

Primaarne maksavähk

Primaarne maksavähk on pahaloomuline kasvaja, mis saab alguse maksast. Sekundaarseks maksavähiks loetakse maksa metastaseerunud kasvajaid, mida siinses artiklis ei käsitleta.



AIRI TARK
üldkirurg-juhtivarst
Ida-Tallinna
Keskhaigla

Primaarne maksavähk jaotatakse järgmiselt:

- 1) sagedasim tüüp on hepatotsellulaarne vähk (*hepatocellular cancer*, HCC), mis saab alguse hepatotsüütidest;
- 2) kolangiokartsinoom või sapiteede vähk saab alguse maksasisestest sapiteedest;
- 3) lisaks kirjeldatakse haruldasemat maksavähi liiki angiosarkoomi, mis saab alguse veresoontest.

Maksavähk ja sapiteede pahaloomulised kasvajakasvaja on avastatud vähkidest maailmas sageduselt kuuendal kohal. Viie aasta elulemus on 18%, mis teeb maksakasvajast teise enam surmava pahaloomulise kasvaja pärast pankreasevähki (1).

Tervise Arengu Instituudi (TAI) andmetel diagnoositi Eestis 2017. aastal 133, 2018. aastal 138 ja 2019. aastal 119 maksavähi esmasjuhtu (mehed ja naised kokku). Maailmas diagnoositi Maailma

Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel 2020. aastal 905 677 uut maksavähi juhtu (1), mis teeb 11,6 juhtu 100 000 inimese kohta. HCC-d esineb enam meestel (3 : 1), sellel arvatakse olevat seos meeste seas enam levinud hepatiididega, keskkonna toksiinidega ning naistel östrogeenide kaitsva toimega interleukiin 6 inhibeerimise teel (2).

HEPATOTSELLULAARNE VÄHK

Hepatotsellulaarse vähi riskitegurid on tsirroos, keskkonna-, elustiili- ja metaboolsed tegurid ning geneetiline vastuvõtlikkus.

1. **Tsirroos.** Maksavähi riskifaktoritest olulisim on maksaraku kahjustus ja tsirroosi teke, millest krooniline B- ja C-hepatiit on peamised. 770 000 HCC-haigega uuringus leiti B-hepatiidi (HBV) esinemist > 50%-l ja C-hepatiidi (HCV) esinemist 20%-l juhtudest. Kuni ühel kolmandikul maksatsirroosiga haigetel tekib HCC nende eluajal (3). Kuigi HCC võib areneda ka kroonilise B-hepatiidiga haigetel ilma tsirroosita, on

enamikul neist siiski juba välja kujunenud tsirroos (3, 4). USA-s on leitud HCC-haigetel kuni ühel kolmandikul HCV-infektsioon, kusjuures edukas viirusevastane ravi vähendab vähi tekke riski, kuid ei hoia seda ära.

Riskifaktorid, mis koos HCV-infektsiooniga esinedes suurendavad HCC tekkeriski, on HCV koinfektsioon HBV-ga või inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV).

D-hepatiidi (HDV) infektsiooni tekitab defektne viirus, mille paljunemine sõltub HBV-st ning see ei ole suuteline iseseisvalt infektsiooni põhjustama. On leitud, et HDV-koinfektsioon esineb 10–30%-l kroonilise HBV-infektsiooniga haigetel ning nendel haigetel on suurem risk HCC väljakujunemiseks (5).

2. **Keskkonnategurid.** Keskkonna toksiinid mängivad rolli HCC patogeneesis, kuid tõenäoliselt ei ole need iseseisvad riskifaktorid, vaid omavad olulisemat rolli koos enamlevinud riskifaktoritega (nt HBV-infektsioon). Faktorid, millel on leitud

” Hepatotsellulaarse vähi riskitegurid on tsirroos, keskkonna-, elustiili- ja metaboolsed tegurid ning geneetiline vastuvõtlikkus.

