

TRENDY

v hepatológii

Ročník 11, číslo 2/2019

Editoriál	3	Článok	4	Článok	11	Článok	17
<i>Úvodné slovo</i>		<i>Hepatocelulárny karcinóm a vplyv veku a najlepšej dosiahnutej liečebnej odpovede na celkové prežívanie - kohortná štúdia dvoch centier na Slovensku</i>		<i>Liečba hepatocelulárneho karcinómu v hodnotení HTA (health technology assessment)</i>		<i>Raritný prípad neuroendokrinného tumoru pečene</i>	

TIRÁŽ

11. ročník, číslo 2/2019
REGISTRÁCIA MK SR pod číslom EV3591/09
ISSN: 1337-9836

Skratka časopisu: Trendy Hepatol

Šéfredaktor:

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

Výkonný redaktor:

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Redakčná rada:

prof. MUDr. Viera Kupčová, CSc.,
zástupca šéfredaktora

doc. MUDr. Mária Belovičová, PhD.
MUDr. Sylvia Dražilová, PhD.
prof. MUDr. Jozef Glasa, PhD.
prof. MUDr. Jozef Holomáň, CSc.
prof. MUDr. Štefan Hrušovský, CSc., Dr.SVS.
doc. MUDr. Martin Janičko, PhD.
doc. MUDr. Pavol Kristian, PhD.
MUDr. Marian Oltman, PhD.
MUDr. Svetlana Adamcová-Selčanová
prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.
h.doc. MUDr. Lubomír Skladaný, PhD.
doc. MUDr. Mária Szantová, PhD.
doc. MUDr. Martin Zima, PhD.

Vydavateľ:

PHARMEDCONS, s.r.o., Jurigovo nám. 5,
841 04 BRATISLAVA, IČO 35 905 115
tel: +421 905 617 988, fax: +421 905 677 988
e-mail: pharmedcons@pharmedcons.sk

Tlačiareň:

Bittner print s.r.o.
Ivanská cesta 2C, 821 04 Bratislava
tel.: +421 (02) 5810 37 00, +421 (02) 5810 37 45
fax: +421 (02) 5810 37 37
www.bittner-print.com

Vychádza 3x ročne, 570 kusov, e-verzia: www.slovhep.sk

Časopis vychádza
za podpory:

abbvie

Vydané: 31.12.2019

Všetky články sú dvojnásobne recenzované.
Vydavateľ nezodpovedá za údaje a názory
publikované v jednotlivých článkoch.

OBSAH

Editoriál

3

doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

**Hepatocelulárny karcinóm a vplyv veku a
najlepšej dosiahnutej liečebnej odpovede na
celkové prežívanie - kohortná štúdia dvoch
centier na Slovensku**

4

MUDr. Dominik Šafčák

MUDr. Jakub Gazda

prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.

doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.

**Liečba hepatocelulárneho karcinómu
v hodnotení HTA (health technology
assessment)**

11

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

**Raritný prípad neuroendokrinného tumoru
pečene**

17

MUDr. Martin Vrško

Vážení čitatelia Trendov v hepatológii,

dostávate do rúk druhé číslo za rok 2019, ktoré je venované problematike onkologických chorôb pečene. V posledných rokoch sme aj na Slovensku svedkami zvýšeného výskytu nádorov pečene. Nelichotivá situácia už v našom časopise bola popísaná v minulosti, či už od autora Rác et al. z Nitry a okolia, alebo z transplantačného centra HEGITO v Banskej Bystrici. Aj aktuálna práca autorov z Košíc len potvrdzuje, že hepatocelulárny karcinóm, ako konečné štádium chorôb pečene, bohužiaľ trápi a aj naďalej bude trápiť našich pacientov. Skutočnosť, ktorá je pre mňa najviac znepokojujúca, je však pribúdajúci podiel pacientov s HCC bez diagnostikovanej cirhózy, ktorý bol na úrovni až 38 %. Najdôležitejším preventívnym opatrením, ktoré sa u pacientov s cirhózou odporúča, je ultrazvukový surveillance HCC, avšak u pacientov bez cirhózy v súčasnosti preventívne opatrenia nemáme. Liečba nádorov pečene v pokročilejších štádiách naďalej nemá dobré výsledky. Výskum na poli liečby HCC však intenzívne pokračuje a vo svete prichádzajú na trh nové lieky, ktoré by mali prognózu týchto pacientov zlepšiť. Všetci však vieme, že tieto nové liečebné metódy sú výnimočne nákladné a miera ich prínosu je regulátorom stanovovaná na základe predĺženia dĺžky života u liečených vysoko selektovaných pacientov v registračných štúdiách. Z pohľadu lekára v praxi je preto na mieste otázka, aký je skutočný prínos nových liečebných metód pre neselektovaných pacientov v každodennej praxi, a to nielen z hľadiska dĺžky prežívania, ale najmä z pohľadu celkového prínosu na kvalitu života pacienta a jeho okolia.

V tejto súvislosti preto prinášame druhý článok doktora Obšitníka, ktorý čitateľom predstavuje aktuálne trendy v systémoch hodnotenia nových zdravotníckych technológií aj s konkrétnym zacielením na problematiku HCC. Na záver čísla prinášame kazuistiku z praxe vo forme raritnejšej príčiny nádorov pečene.

Vážení čitatelia Trendov, verím, že nové číslo Vás zaujme a obohatí a pri jeho čítaní strávite pokojné zimné večery.

S úctou a pozdravom

Doc. MUDr. Tomáš Koller, PhD.

Výkonný redaktor Trendov v hepatológii

HEPATOCELULÁRNY KARCINÓM A VPLYV VEKU A NAJLEPŠEJ DOSIAHNUTEJ LIEČEBNEJ ODPOVEDE NA CELKOVÉ PREŽÍVANIE - KOHORTNÁ ŠTÚDIA DVOCH CENTIER NA SLOVENSKU

MUDr. Dominik Šafčák^{1,2}, MUDr. Jakub Gazda², prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.², doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.¹

¹ Klinika rádioterapie a onkológie, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta a Východoslovenský onkologický ústav a.s., Košice

² 2. interná klinika, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Košice

Súhrn

Hepatocelulárny karcinóm je malignita gastrointestinálneho traktu so vzrastajúcou morbiditou. Hoci najvyššiu incidencia deklaruje ázijsky región, vzostupná tendencia bola popísaná aj v európskej populácii. Napriek tomu na Slovensku nie je žiadna centrálna evidencia tohto ochorenia, ktorá by poskytla podrobnejšie informácie o presnom štádiu ochorenia, zvolenej liečebnej stratégii v liečebných líniách alebo dosiahnutej liečebnej odpovedi.

Metódy: Realizovali sme kohortnú štúdiu použitím miestnych databáz dvoch liečebných centier na Slovensku. Prípady s potvrdeným hepatocelulárnym karcinómom boli v nich liečené a sledované do prvej progresie alebo smrti. V našej štúdii sme skúsili objasniť vzťah medzi najlepšou dosiahnutou liečebnou odpoveďou a celkovým prežívaním. Taktiež sme skúmali vzťah medzi vekom pacienta v čase diagnostikovania a celkovým prežívaním v podskupine Barcelona Clinic Liver Cancer C, u pacientov liečených sorafenibom.

Výsledky: V rokoch 2010-2016 bolo novodiagnostikovaných 86 pacientov v týchto dvoch centrách, u 63 z nich sme mali k dispozícii kompletné dáta pre ich štatistické spracovanie. V našej kohorte pacientov nebola jasne definovaná korelácia medzi najlepšou dosiahnutou liečebnou odpoveďou a celkovým prežívaním pacientov. Bol popísaný súvis medzi vekom v čase diagnózy a celkovým prežívaním, v podskupine pacientov BCLC C liečených sorafenibom, ale tento výsledok nebol štatisticky signifikantný HR 1.5207 (95% CI 0.7649-3.0232, $p=0,21$).

Kľúčové slová: hepatocelulárny karcinóm, celkové prežívanie, liečebná odpoveď, sorafenib, vek

HEPATOCELLULAR CANCER AND THE INFLUENCE OF AGE AND THE BEST ACHIEVED RESPONSE ON OVERALL SURVIVAL – COHORT STUDY OF TWO CENTERS IN SLOVAKIA

MUDr. Dominik Šafčák^{1,2}, MUDr. Jakub Gazda², prof. MUDr. Peter Jarčuška, PhD.², doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc.¹

¹ Dept of Radiotherapy and Oncology, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and Eastern Slovak Institute of Oncology, Košice

² 2nd Dept of Internal Medicine, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and L Pasteur University Hospital, Kosice

Abstract

Hepatocellular cancer is gastrointestinal malignancy with an increasing morbidity. However, the highest incidence is declared in Asia, increasing tendency is described in Europe as well. Thus, this fact, in Slovakia there is no central evidence for this diagnose, that would provide any further

information about the exact stage of all treated patients, treatment strategy used in all lines of treatment or treatment's outcomes.

Methods: We conducted a cohort study using local databases of two healthcare providers in Slovakia. Cases with confirmed hepatocellular cancer were treated in these centers and followed up till first progression or death. In our study we tried to investigate the relationship between best achieved response and overall survival. We also investigated the relationship between the patient's age at the time of diagnose and overall survival, in Barcelona Clinic Liver Cancer stage C patients, treated with sorafenib.

