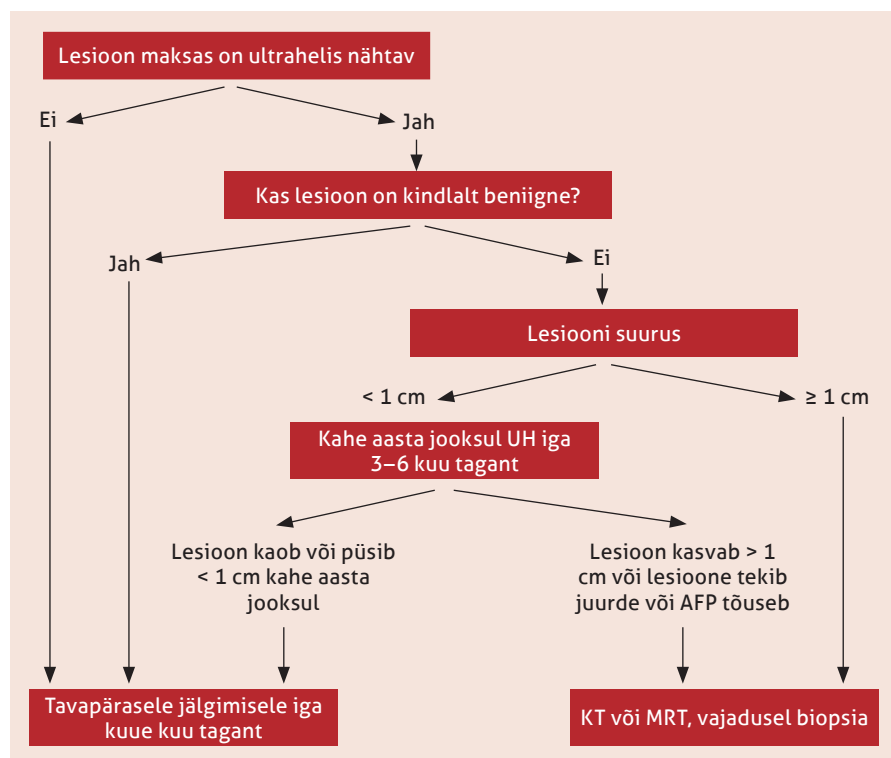


Foto 1. Maksa MRT, noolega on näidatud HCC kolle



Joonis 1. Riskigruppide jälgimise skeem (21)

maksahaigusega patsientidel, eriti koos transaminaaside tõusuga. Tänapäevased seroloogilised testid üksi ei ole piisavad HCC diagnoosimiseks, kuid nende tundlikkus kasvab oluliselt koos UH-uuringuga (9).

### RAVIVÕIMALUSED

HCC onkopsüüfilise ravi otsustamine toimub multidistsiplinaarses onkokoosiliumis erinevate spetsialistide arute-

lul ning ravijuhiste jälgimisel (*National Comprehensive Cancer Network – NCCN, The European Society for Medical Oncology – ESMO*).

Raviplaani koostamisel kasutatakse erinevaid süsteeme. Enim kasutatakse Eestis Barcelona staadiumi klassifikatsiooni (BCLC). Raviplaani koostamisel on oluline (10):

- 1) maksafunktsioon;
- 2) kasvaja suurus, hulk;

- 3) kasvaja läbikasv kõrvalasuvatesse struktuuridesse (nt suured veresoone-  
ned);
- 4) lokaalsete ja kaugmetastaaside  
olemasolu.

Ainuke kuratiivne HCC ravi on **kirurgiline**, mis on algstaadiumis HCC kolde eelistatuid ravimeetodeid. Ideaalne kirurgilise resektsiooni kandidaat on haige, kellel on üksik  $\leq 2$  cm suurune HCC kolle, radioloogiliste uuringutega ei esine suurte maksa veresoonte haaratust ning on hästisäilinud maksafunktsioon (Child-Pugh A) ilma portaalhüpertensiooni tunnusteta. Kirurgilise ravi hindamine võib olla küllaltki keeruline ning sõltub kirurgi ning keskuse kogemusest, oskustest ning võimalustest. Operatsiooni planeerimisel on oluline faktor ka tuumori lokaliseerimine. Näiteks 2 cm HCC kolle maksa vasema sagara servas vajab väikesemahulist maksa atüüpilist resektsiooni või vasemat lateraalset segmentektomiat (vt foto 2). Kuid 2 cm kolle kaheksandas segmendis vastu paremat maksaveeni võib vajada hoopis suuremahulisemat operatsiooni – parempoolset hemihepatektoomiat.