HCC tekke riski suurendavaid omadusi, on aflatoksiin B1 esinemine toidus (nt maisis), beetelipähkli liigne närimine (see komme on levinud näiteks Aasias; pähklite ja taimeosiste närimisel vabanevad nitrosamiin ja safrool on hepatotoksilised ja hepatokartsinogeensed ning taime-de saastumisel seene *Aspergillus*'ega satub organismi ka aflatoksiin B1), liigne rauakoormus (nt korduvate vereülekannete järgselt) ning kontamineeritud vee joomine (peamiselt seisvas veekogus õitsvate vetikate poolt toodetud hepatotoksiline peptiid mikrotsüstiin) (6, 10).

3. **Elustiilitegurid.** Alkoholi seotust tsirroosi ja sealhulgas HCC-ga on tõestatud mitmete uuringutega, kuigi kasutamissagedus ja kogus on veel ebaselge. Alkohol võib käituda ka sünergiliselt koos teiste HCC riskifaktoritega, nagu ülekaal, diabeet ja viirushepatiit (11). **Tubakat** seostatakse lisaks HCC-le ka teiste seedetrakti kasvajatega (12).

4. **Metaboolsed faktorid.** **Mittealkohoolne rasvmaks** on eriti läänemaailmas üheks järjest rohkem levivaks riskifaktoriks HCC tekkel (13). On leitud, et **diabeedihaigetel** on 2,2-kordne risk haigestuda HCC-sse (7). Lisaks sellele, et **ülekaal** on ka iseseisev riskifaktor, suurendab see koos diabeediga riski ka mittealkohoolse rasvmaksa tekkeks (14).

5. **Geneetiline vastuvõtlikkus.** Mitmetel kaasasündinud haigustel, nagu pärilik hemokromatoos, alfa-1 antitrüpsiini puudulikkus ja äge intermiteeruv porfüüria, on leitud seos HCC tekkega (8).

Sümptomid ja diagnoosimine

Maksavähist tingitud sümptomite esinemissagedus tõuseb kasvaja suurenemisel ja levimisel. Sümptomitest võib esineda väsimus, ülakõhu ja parema õla valu, kõhu ümbermõõdu suurenemine astsiidist, isutus, kaalulangus, ikterus ja palavik.

Diagnoosimine:

1) vereanalüüsid, et hinnata maksafunktsiooni, patsiendi üldseisundit

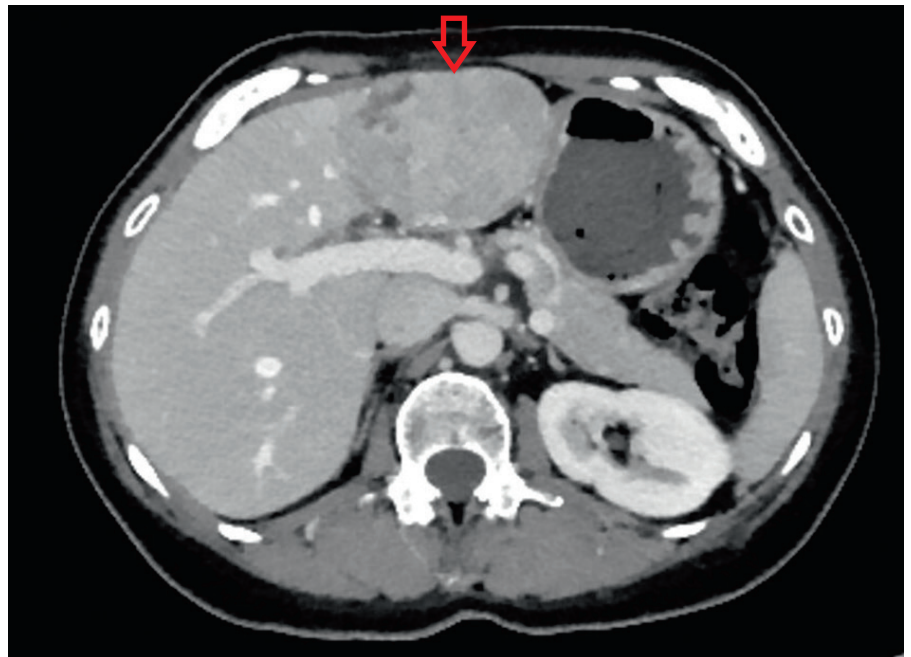
ja kasvajast tingitud alfafetoproteiini taset (AFP);