Results: Between 2010-2016, 86 patients with new diagnosed hepatocellular cancer were treated in these two centers, 63 of them provided complete data for the statistical analysis. In our cohort there was no defined relationship between the best response achieved in the first line treatment. There was described a relationship between the age at the time of diagnoses HCC and overall survival, in subgroup BCLC C, but this outcome did not meet a statistical significance HR 1.5207 (95% CI 0.7649-3.0232, $p=0,21$).

Key Words: hepatocellular carcinoma, overall survival, response, sorafenib, age

Úvod

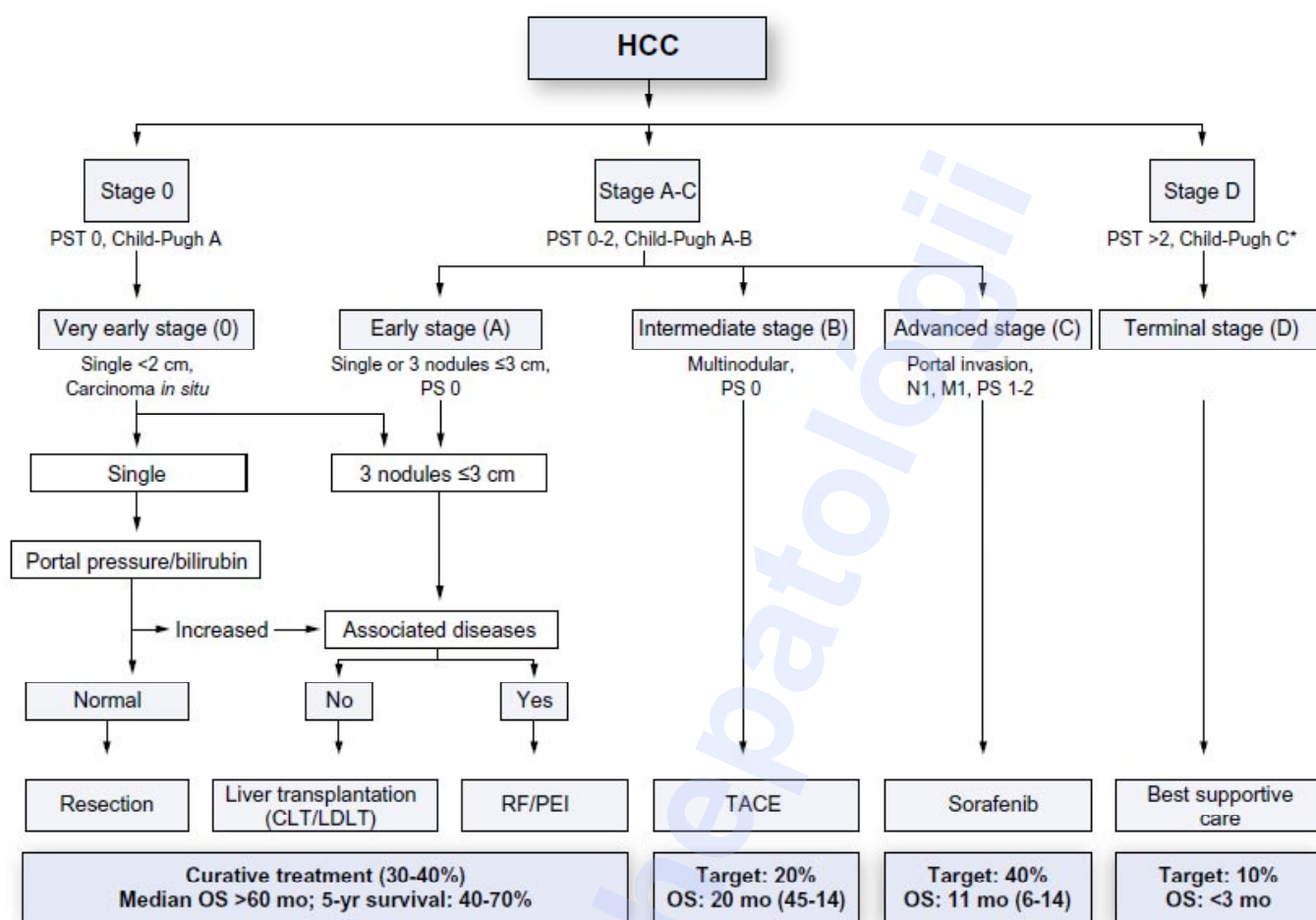
Hepatocelulárny karcinóm patrí medzi nádory gastrointestinálneho traktu so stále stúpajúcou incidenciou. Podľa posledných údajov GLOBOCAN 2018 bolo celosvetovo novo diagnostikovaných vyše 841 000 prípadov. Aj keď najvyššia incidencia tohto ochorenia pretrváva naďalej v ázijskej populácii, vzostupná tendencia je popisovaná aj v Európe. Napriek technickému pokroku a novým možnostiam systémovej liečby hodnoty morbidít takmer kopírujú mortalitu. Nádory pečene predstavujú celosvetovo u mužov 4. najčastejšiu a u žien 6. najčastejšiu príčinu úmrtia na rakovinu.¹

Hepatocelulárny karcinóm vzniká zriedkavo ako primárny nádor v nezmenenom parenchýme pečene. Vyše 80% prípadov vzniká v teréne jeho cirhotickej prestavby. Etiologicky sú najčastejšími príčinami jej vzniku hepatitída B a C, abúzus alkoholu, primárna sklerotizujúca cholangitída, hereditárna hemochromatóza a autoimunitné hepatitídy. Je popísaná aj zvýšená incidencia tohto nádoru v súvislosti s nealkoholickou steatohepatitídou. Okrem toho bol popísaný aj priamy mutagénny efekt enviromentálnych faktorov (aflatoxín, thorotrast), dlhodobo sledovaný je vplyv abúzu anabolických steroidov a dlhodobé užívanie

hormonálnej antikoncepcie. Výnimkou zostáva zriedkavý fibrolamelárny variant HCC, ktorý vzniká ako primárny tumor v zdravom pečenevom parenchýme, s najvyšším výskytom medzi 30-35. rokom života a lepšou prognózou.^{2,3}

V klinickej praxi je pre potreby stagingu a voľby optimálnej terapie používané delenie Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), ktoré zohľadňuje okrem rozsahu ochorenia (TNM klasifikácie) aj metabolickú funkciu pečene, cestou Child-Pugh skóre, a výkonnostný stav pacienta. Podľa tejto klasifikácie rozdeľujeme pacientov do štádií 0, A až D.⁴

Vo včasnom štádiu (BCLC 0), u pacientov bez preukázanej portálnej hypertenzie alebo hyperbilirubinémie, je metódou voľby kuraatívna resekcia, alternatívou zostáva rádiofrekvenčná ablácia alebo perkutánna alkoholová injekcia. V štádiu A, pri splnení Milánskych kritérií je metódou voľby transplantácia, akceptovanou alternatívou ostávajú aj lokálne ablačné techniky. Lokálne pokročilý hepatocelulárny karcinóm (BCLC B), bez trombózy vena portae, je indikovaný k transartériovej chemoembolizácii. V prípade metastatického ochorenia, v prípade dobrej metabolickej funkcie pečene (Child-Pugh A), u pacienta s dobrým výkonnostným stavom (ECOG 0-1),



Obr. 1: Odporúčania liečby HCC 5

štádium BCLC C, je vhodné zahájenie paliatívnej biologickej liečby sorafenibom. V prípade horšieho Child-Pugh skóre alebo výkonnostného stavu, štádium BCLC D, ostáva jedinou alternatívou symptomatická terapia s celkovým prežívaním menej ako 3 mesiace (Obrázok 1).⁴

Metódy

Cieľom nášho výskumu bola retrospektívna analýza pacientov s diagnózou hepatocelulárneho karcinómu štádia BCLC 0-D, vypočítať celkové prežívanie v jednotlivých štádiách, v závislosti od liečebnej modality zvolenej v prvej línii terapie a dosiahnutej najlepšej liečebnej odpovede. V skupine pacientov s BCLC C analýza najlepšie dosiahnutej liečebnej odpovede, jej porovnanie s údajmi prezentovanými v registračnej štúdii a porovnanie celkového prežívania u pacientov tejto podskupiny vzhľadom na ich vek. Najlepšia

dosiahnutá odpoveď na prvú líniu liečby bola hodnotená podľa RECIST kritérií verzia 1.1.

Pacienti

Subjekty boli vyberané z databázy liečených pacientov v rokoch 2010-2016 v dvoch centrách: Hepatologická ambulancia I. internej kliniky Univerzitnej nemocnice L. Pasteura v Košiciach a Východoslovenský onkologický ústav, a.s. v Košiciach.

Štatistická analýza

Súbor pacientov je charakterizovaný demografickými a klinickými vlastnosťami pacientov v podobe kvalitatívnych premenných (absolútne a relatívne početnosti) a kvantitatívnych premenných (priemerné hodnoty a štandardné odchýlky, resp. medián a interkvartilové rozpätia). Štatistická významnosť rozdielu v prežívaní pacientov s HCC v štádiu HCLC C v skupinách nad a pod 65 rokov (vrátane) bola testovaná pomocou

log-rank testu, riziko nižšieho veku je vyjadrené aj prostredníctvom hazard ratio (a jeho 95% intervalu pravdepodobnosti). Kumulatívna pravdepodobnosť prežívania v oboch skupinách je vyjadrená aj grafickou formou v podobe Kaplan-Meierovej krivky. Štatistická analýza bola vykonaná v R (verzia 3.6.1)

Výsledky

Z celkového počtu 86 pacientov, liečených v rokoch 2010-2016, bolo štatisticky spracovateľných 63, s dátami od času diagnostiky, priebehu liečby, až po smrť pacienta, ev. pokračovanie v chronickej terapii primárneho neonkologického ochorenia. Z toho žien bolo 12 (19%) a mužov 51 (81%). Najčastejším diagnostikovaným štádiom u pacientov bolo BCLC C u 33 pacientov (52,4%), ďalej štádium D u 17 pacientov (27%), menej časté boli štádia 0 a A, spolu 9 pacientov (14,3%). Najmenšiu podskupinu v našom súbore predstavovalo štádium B so 4 pacientami (6,3%).