Kuigi ravijuhiste järgi ei kuulu Child-Pugh B tsirroosiga või portaalhüpertensiooniga haiged reeglina kirurgilisele ravile, siis võib ka nende hulgas leida soodsa lokaliseerimisega ning väiksemat maksatraumat nõudvaid haigeid, kellele saab pakkuda kirurgilist ravi. Maksavähiga haigete opereerimisel peab arvestama alles jääva maksa mahuga, mis

kergelt halvenenud maksafunktsiooni-  
ga ning tsirroosiga haigetel ei tohi jääda alla 40%, kuid normaalse maksa puhul võib ilma olulise funktsioonihäireta eemaldada koguni 70% maksast.

Enamik haigeid, kes Barcelona ravijuhendi järgi sobiksid resektsiooniks, on ka sobivad kandidaadid ablatsiooniks (radiosageduslik ablatsioon ehk RFA või mikrolaineablatsioon ehk MWA).

**Radiosageduslik ablatsioon (RFA)** tähendab kasvajakolde kuumutamist kõrgel temperatuuril spetsiaalse nõelaga kuni kolde destruktioonini. RFA on teostatav kuni 3 cm suurustele HCC kolletele ning sobiva lokaliseerimise puhul ka UH kontrolli all läbi naha ilma kõhuõõnt avamata (vt foto 3). Suurimad RFA plussid ongi väike trauma, lühike hospitaliseerimisaeg ning vähem tüsistusi.

Metaanalüüsidest selgub, et HCC ravi kaugtulemused on vähesel määral paremad resektsiooni puhul, mistõttu peaks operatsiooniks sobival haigel eelistama ablatsioonile resektsiooni (11).

Kuni kolme  $\leq 3$  cm HCC kolde puhul on ravijuhiste põhjal võimalik haigele pakkuda nii RFA-d kui ka vastunäidustuste puudumisel **maksasiirdamist**. Maksasiirdamise võimalikkuse hindamiseks suunatakse haige Eestis Tartu Ülikooli Kliinikumi maksasiirdamise konsiiliumisse ning ainukesena Eestis viiakse siirdamist läbi Tartu Ülikooli Kliinikum. Peale maksasiirdamist HCC tõttu on vähi taastekke risk alla 13%.



Foto 2. Resektseeritud vasema sagara HCC kolle

Mittekuratiivsetest meetoditest on Eestis kasutusel ka arterisisene **keemoembolisatsioon (TACE)**, mis võimaldab opereerimiseks mittesobiva haige elulemuse pikendada ning mõningatel juhtudel ka olla sild haiguse opereeritavaks muutmisel või kasvaja kontrolli all hoidmisel maksasiirdamise ootelehel olevate haigete jaoks.

Postoperatiivne suremus püsib vaadatamata hoolikale haigete selektsioonile väga suur: 30 päeva suremus võib olla kuni 24%, eelkõige on põhjuseks maksa puudulikkus. Lisaks suurele suremusele on ka teiste komplikatsioonide esinemisvõimalus suhteliselt sage, ulatudes pea 50 %-ni (12, 13).

Umbes üks neljandik esmase HCC diagnoosiga haigetest ei saa ravi. Põhjused, miks ei saa HCC-ga kasvaja pakkuda onkospetsiifilist ravi, on kauglearenenud kasvaja, kõrge iga, funktsioonihäirega maksahaigus ning kaasuvad haigused (14).

Kaugelearenenud HCC ja säilinud maksafunktsiooni korral (Child-Pugh A–B), on näidustatud **süsteemravi**, millega võib elulemus olla kuni 1,5 aastat. Maksafunktsiooni häirumise korral (Child-Pugh C) onkospetsiifilist ravi kahjuks haigele pakkuda ei saa ning ta jääb parimale toetavale ravile (3).