- 2) maksa ultraheliuuring sobib pigem tsirrootilise maksa jälgimiseks ja kasvajakollete avastamiseks (16);
- 3) kompuutertomograafia (KT) aitab hinnata maksakasvaja lokalisatsiooni ja ekstrahepaatilist levikut (22, 25, 26) (vt pilt 1);
- 4) magnetresonantsomograafia (MRT), et hinnata maksafunktsiooni ja kollete iseloomu (22, 25, 26) (vt pilt 2);

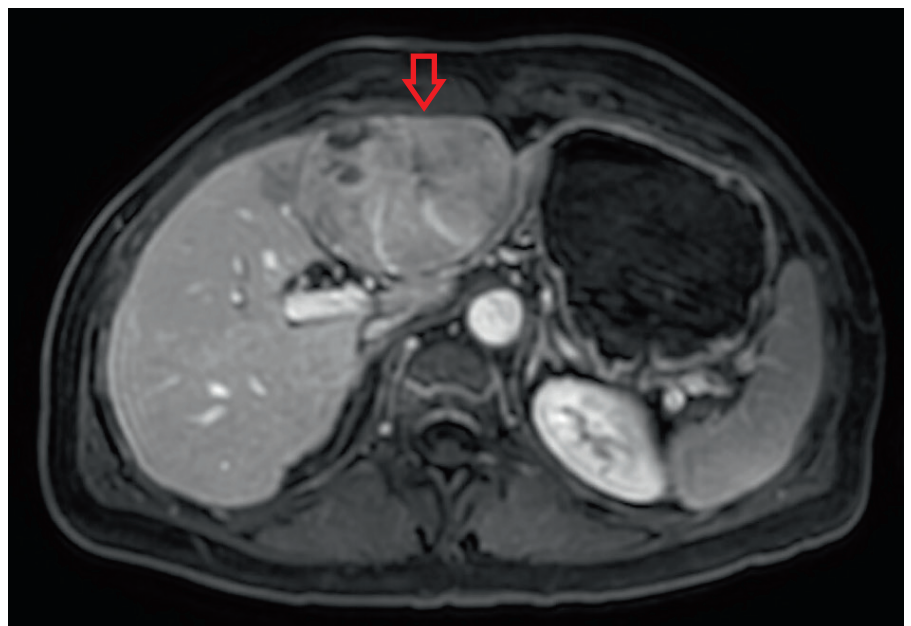
5) biopsia aitab kinnitada maksakasvaja diagnoosi, diferentseerides erinevaid kasvaja tüüpe.

Ravi otsustamine multidistsiplinaarses onkoloogilises konsiiliumis

Ravi ja prognoosi määramisel on olulised nii tuumoripoolsed faktorid kui ka maksafunktsiooni hindamine. Juba varasemas BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer staging*) versioonis (17) on maksafunktsiooni decompensatsiooni hin-



Pilt 1. Hepatotsellulaarne vähk kompuutertomograafial.