U jedného pacienta nebolo realizované ďalšie došetrovanie stavu pečeneového parenchýmu. Zo zvyšných 62 malo potvrdenú cirhózu 38 z nich (60,3%), pričom bez cirhotickej prestavby bolo 24 subjektov (38,1%). Z etiologického hľadiska najčastejšou príčinou vzniku cirhózy bol abúzus alkoholu u 16 pacientov (42,1%), hepatitída C u 14 subjektov (36,8%) a hepatitída B u 4 pacientov (10,5%). V menšej miere bola táto zmena pečeneového parenchýmu dôsledkom nealkoholickej steatohepatitídy u dvoch pacientov (5,3%), v jednom prípade bola zaznamenaná primárna biliárna cirhóza (2,6%) a v jednom prípade sa primárne ochorenie, ktoré viedlo k cirhóze nepodarilo diagnostikovať (2,6%).

Väčšina pacientov bola vo výbornom výkonostnom stave, ECOG skóre bolo u 21 z nich (33,3%) 0, u 27 subjektov (42,9%) bolo 1. Zvyšní pacienti boli hodnotení so skóre 2 a viac (n=11, 17,5%).

Metabolickým syndrómom v našom súbore trpelo 13 pacientov (20,6%), na diabetes mellitus 2. typu bolo liečených 21 subjektov (33,3%) (tabuľka 1).

Primárnym cieľom nášho výskumu bolo celkové prežívanie pacientov. S prihliadnutím na vek

pacientov v čase stanovenia diagnózy bolo dlhšie v podskupine 65 a viac ročných pacientov s priemerom 9,56 mes. oproti mladším pacientom, ktorí sa dožívali priemerne 6,31 mesiaca. V závislosti od štádia bolo najdlhšie celkové prežívanie pozorované u pacientov s BCLC B 13,08 mes, ďalej BCBC 0 a A 12,71 mes., BCLC C 7,79 mesiaca a BCLC D 3,86 mesiaca.

Najčastejšou liečebnou modalitou použitou v prvej línii liečby bol Sorafenib, s ktorým bolo dosiahnuté celkové prežívanie v priemere 8,5 mes., druhou bola symptomatická liečba s 3,34 mes. Resekcia viedla k priemernému celkovému prežívaniu 13,42 mes. Transartériovú chemoembolizáciu podstúpil iba jeden pacient s celkovým prežívaním 28,1 mes.

V závislosti od najlepšej dosiahnutej liečebnej odpovede v prvej línii liečby, bez ohľadu na zvolenú modalitu liečby, bolo najdlhšie prežívanie u pacientov, ktorí dosiahli celkovú remisiu 13,27 mes., ďalej stabilizáciou ochorenia 14,48 mes., parciálnu odpoveď 11,0 mes. V podskupine pacientov, ktorí nedosiahli v prvej línii kontrolu ochorenia dosiahlo celkové prežívanie 4,41 mes. (tabuľka 2).

Najpočetnejšou skupinou v súbore boli pacienti liečení sorafenibom v prvej línii (n=30). Ku kontrole ochorenia nedošlo u 16 (53,3%) z nich. Regresiu v 1. línii dosiahli traja pacienti (10%) a stabilizácia bola popísaná u 11 (36,7%) subjektov (tabuľka 3).

Celkové prežívanie tejto podskupiny bolo rozdelené aj na základe veku, pričom u pacientov starých 65 a viac rokov bolo dlhšie, tento výsledok nebol štatisticky signifikantný HR 1.5207 (95% CI 0.7649-3.0232, p=0,21). (graf 1)

Diskusia

Výsledky nami spracovanej kohorty pacientov sú značne obmedzené. V sledovanej kohorte bolo málo pacientov BCLC B, nakoľko tí boli prekladaní na pracovisko s lepšou dostupnosťou transartériovej chemoembolizácie, ktorá predstavuje liečebný štandard pre toto štádium. Z rovnakého dôvodu žiaden pacient v našom súbore nepodstúpil rádiofrekvenčnú abláciu alebo transplantáciu pečene.

Tabuľka 1 Demografická a klinická charakteristika pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (n=63)

Vek		$\bar{x} \pm SD$ (roky)	65.46 $\pm$ 8.69
Pohlavie	žena	n (%)	12 (19)
	muž	n (%)	51 (81)
BCLC	0, A	n (%)	9 (14.3)
	B	n (%)	4 (6.3)
	C	n (%)	33 (52.4)
	D	n (%)	17 (27)
Cirhóza pečene	nešetrené	n (%)	1 (1.6)
	neprítomná	n (%)	24 (38.1)
	prítomná	n (%)	38 (60.3)
Etiológia cirhózy pečene	HBV	n (%)	4 (10.5)
	HCV	n (%)	14 (36.8)
	alkohol	n (%)	16 (42.1)
	nealkoholová steatohepatitída	n (%)	2 (5.3)
	primárna sklerotizujúca cholangitída	n (%)	1 (2.6)
	kryptogénna cirhóza	n (%)	1 (2.6)
Child-Pugh skóre		medián $\pm$ IQR	5 $\pm$ 2
DM II. Typu		n (%)	21 (33.3)
Metabolický syndróm		n (%)	13 (20.6)
Cholangiokarcinóm		n (%)	32 (50.8)
Výkonnostný stav	0	n (%)	21 (33.3)
	1	n (%)	27 (42.9)
	2	n (%)	11 (17.5)
	3 a viac	n (%)	4 (6.3)
Celkový bilirubín		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{mol/l}$)	30.74 $\pm$ 31.07
Konjugovaný bilirubín		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{mol/l}$)	14.91 $\pm$ 21.45
AST		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{kat/l}$)	4.25 $\pm$ 22.46
ALT		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{kat/l}$)	1.03 $\pm$ 1.29
ALP		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{kat/l}$)	4.57 $\pm$ 4.93
GMT		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{kat/l}$)	4.74 $\pm$ 4.22
Albumín		$\bar{x} \pm SD$ (g/l)	35.70 $\pm$ 8.73
CRP		$\bar{x} \pm SD$ (mg/l)	37.55 $\pm$ 30.13
INR		$\bar{x} \pm SD$	1.20 $\pm$ 0.20
Hemoglobín		$\bar{x} \pm SD$ (g/l)	121.73 $\pm$ 30.25
Absolútny počet leukocytov		$\bar{x} \pm SD$ ($\times 10^9/\text{l}$)	7.39 $\pm$ 4.05
Absolútny počet neutrofilov		$\bar{x} \pm SD$ ($\times 10^9/\text{l}$)	4.87 $\pm$ 3.05
Trombocyty		$\bar{x} \pm SD$ ($\times 10^9/\text{l}$)	175.12 $\pm$ 77.73
Cholesterol		$\bar{x} \pm SD$ (mmol/l)	4.42 $\pm$ 1.29
HDLC		$\bar{x} \pm SD$ (mmol/l)	1.26 $\pm$ 0.65
LDLC		$\bar{x} \pm SD$ (mmol/l)	2.43 $\pm$ 1.12
TAG		$\bar{x} \pm SD$ (mmol/l)	1.24 $\pm$ 0.55
urea		$\bar{x} \pm SD$ (mmol/l)	9.54 $\pm$ 15.75
kreatinín		$\bar{x} \pm SD$ ($\mu\text{mol/l}$)	90.17 $\pm$ 52.65
Ca19-9		$\bar{x} \pm SD$ (kIU/l)	44.45 $\pm$ 80.51
AFP		$\bar{x} \pm SD$ (kIU/l)	1090.33 $\pm$ 4559.97
Prvá liečebná modalita	resekcia	n (%)	10 (15.9)
	TACE	n (%)	1 (1.6)
	sorafenib	n (%)	30 (47.6)
	BSC	n (%)	22 (34.9)
Odpoveď pri prvej modalite	celková remisia	n (%)	9 (14.3)
	parciálna odpoveď	n (%)	3 (4.8)
	stabilizácia ochorenia	n (%)	14 (22.2)
	progresia ochorenia	n (%)	37 (58.7)
Celkové prežívanie		$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	7.60 $\pm$ 8.88

$\bar{x}$ = aritmetický priemer, SD = štandardná odchýlka, IQR = interkvartilové rozpätie