Kuigi neoadjuvantne keemiaravi ei ole veel jõudnud ravijuhistesse, on juba ilmunud lootustandvaid ülevaateid paranenud onkoloogilistest tulemustest ja elulemusest ning algselt mitteopereeritava HCC opereeritavaks muutumisest, mistõttu on **neoadjuvantne keemiaravi** kindlasti lähituleviku suund (15).

## Adjuvantravi ja elulemus

Viie aasta retsidiivirisk on kuni 70% ja adjuvantraviga ei ole näidatud uuringutes riski vähenemist, mistõttu ei ole NCCN-i ravijuhiste järgi postoperatiivne adjuvantravi (süsteemravi) kuratiivse operatsiooni puhul näidustatud. Küll aga soovivad ravijuhised HCV või HBV aktiivse hepatiidi puhul postoperatiivselt elulemuse parandamiseks **antiviraalset ravi** (16, 17).

Maksa resektsioon on oluline kuratiivne ravimeetod, kuid levinud haigus ja kaasuv maksahaigus/tsirroos vähendavad opereeritavust. Nii on haiguse retsidiivid kahjuks ka pärast kuratiivset resektsiooni sagedased. Seetõttu on neoadjuvant- ja adjuvantravi võimaluste uurimine haiguse opereeritavaks



muutmisel ning retsidiivide ärahoidmiseks suure huvi all (14, 18, 19).

Parimad tulemused ja pikim retsidiivivaba elu on leitud valitud haigetel, kellel on üksik kolle ilma suurte vere-soonte haaratusega, kelle tuumori diameeter ei ületa 5 cm ning operatsiooniga on saavutatud kasvavajava maksapiir > 1 cm. Alla 2 cm suuruse, üksiku kolde ja hea maksafunktsiooni korral on viie aasta elulemus kuni 70%, väikese operatsioonijärgse suremusega, kuid siiski kuni 68%-l nendest tekib viie aasta jooksul retsidiiv (20).

## POSTOPERATIIVNE JÄLGIMINE

NCCN ravijuhiste järgi toimub opereeritud haigete jälgimine enamasti opereerinud kirurgi või onkoloogi juures viie aasta jooksul. Esimese kahe aasta jooksul toimub jälgimine sagedamini (suurema retsidiiviohu tõttu) – iga 4–6 kuu tagant tehakse KT- või MRT-uuring ja AFP analüüs. 2.–5. aastal toimub jälgimine samade uuringutega iga kuue kuu tagant.

Retsidiivirisk pärast maksa lokaalset ravi on siiski suhteliselt suur, ulatudes kuni 70%-ni (17).

Retsidiivi ravi otsustamine toimub samuti multidistsiplinaarses onkokonsiiliumis ning samadel alustel kui primaarse HCC puhul. Võimalusel on eelistatuim ravimeetod reseksioon.

## KOKKUVÕTE

Hepatotsellulaarne vähk on maailmas sageduselt viiendal kohal ning meeste vähki suremuselt teisel kohal.

HCC tekke riskifaktorid on krooniline B- ja C-hepatiit, alkoholi kuritarvitamine, NASH või NAFLD. Metaboolne sündroom NASH-iga on üks aina sagedasemaks muutuv riskifaktor.

HCC esinemist aitab tõenäoliselt vähendada imikute vaktsineerimine B-hepatiidi vastu. HCC riski vähendab ka kroonilise C-hepatiidi antiviraalne ravi.

Tsirroosiga haige jälgimisel on soovitatav iga kuue kuu tagant teha UH maksast ja määrata AFP. Ultrahelis leitud > 1 cm ebaselge kolle vajab HCC kahtlusel täpsustavaid uuringuid (MRT, KT, vajadusel biopsia).

Hepatotsellulaarse vähiga haige onkopsiifiline ravi sõltub HCC kolde suurusest, hulgast, maksafunktsioonist, kaasuvatest haigustest ning east. Ravitaktika otsustatakse multidistsipli-



Foto 3. Perkutaanne RFA ultraheli kontrolli all

naarses onkokonsiiliumis keemia- ning kiiritusraviarstide, kirurgide, radioloogide, gastroenteroloogide ning terapeutide arutelu käigus, tuginedes maailmas tunnustatud NCCN ja ESMO ravijuhistele.