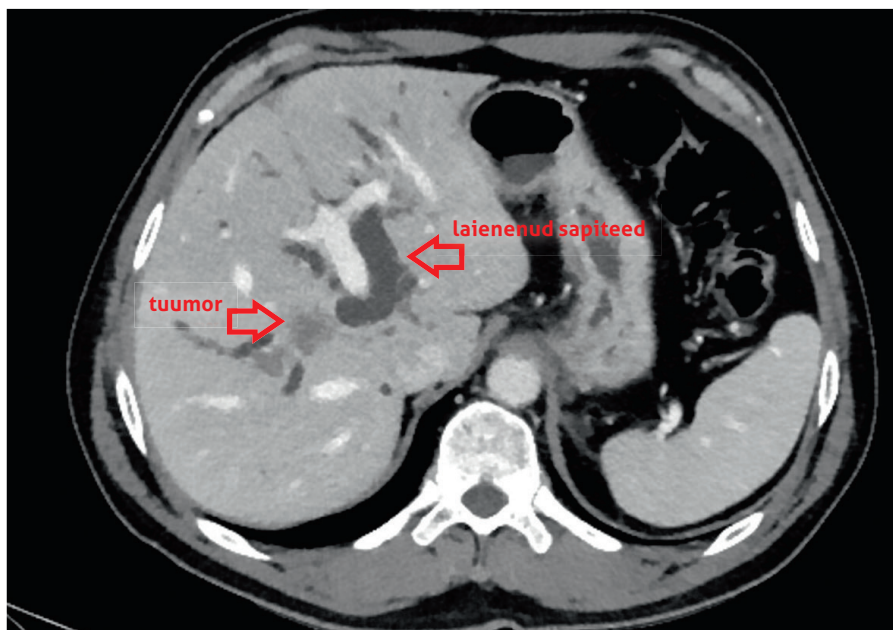
Pilt 2. Hepatotsellulaarne vähk magnetresonantsomograafial.

damine Child-Pugh ja MELD-i klassifikatsiooni järgi jäänud tagaplaanile, kuid uuemas versioonis on toodud selle kõrvale maksafunktsiooni hindamine albumiini-bilirubiini skooriga (ALBI) ning AFP väärtused (9).

Kliinilises praktikas arvestatakse raviotsuse tegemisel BCLC staadiumi kõrval ka individuaalset lähene-mist multidistsiplinaarse onkoloogilise konsiiliumi poolt, see hõlmab nii kasvaja-st tingitud sümptomeid, üldsei-sundit (nt *performance status*, PS), toi-tumist, kaasuvaid haigusi, vanust ning inimese isiklikke soove. Ekspertidest koosnevasse multidistsiplinaarsesse meeskonda kuuluvad radioloogid, in-terventsionaalsed radioloogid, kiiritus-raviarstid, keemiaraviarstid, patoloogid, õed, kirurgid ja vajadusel ka palliatiivse ravi meeskond ning sotsiaaltöötajad, kes peavad töötama koos iga onkoloogilise haige parima ravi otsustamiseks.

BCLC klassifikatsioonis eristatakse viit staadiumit: väga varajane, varajane, keskmine, levinud ja terminaalne (9).

- Väga varajane staadium (BCLC-0).** Üksik HCC kolle 2 cm ilma vaskulaarse invasiooni ja ekstrahepaatilise levikuta, maksafunktsioon on säilinud ja kasvaja-st tingitud sümptomeid ei ilmne. Kui maksa transplantaatsioon ei ole kättesaadav, on valikmeetod raadiosageduslik ablatatsioon (*radiofrequency ablation*, RFA), millel on resektsiooniga sarnane elulemus.
- Varajane staadium (BCLC-A).** Üksik HCC kolle olenemata suurusest või kuni kolmekoldeline HCC (ükski ei ole suurem kui 3 cm) ilma makrovaskulaarse invasiooni ning ekstrahepaatilise levikuta ja kasvaja-st tingitud sümptomiteta (PS=0). BCLC-A ravimeetod sõltub tuumorikollete arvust ja maksafunktsioonist, varieerudes resektsiooni, ablatsiooni ning transplantaatsiooni vahel.



Pilt 3. Kolangiokartsinoom kompuutertomograafial.