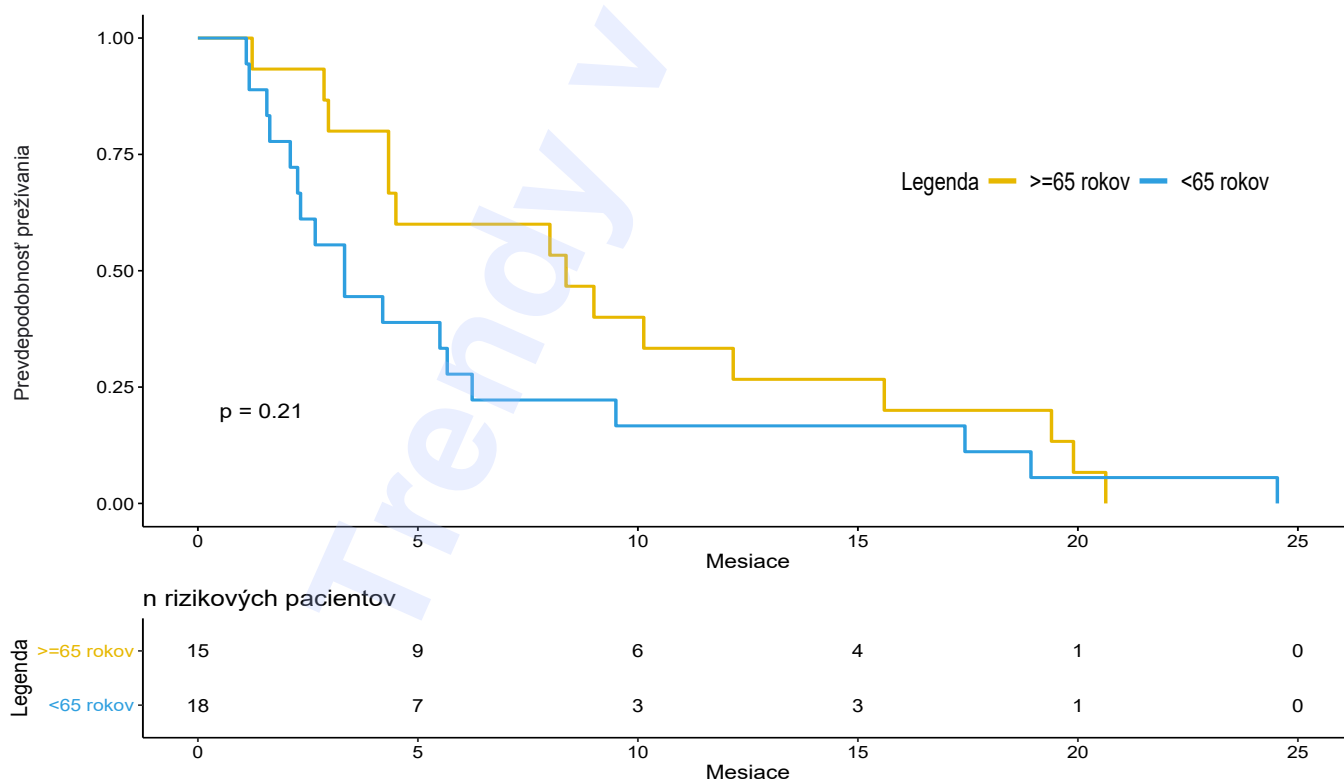
Tabuľka 2 Prežívanie pacientov s hepatocelulárnym karcinómom podľa veku (cut off 65 rokov), BLCA (0 a A, B, C, D), prvej liečebnej modalite a odpovede na liečbu prvej línie

Vek	<65 rokov	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	6.31 ± 6.90
	≥ 65 rokov	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	9.56 ± 6.61
BCLC	0, A	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	12.71 ± 14.50
	B	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	13.08 ± 11.0
	C	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	7.79 ± 6.87
	D	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	3.86 ± 8.13
Liečebná modalita	resekcia	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	13.42 ± 13.02
	TACE	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	28.1 ± 0
	sorafenib	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	8.50 ± 6.82
	BSC	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	3.34 ± 7.17
Odpoveď pri prvej modalite	celková remisia	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	13.27 ± 14.05
	parciálna odpoveď	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	11.00 ± 8.82
	stabilizácia ochorenia	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	14.48 ± 7.16
	progresia ochorenia	$\bar{x} \pm SD$ (mesiace)	4.41 ± 6.98

$\bar{x}$ = aritmetický priemer, SD = štandardná odchýlka

Tabuľka 3 Dosiahnutie odpovede na liečbu sorafenibom (n=30)

Odpoveď na liečbu	celková remisia	n (%)	0
	parciálna odpoveď	n (%)	3 (10.0)
	stabilizácia ochorenia	n (%)	11 (36.7)
	progresia ochorenia	n (%)	16 (53.3)



Graf 1: Kaplan-Meierova krivka so štatistickou významnosťou vyjadrujúca kumulatívnu pravdepodobnosť prežívania pacientov s HCC v štádiu HCLC C v skupinách nad a pod 65 rokov (n=33).

Z popísaného súboru malo cirhózu len 60,3% pacientov, čo je menej než udávaný priemer v úvode. Vo zvyšných 24 prípadoch (38,1%) pacienti mali popísané iné zmeny, najčastejšie steatózu alebo fibrózu rôzneho stupňa. Z etiologického hľadiska abúzus alkoholu ako vedúca príčina cirhózy aj hepatocelulárneho karcinómu iba potvrdzujú regionálne rozdiely v rámci celosvetovej distribúcie. 48 pacientov (76,2%) bolo v dobrom výkonnostnom stave ECOG 0-1, teda mohli podstúpiť liečbu nádorového ochorenia, zvyšní boli indikovaní len na symptomatickú terapiu.

V našom súbore bolo najlepšie priemerné celkové prežívanie dosiahnuté v štádiu BCLC B. Túto podskupinu však reprezentoval iba jeden subjekt. Druhé bolo dosiahnuté použitím resekcie. Pri tejto liečebnej modalite bol aj najvýraznejší rozptyl hodnôt – 13,02 mesiaca. Dá sa teda predpokladať, že v skupine, kde pacienti nedosiahli priemerné celkové prežívanie, zomreli pre komplikácie primárneho ochorenia pečene (krvácanie z ezofageálnych varixov, terminálne zlyhanie pečene

pri progresii primárneho ochorenia, a pod.) alebo inej komorbidity. U pacientov v skupine BCLC C štandardne liečenej sorafenibom nedosiahlo priemerné celkové prežívanie hodnoty z registračnej štúdie SHARP (10,6 mes.). Symptomatická terapia vykazovala hodnoty všeobecne akceptovaného priemeru.⁶

U podskupiny pacientov liečených sorafenibom nebola dosiahnutá ani jedna kompletná remisia, u troch pacientov (10%) bola pozorovaná parciálna odpoveď. Tento údaj je značne vyšší v porovnaní s registračnou štúdiou, v ktorej miera odpovede dosiahla 2%. Miera kontroly ochorenia v nami sledovanej podkategórii bola takmer totožná (46,7%) so štúdiou SHARP (48%).

V podskupine pacientov liečených sorafenibom bol pozorovateľný trend dlhšieho celkového prežívania u podskupiny pacientov vo veku 65 rokov a viac. Ten nebol výsledne štatisticky významný (HR 1.5207 (95% CI 0.7649-3.0232, $p=0,21$), pre jeho ďalšiu interpretáciu a definitívne vylúčenie alebo potvrdenie korelácie je nutný väčší počet subjektov.

Literatúra

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 countries. *A Cancer Journal for Clinicians*. 2018; 0:1-31.
2. De Vitta VT, Lawrence TS, Rosenber A et al. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 8th edition, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, a Wolters Kluwer business. 2008, 3151s. ISBN 978-0-7814-7207-9
3. Celina SA, Kelley RK, Choti MA, et al. Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Patients With Fibrolamellar Carcinoma: Data From the Fibrolamellar Carcinoma Consortium. *Gastrointestinal Cancer Research*. 2013;6:3-9.
4. Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2018; 29(4): 238-255.
5. https://www.researchgate.net/figure/Prognostic-therapeutic-algorithm-for-HCC-according-to-the-BCLC-classification_fig2_273555121
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafeniv in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2008; 359:378-390.

MUDr. Jakub Gazda

2. interná klinika, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika, Lekárska fakulta a Univerzitná nemocnica L. Pasteura, Trieda SNP 1, 040 11 Košice
jkgazda@gmail.com

LIEČBA HEPATOCELULÁRNEHO KARCINÓMU V HODNOTENÍ HTA (HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT)

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Slovenská spoločnosť pre hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA), SLS

Abstrakt:

HTA je strategický nástroj na premostenie medzi výskumom a rozhodovaním v rámci zdravotnej politiky. Vývoj HTA začal už v 60. rokoch a aj samotné WHO identifikuje HTA ako dôležitý spôsob zabezpečenia zdrojov pre systémy zdravotnej starostlivosti. S cieľom zlepšiť kvalitu a efektívnosť hodnotenia zdravotníckych technológií (HTA) sa zaviedli niektoré prvky koordinácie v tejto oblasti medzi členskými krajinami EÚ. Príkladom výsledku medzinárodnej spolupráce v rámci projektu EUnetHTA bolo aj zhodnotenie relatívnej účinnosti lieku Stivarga indikovaného ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s hepatocelulárnym karcinómom, ktorí boli predtým liečení sorafenibom. Vzhľadom na kontinuálny príchod nových zdravotníckych technológií je HTA esenciálnym nástrojom na kvalifikované zhodnotenie ich aplikácie do klinickej praxe. Slovenská spoločnosť pre hodnotenie zdravotníckych technológií by mala zapadnúť do tohoto procesu tak v národnom, ako aj v medzinárodnom kontexte.