Ainuke kuratiivne HCC ravi on võimalusel reseksioon või transplantatsioon. Adjuvantravi ei suurenda elulemust ning pole üheselt soovitatud. Küll aga on ravijuhistes kindel soovitus aktiivse B- või C-hepatiidi puhul rakendada postoperatiivselt antiviraalset ravi.

Kahjuks ei saa 25%-le esmase HCC-ga haigetest pakkuda onkopsiifilist ravi kõrge ea, levinud haiguse või halvenenud maksafunktsiooni tõttu.

HCC elulemus on suhteliselt väike, jäädes 15% juurde.

## Kasutatud kirjandus

1. Tervise Arengu Instituudi vähiregister. <https://www.tai.ee/et/statistika-ja-registrid/vahiregister>
2. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology* 2019 Jul; 157 (1): 54–64.
3. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2019 Apr 11; 380 (15): 1450–1462.
4. Ding J, Wen Z. Survival improvement and prognosis for hepatocellular carcinoma: analysis of the SEER database. *BMC Cancer* 2021 Oct 29; 21 (1): 1157.
5. Wolf E, Rich NE, Marrero JA, et al. Use of Hepatocellular Carcinoma Surveillance in Patients With Cirrhosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology* 2021 Feb; 73 (2): 713–725.
6. BCLC staging system and the Child-Pugh system. Cancer Research UK. <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/liver-cancer/stages/bclc-staging-system-child-pugh-system>
7. Singal AG, Zhang E, Narasimman M, et al. HCC surveillance improves early detection, curative treatment receipt, and

survival in patients with cirrhosis: A meta-analysis. *J Hepatol* 2022 Jul; 77 (1): 128–139.

8. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto:easloffice@easloffice.eu); European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2018 Jul; 69 (1): 182–236.
9. Kanwal F, Singal AG. Surveillance for Hepatocellular Carcinoma: Current Best Practice and Future Direction. *Gastroenterology* 2019 Jul; 157 (1): 54–64.
10. 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 Aug 15; 56 (4): 918–28.
11. Li JK, Liu XH, Cui H, et al. Radiofrequency ablation vs. surgical resection for resectable hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Mol Clin Oncol* 2020 Jan; 12 (1): 15–22.
12. Galun D, Bogdanovic A, Zivanovic M, et al. Short- and Long-Term Outcomes After Hepatectomy in Elderly Patients with Hepatocellular Carcinoma: An Analysis of 229 Cases from a Developing Country. *J Hepatocell Carcinoma* 2021 Mar 23; 8: 155–165.
13. Nanashima A, Yamaguchi H, Shibasaki S, et al. Comparative analysis of postoperative morbidity according to type and extent of hepatectomy. *Hepatogastroenterology* 2005 May-Jun; 52 (63): 844–8. PMID: 15966217.
14. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. [Updated 2023 Mar 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2023 Mar. 27.
15. Frances JW, Zhu AX. Neoadjuvant Approaches in Hepatocellular Carcinoma: There's No Time Like the Present. *Clin Cancer Res* 2022 Jul 1; 28 (13): 2738–2743. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0025. PMID: 35266995.
16. Akateh C, Black SM, Conteh L, et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2019 Jul 28; 25 (28): 3704–3721.
17. NCCN guidelines. Hepatocellular Carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1514>
18. Nathan H, Schulick RD, Choti MA, et al. Predictors of survival after resection of early hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2009 May; 249 (5): 799–805. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181a38eb5. PMID: 19387322
19. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology*. 2013 Apr; 57 (4): 1426–35. doi: 10.1002/hep.25832. Epub 2013 Jan 25. PMID: 22576353; PMCID: PMC3442120.
20. Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B, et al. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2014 Mar; 21 (3): 758–66. doi: 10.1245/s10434-013-3254-5. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24006095.
21. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018 Mar 31; 391 (10127): 1301–1314.