- Keskmine staadium (BCLC-B).** Multifokaalne HCC (mis ei mahu BCLC-A kriteeriumite alla) säilinud maksafunktsiooniga, ilma kasvaja-st tingitud sümptomiteta ning ilma vaskulaarse invasiooni ja ekstrahepaatilise levikuta. BCLC-B HCC ravivalikud on transplantaatsioon, transarteriaalne kemoembolisatsioon (*transarterial chemoembolisation*, TACE) või süsteemne ravi olenevalt kriteeriumite täitmisest ja kättesaadavusest.
- Levinud staadium (BCLC-C).** Levinud staadiumiga haigete puhul on olemas vaskulaarne invasioon või ekstrahepaatiline levik, kuid patsient on veel suhteliselt heas üldseisundis (PS = 2) koos säilinud maksafunktsiooniga. Selliste haigete ravivalik on süsteemne ravi.
- Terminaalne staadium (BCLC-D).** Raskete, kasvaja-st tingitud sümptomitega (PS > 2) ja/või maksafunktsiooni halvenemisega patsiendid, kes ei kvalifitseeru maksa trans-

plantatsiooniks, kuuluvad parimale toetavale ravile.

Oodatav elulemus BCLC-0/A, -B, -C ja -D staadiumite puhul on vastavalt 5 aastat, 2,5 aastat, 2 aastat ja 3 kuud.

KOLANGIOKARTSINOOM

Sapiteede kasvaja-st moodustavad < 1% kõikidest vähkkasvajatest ja 10–15% primaarsetest maksakasvajatest. Kolangiokartsinoomi esinemissagedus Euroopas on 0,5–3,4 juhtu 100 000 inimese kohta, olles sealjuures kasvutrendis (1, 20).

Kolangiokartsinoom saab alguse sapiteede epiteelist ning see jaotatakse intrahepaatiliseks (~10% juhtudest) ja ekstrahepaatiliseks vormiks (~90% juhtudest).

Riskitegurid

Enamikku kolangiokartsinoomi juhtudest loetakse sporaadiliseks, kuid siiski tuuakse välja mõned riskifaktorid:

- 1) primaarne skleroseeriv kolangiit, sapiteede tsüstid, maksasiseste sapiteede kivid (21);
- 2) kolangiokartsinoomi tekke riskifaktorid on sarnased HCC omadega, nagu hepatiit, ülekaal, suitsetamine ja põletikuline soolehaigus.

Sümptomid ja diagnoosimine

Varajases staadiumis on kolangiokartsinoom asümptomaatiline, puuduvad spetsiifilised markerid, mistõttu ongi

” Varajases staadiumis on kolangiokartsinoom asümptomaatiline, puuduvad spetsiifilised markerid, mistõttu ongi 60–70% patsientidest diagnoosimise hetkel metastaasidega või mitteopereeritava haigusega.

60–70% patsientidest diagnoosimise hetkel metastaasidega või mitteopereeritava haigusega, mille viie aasta elulemus on < 5% (12).

Ekstrahepaatiline kolangiokartsinoom muutub sümptomaatiliseks, kui ta okluseerib sapiteid ja tekib ikterus, nahasügelus ning hele väljaheide.

Teised sümptomid on sarnaselt HCC-ga palavik, ülakõhuvalu, kaalu kadu ning liigne higistamine (21).

Kuna kolangiokartsinoomi diagnoosimiseks vajaliku histoloogilise materjali saamine on keeruline, on erinevatel andmetel soovitatud piirduda ka kliinilise leiu, radioloogiliste uuringute ning analüüside kombinatsiooniga, kui on otsustatud kirurgilise ravi kasuks. Süsteemsele keemiaravile kuuluvad haiged vajavad aga histoloogilist kolangiokartsinoomi diagnoosi kinnitust (20, 21, 22).

Kasvajamarkeri CA 19-9 ja kartsinomeembrüonaalse antigeeni CEA taseme tõusu võib põhjustada ka rida healoomulisi haigusi ning markerite tõus ei ole spetsiifiline haiguse varajases staadiumis. CA 19-9 sensitiivsus ja spetsiifilisus kolangiokartsinoomi puhul on 62% ja 63%, kuid levinud kolangiokartsinoomi puhul on leitud oluliselt suuremad markeri väärtused võrreldes opereeritava kasvaja.