Kľúčové slová: HTA hodnotenie, EUnetHTA, hepatocelulárny karcinóm, sorafenib, Slovenská spoločnosť pre hodnotenie zdravotníckych technológií

TREATMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN HTA EVALUATION

MUDr. Branislav Obšitník, PhD.

Slovak Society for Health Technology Assessment (HTA), SLS

Abstract:

HTA is a strategic tool to bridge health research and decision-making. The development of HTA began as early as the 1960s, and the WHO itself identifies HTA as an important way of securing resources for healthcare systems. In order to improve the quality and effectiveness of the Health Technology Assessment (HTA), some elements of coordination in this field between EU Member States have been introduced. An example of the outcome of international cooperation within the EUnetHTA project was also the evaluation of the relative effectiveness of Stivarga indicated as monotherapy for the treatment of adult hepatocellular carcinoma patients previously treated with sorafenib. Due to the continual advent of new health technologies, HTA is an essential tool for qualified assessment of their application to clinical practice. The Slovak Society for Health Technology Assessment should fit into this process both nationally and internationally.

Key words: HTA evaluation, EUnetHTA, hepatocellular carcinoma, sorafenib, Slovak Society for Health Technology Assessment

HTA je strategický nástroj na premostenie medzi výskumom a rozhodovaním v rámci zdravotnej politiky. V 60-tych rokoch minulého storočia bol vyvinutý koncept hodnotenia zdravotníckych technológií (HTA) ako reakcia na zistenia týkajúce sa rastúcej významnosti postavenia technológií v spoločnosti, vrátane nechcených a potenciálne škodlivých následkov.⁽¹⁾ Termín hodnotenie zdravotníckych technológií bol pravdepodobne prvýkrát použitý okolo roku 1967 kongresom USA.⁽²⁾

Postup bol v USA inštitucionalizovaný založením Úradu pre hodnotenie technológií (Office of Technology Assessment – OTA) v rokoch 1972-1973. Približne v rovnakom čase, nezávisle od vývoja v USA, sa niekoľko skupín európskych vedcov začalo zameriavať na vplyvy uvedenia zdravotníckych technológií a ich ekonomických a sociálnych následkov.⁽³⁾

Hlavnými dôvodmi pre vývoj HTA boli:

1. Poznanie, že je potrebné komplexne zhodnotiť účinky nových medicínskych intervencií.
2. Pochybnosti o účinku mnohých existujúcich zdravotníckych postupov.
3. Znepokojenie týkajúce sa vysokých nákladov na zdravotnícke technológie.⁽⁴⁾

Prvá národná agentúra pre HTA bola v Európe založená v roku 1987. Bol to Švédsky výbor pre hodnotenie technológií v zdravotnej starostlivosti (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care – SBU), ktorého úlohou bolo informovať Švédsku vládu o hodnote zdravotníckych technológií.⁽⁵⁾ Po inštitucionalizácii HTA vo Švédsku nasledovalo založenie HTA agentúr vo Francúzsku a Holandsku. Odvtedy, hlavne v západnej Európe, postupne rástol počet organizácií, ktorých úlohou bolo podporovať rozhodovací proces v rámci systému zdravotnej starostlivosti.

V 90-tych rokoch minulého storočia boli založené nové agentúry s týmto cieľom v Rakúsku, Dánsku, Fínsku, Nórsku, Španielsku a UK. Založenie programu HTA v UK bolo dôležitým

krokom pre vývoj HTA v celej Európe. Dôležitým faktorom bolo založenie Národného inštitútu pre zdravie a klinickú excelenciu (National Institute for Health and Clinical Excellence -NICE) v 1999, ktorý publikuje postupy pre správnu klinickú prax podporené HTA. Ďalšie krajiny ako napr. Belgicko, Nemecko a Poľsko založili národné agentúry s HTA programom na začiatku 21. storočia. V roku 2008, asociácia HTA agentúr financovaných z verejných zdrojov (International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA) evidovala celosvetovo 46 členov. Z toho bolo 31 z Európskych krajín.⁽⁶⁾

Existujú významné rozdiely v kľúčových charakteristikách HTA agentúr v Európe, avšak potreba spolupráce a poskytovania informácií medzi HTA agentúrami začala byť aktuálna pomerne rýchlo. Od 90-tych rokov minulého storočia začala snaha založiť formálnu spoluprácu HTA agentúr v Európe. Išlo o projekty EUR-ASSESS, HTA-Europe, European Collaboration for Health Technology Assessment – ECHTA a EUnetHTA. Postupne došlo ku konzistentnej formulácii potreby inštitucionalizovať sieť Európskych HTA agentúr. Cieľom bol vznik cezhraničných hodnotiacich projektov, výmena informácií medzi Európskymi HTA agentúrami a distribúcia know-how ohľadne HTA v rámci Európskych krajín.⁽⁶⁾

Rozdielne systémy zdravotnej starostlivosti v rámci Európskych krajín vyplývajú z národného a historického vývoja v oblasti zdravotnej politiky. Napriek týmto rozdielom už boli definované spoločné záujmy a postupy (napr. vzdelávanie, výmena informácií, metodologické postupy pre analýzy) medzi jednotlivými Európskymi krajinami. Hodnotenie zdravotníckych technológií je jasným príkladom oblasti, kde majú Európske krajiny spoločný záujem. Všetky intervencie a postupy v zdravotnej starostlivosti môžeme v širšom slova zmysle považovať za technológie (vrátane operačných postupov a liekov). Hodnotenie zdravotníckych technológií je teda systema-

tické a širokospektrálne hodnotenie vplyvov používania technológií v rámci jednotlivých systémov zdravotnej starostlivosti. Cieľom je zabezpečenie štruktúrovaného výstupu v kontexte postupov medicíny založenej na dôkazoch pre rozhodovací proces so zámerom formulovania bezpečnej a efektívnej zdravotnej politiky so zameraním na pacienta. HTA je nástroj s veľkým potenciálom pre rozhodovací systém ohľadne zdravotníckych intervencií a je v centre záujmu aj svetových organizácií ako napr. WHO (Svetová zdravotnícka organizácia), OECD (Organizácia pre hospodársku spoluprácu a rozvoj) a Svetovej banky.

Na globálnej úrovni, na svojom 120. zasadnutí (22.-29. januára 2007) výkonný výbor WHO navrhol valnému zhromaždeniu Svetovej zdravotníckej organizácii aby naliehala na členské štáty aby zbierali, aktualizovali a vymieňali si informácie o zdravotníckych technológiách s cieľom pomáhať pri stanovovaní priorit v rámci potrieb obyvateľstva a alokácii zdrojov jednotlivých štátov.⁽⁷⁾

Európska komisia a členské štáty EÚ vyjadrili podporu spolupráce organizáciám venujúcim sa HTA na úrovni EÚ. V rámci Európskej únie je HTA akceptované ako esenciálny prvok pre zlepšovanie kvality poskytovania zdravotnej starostlivosti v rámci rozdielnych zdravotníckych systémov. Uvedené stanovisko je v súlade so spoločnými hodnotami a princípmi, ktoré charakterizujú poskytovanie zdravotnej starostlivosti v Európe. Hodnoty univerzálneho prístupu ku kvalitnej zdravotnej starostlivosti, rovnosti a solidarity sú všeobecne akceptované naprieč všetkými krajinami EÚ. HTA berie do úvahy individuálny kontext zdravotnej politiky v jednotlivých krajinách EÚ.

1.) Medzinárodná štúdia pod názvom „Financovanie udržateľnej zdravotnej starostlivosti v Európe: Nové postupy pre nové prínosy“⁽⁸⁾, ktorá bola prezentovaná predstaviteľom Európskej komisie vo februári 2007, konštatovala, že:

1. HTA môže hrať cennú úlohu v rozhodovacom procese v rámci zdravotnej starostlivosti, ale proces musí byť transparentný, včasný, musí ísť do hĺbky problému a musí byť použiteľný.
2. Hodnotenie musí používať robustné metódy a musí obsahovať dôležité kritériá.
3. Pri maximalizovaní potenciálu HTA, authority s rozhodovacími právomocami budú schopné lepšie implementovať rozhodnutia, ktoré definujú benefity nových technológií, prekonávajú neistotu súvisiacu s rozhodovaním a rozpoznávajú hodnotu inovácie. Avšak rozhodnutia musia zohľadniť aj limity celkových zdrojov zdravotného systému.

2.) Regionálna kancelária WHO pre Európu publikovala stanovisko ohľadne HTA⁽⁹⁾ v júni 2008 s nasledujúcimi konštatovaniami:

- HTA je dôležitý nástroj v kontexte informácií pre efektívnu reguláciu šírenia a používania zdravotníckych technológií.
- Kľúčové oblasti okolo používania HTA spadajú do troch problematík:
 1. Organizácie, authority s rozhodovacími právomocami a ostatní účastníci procesu.
 2. Použité metodologické postupy a procesy.
 3. Implementácia výsledkov HTA.
- Vplyv HTA môže byť posilnený, pokiaľ sú kľúčoví účastníci (napr. poskytovatelia zdravotnej starostlivosti, výrobcovia, pacienti) adekvátne zapojení do procesu. Authority s rozhodovacími právomocami vopred deklarujú, že výsledky HTA budú používať pri rozhodovaní. Potrebné zdroje sú dostupné pre implementovanie rozhodnutí a proces hodnotenia a rozhodovania je transparentný.