Lisaks tavapärastele uurimismeetoditele (KT, vt pilt 3, ja MRT) kasutatakse histoloogilise proovi saamiseks kolangiokartsinoomi puhul endoskoopilist retrograadset kolangio-pankreatografiat (ERCP), kolangioskoopiat ja intraduktaalset ultraheli (21).

Ravi

Enamikul kolangiokartsinoomiga haigetel on avastamise hetkel metastaatilise või lokaalselt levinud haigus ja ainult ~25% on sobivad reseksiooniks (20, 22).

Nagu ka teiste maksakasvajate puhul, on kirurgilise ravi eesmärk negatiivne mikroskoopiline piir, säilitades jääkmaksa adekvaatse mahu. Uuringute

alusel tähendab see kuni 73%–l juhtudest hemihepatektoomiat (23, 24). Rutiinne lümfadenektoomia ei ole vajalik, kuid suurenenud maksavärati lümfisõlmed soovitatakse eemaldada. 90 päeva postoperatiivne suremus spetsialiseerunud Euroopa kliinikutes on kuni 10%. Pärast kuratiivset operatsiooni on elulemus 28–30 kuud ning viie aasta elulemus 30% (22, 25, 26). Adjuvantne süsteemne ravi pärast reseksiooni on soovitatud N1 protsessi puhul. Transplantatsioon on kolangiokartsinoomi puhul vaieldav ning ei ole suure retsidiveerimisrisiki tõttu enamasti soovitatav (12).

Lokaalse ravi eesmärk on sümptomite leevendamine mitteresetseeritava haiguse korral, sellega on näidatud ka elulemuse kasvu. Lokoregionaalse ravi võimalused on kiiritusravi, TACE, transarteriaalne kemoinfusioon (*transarterial chemoinfusion*, TACI) ja RFA.

KOKKUVÕTE

Maksavähk ja sapiteede pahaloolumulised kasvaja on sageduselt kuuendal kohal avastatud vähkidest üle maailma, kuid vähisuresuses teisel kohal. Maksa primaarse kasvaja all mõeldakse enamasti kas maksarakust arenevat hepatotsellulaarset vähki või maksasiseste sapiteede epiteelist pärinevat kolangiokartsinoomi. Sapiteede kasvaja moodustavad < 1% kõikidest vähkkasvajatest ja 10–15% primaarsetest maksakasvajatest. HCC peamine riskitegur on maksa tsirroos, kas alkohoolse või viirushepatiidi geneesiga. Maksavähi avastamine varajases staadiumis on keeruline mitespetsiifiliste või puuduvate sümptomite tõttu. Kasvaja leviku hindamiseks kasutatakse kompuutertomografiat ja kirurgilise ravi planeerimiseks MRT-d. Enne süsteemravi planeerimist on kohustuslik kasvaja histoloogiline tõestus. Ravi sõltub kasvaja leviku ulatusest ja haige üldseisundist, kaasuvatest haigustest ning maksafunktsioonist. Algstaadiumis maksavähi puhul on raviks kuratiivne reseksioon või ablatsioon.

Süsteemravi tundlikkus on maksakasvajatel väike ja elulemus sellega kuni 24 kuud.