3.) Na Európskej konferencii WHO o zdravotníckych systémoch v júni 2008, ministerstvá zdravotníctva 53 krajín prijali tzv. Talinskú chartu.⁽¹⁰⁾ Tá identifikuje HTA ako dôleži-

tý spôsob zabezpečenia zdrojov pre systémy zdravotnej starostlivosti. V paragrafe o inováciách a HTA sa konštatuje, že:

- Podporovanie zdravotnej politiky a výskumu, etické a efektívne používanie inovácií v rámci medicínskych technológií a liekov je relevantné pre všetky krajiny.
- Hodnotenie zdravotníckych technológií by malo byť používané na podporu rozhodovacieho procesu.

V smernici 2011/24/EÚ sa ustanovujú pravidlá na uľahčenie prístupu k bezpečnej a vysoko kvalitnej cezhraničnej zdravotnej starostlivosti a podporuje sa spolupráca v oblasti zdravotnej starostlivosti medzi členskými štátmi pri plnom dodržiavaní vnútroštátnych právomocí, pokiaľ ide o organizáciu a poskytovanie zdravotnej starostlivosti.

S cieľom zlepšiť kvalitu a efektívnosť hodnotenia zdravotníckych technológií (HTA) sa zaviedli niektoré prvky koordinácie v tejto oblasti medzi členskými krajinami EÚ.

Každé hodnotenie zdravotníckych technológií obsahuje obrovské množstvo informácií, ktoré sú posudzované. V súčasnosti používaný HTA Core Model vyvinutý na základe projektu EUnetHTA rozdeľuje tieto informácie do štandardizovaných skupín, ktoré je potrebné zobrať do úvahy pri rozhodovaní o akceptovaní, resp. odmietnutí zavedenia zdravotníckej technológie do praxe, resp. jej hradenia zo zdrojov verejného zdravotného poistenia. HTA Core Model definujeme ako metodologickú sústavu pre tvorbu a využívanie HTA informácií. Každá technológia je hodnotená z pohľadu deviatich oblastí. Prvá oblasť charakterizuje zdravotný problém a súčasne používanú technológiu, obsahuje teda epidemiologické a základné informácie o aktuálne dostupnej medicínskej intervencii na riešenie uvedeného medicínskeho problému. Druhá oblasť sa týka popisu a technickej charakteristiky hodnotenej medicínskej intervencie. Tretia oblasť sa venuje jej klinickej efektívnosti. Štvrtá sa zameriava na bezpečnosť hodnotenej

medicínskej intervencie. Piata časť sa orientuje na finančné náklady a ekonomické hodnotenie. Etické aspekty hodnotenej medicínskej intervencie obsahuje časť šiesta. Organizačné aspekty závislé od jednotlivých systémov zdravotnej starostlivosti sú súčasťou časti sedem. V časti osem sa analyzujú sociálne aspekty súvisiace s uvedením novej technológie do praxe. Posledná oblasť sa venuje právnej analýze súvisiacej s novou technológiou v kontexte požiadaviek platnej legislatívy.⁽¹¹⁾

Príkladom výsledku medzinárodnej spolupráce v rámci projektu EUnetHTA bolo aj zhodnotenie relatívnej účinnosti lieku Stivarga indikovaného ako monoterapia na liečbu dospelých pacientov s hepatocelulárnym karcinómom, ktorí boli predtým liečení sorafenibom. Experti sa zhodli na spoločnom závere¹²:

„Toto rozšírenie indikácie je založené na jedinej randomizovanej kľúčovej štúdii (štúdia RESORCE), ktorá preukázala, že regorafenib plus najlepšia podporná liečba (BSC) je účinnejší ako placebo plus najlepšia podporná liečba (BSC), pokiaľ ide o celkové prežívanie (OS) vo vybranej populácii, ktorá tolerovala liečbu sorafenibom, a so zachovaným celkovým stavom (ECOG 0-1; Child-Pugh A). Pridanie regorafenibu k BSC však viedlo k miernemu prínosu, pokiaľ ide o strednú dobu celkového prežívania OS (+2,8 mesiaca), ktorý je potrebné hodnotiť so zreteľom na zhoršený bezpečnostný profil. Vzhľadom na zlú prognózu týchto pacientov a ich celkový zdravotný stav pozorovaný v klinickej praxi sa kvalita života vzťahujúca k ochoreniu (HRQoL) považuje za kritický klinický cieľ. Vzhľadom na dizajn štúdie tento sledovaný parameter mal len prieskumný cieľ, teda záver o kvalite života bol veľmi obmedzený, čo je poľutovaniahodné. Prísne kritériá na zaradenie do štúdie RESORCE viedli k nezaradeniu podskupiny pacientov, ako sú pacienti, ktorí netolerovali sorafenib alebo pacientov so zhoršeným celkovým zdravotným stavom (ECOG > 1) alebo skóre Child-Pugh B alebo C alebo ich kombináciou. Preto pacienti zarade-

ní do štúdie RESORCE odrážajú iba čiastočne pacientov pozorovaných v klinickej praxi a prínos regorafenibu sa v týchto krehkých populáciách nemôže hodnotiť. Na vyhodnotenie použitia regorafenibu v týchto špecifických podskupinách je potrebný ďalší výskum alebo zber údajov.“

Ďalšie výsledky spolupráce v oblasti zhodnotenia relatívnej účinnosti liekov ale aj zhodnotenia iných technológií sú publikované na webovej stránke: <https://eunetha.eu/rapid-reas/>.

EUnetHTA projekt ⁽¹¹⁾ zdefinoval nasledujúcu charakteristiku, kde zdôraznil postup a zámery hodnotenia: „Hodnotenie zdravotníckych technológií (HTA) je interdisciplinárny proces, ktorý sumarizuje informácie o zdravotníckych, sociálnych, ekonomických a etických problémoch v súvislosti s použitím zdravotníckej technológie systematickým, transparentným, nezaujatým a priamym spôsobom. Cieľom HTA je informovať o bezpečnej a efektívnej zdravotnej politike zameranej na pacienta a snaha o dosiahnutie čo najlepšej hodnoty.“

Veľmi zodpovedné hodnotenie zdravotníckych technológií je absolútne kritickou potre-

bou pre optimálne začlenenie nových zdravotníckych technológií do klinickej praxe. V tomto kontexte nedávno publikované výsledky hodnotení nových liekov prichádzajúcich na trh nemeckou HTA agentúrou IQWiG (Institute for Quality and Efficiency in Health Care) ešte viac podčiarkli túto absolútne esenciálnu potrebu. Hodnotenie agentúry preukázalo, že viac ako polovica nových liekov prichádzajúcich na nemecký trh nepreukázala aditívny prínos.¹³

HTA ako vedecký proces obsahuje systematické vyhľadávanie literatúry, kritické zhodnotenie vedeckých a iných štúdií, syntézu dôkazov, formuláciu záverov a niekedy aj odporúčania na základe posúdených informácií a lokálneho kontextu pre rozhodovací proces. Z uvedeného dôvodu bola založená Spoločnosť pre hodnotenie zdravotníckych technológií SLS, ktorej členovia sa budú zúčastňovať viacerých medzinárodných projektov súvisiacich s uvedenou problematikou. Spolupráca medzi Európskymi krajinami v oblasti HTA môže zamedziť opakovaniu rovnakých procesov a viesť k zlepšeniu kvality a efektívnosti hodnotenia zdravotníckych technológií aj v Slovenskej republike.

Literatúra

1. GOODMAN, C.: Introduction to health technology assessment. Falls Church, the Lewin Group: 10, 2004.
2. BANTA, H. D., OORTWIJN, W.: Health technology assessment in the European Union. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 16, 2000, p. 299-635.
3. JONSSON, E.: Development of health technology assessment in Europe. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 18, 2002, p. 171-183.
4. BANTA, H. D.: The development of health technology assessment. *Health Policy*, 63, 2003, p. 121-132.
5. JONSSON, E., BANTA, H. D.: Health technology assessment in Sweden. *Health Policy*, 30, 1994, p. 257-294.
6. GARRIDO, M. V., KRISTENSEN, F. B., NIELSEN, C. P., BUSSE, R.: *Health Technology Assessment and Health Policy-Making in Europe*. European Observatory on Health Systems and Policies, ISBN 978-92-890-4293-2, 2008, 181 p.
7. WHO: Resolution and decision, EB120. R21, *Health Technologies*, 29. January 2007.
8. SORENSON, C., KANAVOS, P., DRUMMOND, M.: Ensuring value for Money in healthcare - the role of HTA in the European Union. In: *Financing sustainable healthcare in Europe: new approaches for new outcomes (Cox Report)*, 2007, http://www.sitra.fi/julkaisut/muut/The_Cox_Report.pdf
9. SORENSON, C., et al.: How can the impact of health technology assessment be enhanced? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2008.
10. WHO: The Tallinn Charter: health systems for health and wealth. 2008, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0008/88613/E91438.pdf
11. EUnetHTA: EUnetHTA Joint Action 2 (2012-2015), <http://www.eunetha.eu/activities/EUnetHTA%20Joint%20Action%202%20%282012-15%29/eunetha-joint-action-2-2012-2015>
12. <https://eunetha.eu/regorafenib-stivarga-indicated-as-mono-therapy-for-the-treatment-of-adult-patients-with-hepatocellular-carcinoma-hcc-who-have-been-previously-treated-with-sorafenib/>
13. Wieseler B., Kaiser T. New drugs: where did we go wrong and what can we do better? *BMJ* 2019; 366: l4340

RARITNÝ PRÍPAD NEUROENDOKRINNÉHO TUMORU PEČENE

MUDr. Martin Vrško

Interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Nemocnice Košice-Šaca a.s.

Abstrakt

V článku je popísaný raritný prípad neuroendokrinného tumoru pečene u 48 ročnej ženy a súhrn literatúry.

Kľúčové slová: Neuroendokrinný tumor - pečeň

A RARE CASE OF NEUROENDOCRINE TUMOR IN THE LIVER

MUDr. Martin Vrško

Dept of Internal Medicine, PJ Safarik University, Faculty of Medicine and Hospital Kosice-Saca a.s.

Abstract

We described rare case of rare case of neuroendocrine liver tumor in 48-year-old woman and review of the literature.

Key words: Neuroendocrine tumor - liver

Úvod

Termín karcinoid použil prvý krát Oberndorfer v roku 1907 s cieľom popísať tumory gastrointestinálneho traktu, ktoré sa správali menej agresívne ako adenokarcinómy (1). Neuroendokrinné tumory (NET) predstavujú skupinu raritných nádorových ochorení vychádzajúcich z neuroendokrinných buniek rozmiestnených v celom ľudskom organizme a až v 50% z gastrointestinálneho traktu (GIT). NET tvoria približne 2% všetkých malignít GITu, priemerná incidencia v USA je 2,5 prípadu na 100 000 obyvateľov za rok, sú raritné v detskej populácii (2). Posledné roky však výrazne stúpa incidencia NET, a to najmä u jedincov nad 50 rokov života. Etiológia týchto ochorení nie je dodnes úplne známa, dôležitú úlohu zohráva genetika, a to najmä asociácia s Mnohopočetnou endokrinnou neo-pláziou 1 (MEN1), Von Hippel-Lindauovou chorobou, Neurofibromatózou. Medzi ďalšie rizikové faktory radíme rasu, ochorenie je častejšie u belochov, pohlavie, častejšie u mužov, vek. Viac ohrození sú jedinci so zní-

ženou produkciou žalúdočnej kyseliny, s pernicióznou anémiou a veľmi dôležitú úlohu zohrávajú aj stravovacie návyky (3).

NET môžu byť lokalizované v priebehu celého GITu, vychádzajúc zo štatistík sa vyskytujú v jednotlivých orgánoch s nasledovným približným percentuálnych zastúpením (2):

Tenké črevo	38%
Rektum	34%
Hrubé črevo	16%
Žalúdok	11%
Apendix	7%
Pankreas	1%
Ostatné	1%

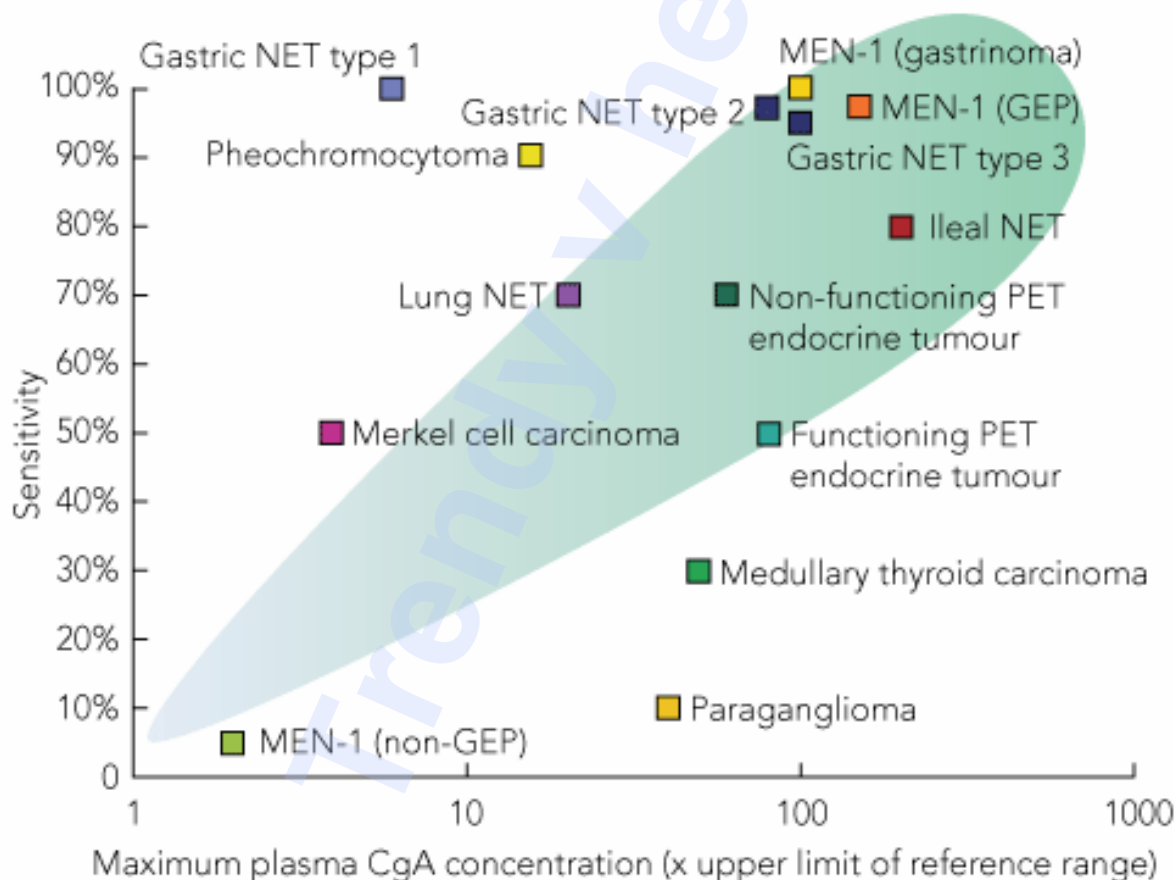
Podľa WHO klasifikácie sa NET rozdeľujú do 3 kategórií (9):

1. dobre diferencované neuroendokrinné tumory, benígne alebo s neistým správaním,
2. dobre diferencované neuroendokrinné karcinómy s nízkym stupňom malignity,
3. slabo diferencované neuroendokrinné karcinómy s vysokým stupňom malignity.

Klinický obraz a diagnostika

Klinický obraz neuroendokrinných tumorov vyplýva z ich lokálneho rastu, prípadne z metastázovania, a to najmä do pečene. Lokálne symptómy zahŕňujú obštrukciu (žlčodu alebo čreva), perforáciu, alebo krvácanie v GITe, keďže NET sú veľkosťou menšie tumory (častokrát menej ako 2cm), bývajú spočiatku asymptomatické. Hlavné príznaky však vyplývajú z produkcie hormonálne aktívnych substancií, ktoré sú produkované približne 40% tumorov nazývajúcimi sa funkčné tumory. Klinický obraz je vysoko variabilný a nešpecifický, medzi najčastejšie príznaky patria bolesti brucha, hnačky, zápchy, úbytok hmotnosti, krvácanie do GITu, zvracanie, ikterus, mentálne poruchy. *Karcinoidový syndróm* (relatívne zriedkavý, vyskytujúci sa len v 10-15% prípadov) je typickým príkladom funkčného NET, pri ktorom dochádza ku

produkcii serotonínu a z toho vyplývajúceho klinického obrazu zahrňujúceho nasledovné príznaky: začervenanie a pocit tepla v tvári, potenie, hnačky, sťažené dýchanie, prírastok hmotnosti, únava, tachykardia, hypertenzia, pravostranné zlyhanie srdca. Karcinoidový syndróm môže vyústiť až do karcinoidovej krízy s astmatickým záchvatom, tachykardiou a prudkým, náhlým vzostupom tlaku krvi (4), tento syndróm sa obyčajne vyskytuje až v štádiu metastázovania tumoru. Medzi ostatné, menej časté syndrómy patrí *gastrinóm* s hnačkami, prípadne žalúdočnými/jejunálnymi ulceráciami, *grelinóm* s anorexiou a stratou hmotnosti, *VIPóm* s hnačkami, hypokaliémiou a acidózou, *somatostatinóm* s diabetom, hnačkami a steatoreou, *inzulinóm* s hypoglykémiami, nadváhou a psychiatrickými príznakmi (5). Nie všetci jedinci s NET musia mať plne rozvinutý niektorý z uvedených



Obr. 1: Plazmatické koncentrácie Chromogranínu A pri jednotlivých NET (28).

MEN-mnohopočetná endokrinná neoplázia, PET-pankreatické endokrinné tumory, GEP-gastroenteropankreatické tumory, non-GEP-GEP okrem funkčných NET, CgA-chromogranín A. Čím vyššia je koncentrácia CgA, tým vyššia je senzitivita pre detekciu tumoru. Vyššie hodnoty Cga korelujú tiež s vyšším stupňom malignity tumoru.

syndrémov a klinický obraz pripomínajúci niektorý z uvedených syndrém nie je dostatočný na stanovenie diagnózy NET.