Kasutatud kirjandus

1. WHO, Global Cancer Observatory. <https://gco.iarc.fr/>
2. Naugler WE, Sakurai T, Kim S *et al.* Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317: 121.
3. Chen JD, Yang HI, Iloeje UH *et al.* Carriers of inactive hepatitis B virus are still at risk for hepatocellular carcinoma and liver-related death. *Gastroenterology* 2010; 138: 1747.
4. Simonetti J, Bulkow L, McMahon BJ *et al.* Clearance of hepatitis B surface antigen and risk of hepatocellular carcinoma in a cohort chronically infected with hepatitis B virus. *Hepatology* 2010; 51: 1531.
5. Béguelin C, Moradpour D, Sahli R *et al.* Hepatitis delta-associated mortality in HIV/HBV-coinfected patients. *J Hepatol* 2017; 66: 297.
6. Tsai JF, Chuang LY, Jeng JE *et al.* Betel quid chewing as a risk factor for hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Br J Cancer* 2001; 84: 709.
7. Wang P, Kang D, Cao W *et al.* Diabetes mellitus and risk of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2012; 28: 109.
8. ElMBERG M, Hulcrantz R, Ekblom A *et al.* Cancer risk in patients with hereditary hemochromatosis and in their first-degree relatives. *Gastroenterology* 2003; 125: 1733.
9. Reig M, Forner A, Rimola J. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *Journal of Hepatology* 2022 March; 681–693.
10. Y Ueno, S Nagata, T Tsutsumi. Detection of microcystins, a blue-green algal hepatotoxin, in drinking water sampled in Haimen and Fusui, endemic areas of primary liver cancer in China, by highly sensitive immunoassay. *Carcinogenesis* 1996 Jun; 17 (6): 1317–1321.
11. Ganne-Carrié N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology* 2019; 70: 284–293.
12. Weber MF, Sarich PEA, Vaneckova P. Cancer incidence and cancer death in relation to tobacco smoking in a population-based Australian cohort study. *Int J Cancer*. 2021 Sep 1; 149 (5): 1076–1088.
13. Pinyopornpanish K, Khoudari G, Saleh M.A. *et al.* Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease with or without cirrhosis: a population-based study. *BMC Gastroenterol* 2021, 394
14. Strelba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Strelba CT. Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*. 2015 Apr 14;21(14):4103-10
15. Bialecki, Eldad S, and Adrian M Di Bisceglie. Diagnosis of hepatocellular carcinoma. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* 2005; 7 (1): 26–34.
16. Kansagara D, Papak J, Pasha AS *et al.* Screening for hepatocellular carcinoma in chronic liver disease: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 161: 261.
17. Forner A, Reig M, Rodriguez De Lope C. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Seminars of Liver Dis.* 2010; 30: 61–74.
18. Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015 Jun 28; 7 (12): 1632–1651.
19. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. *Hepatology Research* 2019; 49 (10): 1109–1113.
20. Valle JW, Borbath I, Khan SA. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016; 27 (5): 28–37.
21. Banales JM, Marin JG, Lamarca A. *et al.* Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2020; 17: 557–588.
22. Krenzien F, Nevermann N, Krombholz A *et al.* Treatment of Intrahepatic Cholangiocarcinoma – A Multidisciplinary Approach; *Cancers (Basel)* 2022 Jan; 14 (2): 362.
23. Sakamoto E, Nimura Y, Hayakawa N *et al.* The pattern of infiltration at the proximal border of hilar bile duct carcinoma: a histologic analysis of 62 resected cases. *Ann Surg* 1998; 227: 405.
24. Ribero D, Pinna AD, Guglielmi A *et al.* Surgical Approach for Long-term Survival of Patients With Intrahepatic Cholangiocarcinoma: A Multi-institutional Analysis of 434 Patients. *Arch Surg* 2012; 147: 1107.
25. Furusawa N, Kobayashi A, Yokoyama T *et al.* Surgical treatment of 144 cases of hilar cholangiocarcinoma without liver-related mortality. *World J Surg* 2014; 38: 1164.
26. Mueller M, Breuer E, Mizuno T *et al.* Perihilar Cholangiocarcinoma – Novel Benchmark Values for Surgical and Oncological Outcomes From 24 Expert Centers. *Ann Surg* 2021; 274: 780.

” Maksavähk ja sapiteede pahaloolumulised kasvaja on sageduselt kuuendal kohal avastatud vähkidest üle maailma, kuid vähisuresuses teisel kohal.