V diagnostickom procese zohráva svoju úlohu anamnéza, avšak ako vidíme príznaky sú nešpecifické, mnohokrát nedochádza k plnému rozvoju jednotlivých symptémov, prípadne môže byť NET aj úplne asymptomatický. Dôležitú úlohu v diagnostike preto zohráva detekcia markerov v krvnom sére, medzi najdôležitejšie radíme *chromogranín A* (obrázok 1) – glykoproteín skladovaný v sekrečných granulách neuroendokrinných buniek (vyskytuje sa v 99% metastatických karcinoidných tumoroch) (6), *5-HIAA* (kyselina 5-hydroxyindolactová) – degradačný produkt serotonínu, *NSE* (neurón-špecifická enoláza). Hoci je chromogranín A vysoko senzitívnym markerom, jeho hodnoty môžu byť zvýšené aj pri nádoroch pľúc, pankreasu a niektorých karcinómoch prostaty (7), pri poškodení obličiek, atrofickej gastritíde a liečbe inhibítormi protónovej pumpy (8). Zo zobrazovacích metód je bežným diagnostickým prostriedkom *CT-scan* s použitím kontrastného média, detekuje 95% tumorov nad 3cm veľkosti, avšak nezobrazí tumory pod 1cm (9), tiež vyšetrenie magnetickou rezonanciou. Z rádionuklidových vyšetrení je v klinickej praxi využívaný *OctreoScan*, nazývaný somatostatín-receptorová scintigrafia, vyšetrenie s intravenóznou aplikáciou octreotidu, na ktorý je viazaná rádioaktívna substancia, najčastejšie indium-111. Octreotid je syntetickou modifikáciou somatostatínu a viaže sa na somatostatínové receptory neuroendokrinných tumorov. Somatostatínové receptory môžeme vizualizovať aj pomocou *pozitrónovej emisnej tomografie (PET-CT)*, využívajúcej Gárium-68 a fluorodeoxyglukózu, test je presnejší ako *OctreoScan* (10). Endoskopia horného GITu môže zachytiť ložiská pažeráka a žalúdka, kolonoskopia zase kolorektálny karcinóm a tumory distálneho ilea (11). Väčšina NET môže byť jednoducho diagnostikovaná histopatologickou analýzou vzorky získanej biopsiou, niektoré vzorky si však pre presnejšiu špecifikáciu vyžadujú aj imunohistochemickú analýzu.

Terapia

Terapia gastrointestinálnych NET závisí od mnohých faktorov, zahŕňajúc možnosť operačného riešenia, symptémy, štádium a stupeň tumoru. Stratégia a manažment liečby vyplýva z lokalizácie primárneho ložiska tumoru (12).

Chirurgická liečba: chirurgická resekcia tumoru a regionálnych lymfatických uzlín je jedinou kuratívnou metódou, tento liečebný postup je však možné uplatniť len u približne 20% pacientov. Chirurgická intervencia sa tiež používa v kombinácii s ďalšími liečebnými postupmi v paliatívnej terapii v prípade úplne neresekabilného ložiska (13).

Bioterapia: somatostatínové analógy využívajú efekt somatostatínu, ktorý vo všeobecnosti inhibuje celulárnu sekréciu, v klinickej praxi sa používa rekonfigurovaný oktapeptid – Octreotid, keďže sa jedná o depotnú formu liečiva, vyžaduje si aplikáciu raz mesačne (14). Dáta dokazujú pozitívny účinok analógov somatostatínu tým že inhibujú rast tumoru a predlžujú aj očakávanú dĺžku života (15).

Interferón: Interferón α a ľudský leukocytový interferón sa vzhľadom na ich nežiaduce účinky využívajú len pri zlyhaní inej liečby.

Chemoterapia: odpoveď na monoterapiu je všeobecne nízka, od 5% do 10%, kombinovaná terapia zvyšuje odpoveď na 20%-30%, táto terapia má však značné nežiaduce účinky, preto je rezervovaná pre pacientov s agresívnejšími formami tumoru (16).

Rádionuklidová terapia: peptid-receptorová rádionuklidová terapia (PRRT) je rádionuklidová terapia pri ktorej sa peptid alebo hormón konjuguje s rádionuklidom alebo rádiorigandom a aplikuje sa intravenózne. Terapia je cieleňá, efektívna s minimom nežiaducich účinkov (17).

Manažment metastáz v pečeni: v čase stanovenia diagnózy sú u mnohých pacientov prítomné metastázy v pečeni. Liečebné možnosti zahŕňajú rádiofrekvenčnú abláciu, kryoabláciu alebo embolizáciu, čo zvyšuje 5-ročné prežívanie pacientov po resekcii pečenných

metastáz (18). Embolizácia arteria hepatica v kombinácii s intraarteriálnou chemoterapiou, alebo aj bez nej, je efektívna v redukcii nežiaducich účinkov vyplývajúcich z prítomnosti tumoru a v kontrole symptómov (19).

Prognóza týchto ochorení sa všeobecne za posledných 30 rokov výrazne nezmenila, 5-ročné prežívanie pacientov s diagnostikovaným neuroendokrinným tumorom GITu je približne 58% (20). Terapia dobre diferencovaných NET sa však za posledné roky predsa len zlepšila, 5-ročné prežívanie pacientov s týmto ochorením stúplo z 15% na 52%. Vďačíme za to najmä komplexnému multidisciplinárnemu prístupu k týmto ochoreniam, smerovanie pacientov do centier pre liečbu NET a novým možnostiam liečby najmä na molekulárnej úrovni (21).

Primárne neuroendokrinné tumory pečene

Primárne neuroendokrinné tumory pečene (Primary hepatic neuroendocrine tumors – PHNETs) predstavujú extrémne raritnú skupinu ochorení. Prvýkrát boli popísané Edmondsonom v roku 1958 (22) a do roku 2015 bolo v anglosaskej literatúre popísaných len 151 prípadov, celkovo predstavujú približne 0,3% zo všetkých neuroendokrinných tumorov (23). Prezentovaný je prípad PHNETs ktorý sme diagnostikovali v našej nemocnici aj s diskusiou o odporúčanom diagnostickom procese, patofyziológii, liečbe a prognóze PHNETs.

Kazuistika

48 ročná pacientka bola hospitalizovaná pre pocity plnosti brucha, tlaku v epigastriu a výrazné potenie v trvaní 3-4 mesiace, posledný týždeň sa pridali aj opuchy dolných končatín a ikterus kože a slizníc, 2 týždne pred hospitalizáciou užívala betalaktámové antibiotiká pre infekciu dolných dýchacích ciest, ktorá sa postupne zlepšovala. Pacientka sa liečila na diabetes mellitus 2. typu ktorý bol kompenzovaný metformínom, artériovou hypertenziu, prítomná bola u nej obezita v pásme ťažkého stupňa, 20 rokov pred hospitalizáciou bola u

pacientky realizovaná bilaterálna adnexektómia a hysterektómia pre skvamocelulárny karcinóm bez rádio a chemoterapie, sestra mala bližšie nešpecifikované onkogynekologické ochorenie a chorobu pečene, stará mama chorobu pečene. Alkohol pacientka vylučovala, fajčila 5-6 cigariet denne. V klinickom vyšetrení dominoval ikterus kože a slizníc, výrazná hepatomegália a edém dolných končatín. V laboratórnom vyšetrení boli mnohonásobne zvýšené hepatálne transaminázy, G-GMT 30,06 ukat/l (norma 0,08-0,6), AST 1,90 ukat/l (norma 0,01-0,53), ALT 3,9 ukat/l (norma 0,01-0,52), ALP 6,61 ukat/l (norma 0,77-1,93), zvýšené CRP 108,5 mg/l (norma 0,0-5,0), prokalcitonín 7,09 ng/ml (norma do 0,5), hyperbilirubinémia 94,3 μmol/l (norma 1,7-21,0), z toho priamy bilirubín 70,85 μmol/l (norma 0,11-5,1 μmol/l), hypoalbuminémia 28,4 g/l (norma 35-52). V krvnom obraze bola prítomná leukocytóza $22,5 \cdot 10^9/l$ (norma 3,8-10,0) s neutrofiliou. Z onkomarkerov bola hodnota CA 19-9 nad merateľnú hodnotu laboratória ktorá je 1200,0 U/ml (norma do 37), CEA 104,37 ng/ml (norma do 5,0), CA 125 160,1 U/ml (norma 0-35). Ultrazvukové vyšetrenie brušných orgánov zobrazilo zväčšenú pečeň, v MCL cez 240 mm, s početnými okrúhlymi hypoechogénnymi léziami priemeru 10 mm bližšie neurčenej etiológie. Na celotelovom CT bol nález výraznej hepatomegálie s cirhotickou prestavbou, hypodenzné ložiská pečene zhodnotené ako suspektné metastázy, zmeny pľúc bilaterálne kde nie je vylúčený aj malígny podklad, MRCP vyšetrenie tiež s nálezom pravdepodobných tumoróznych zmien pečene. Gastroduodenoskopické a kolonoskopické vyšetrenie boli bez patologického nálezu. Gynecologické vyšetrenie len s nálezom po andexektómii a hysterektómii. Laboratórne naďalej stúpala hodnotu celkového a konjugovaného bilirubínu, objavili sa prechodné stavy zmätenosti. Pod CT kontrolou bola realizovaná biopsia S6 segmentu pečene. Patológom bola bioptická vzorka pečene zhodnotená ako pečeňový parenchým infiltrovaný štruktúrami malígneho novotvaru, na základe histo-

morfológie a imunohistochemickej analýzy išlo o neuroendokrinný tumor s pozitivitou TTF-1. Pacientka na druhý deň po biopsii pečene, 16. deň hospitalizácie, exitovala. Bola vykonaná patologicko-anatomická pitva, s nálezom neuroendokrinného tumoru pečene, v pľúcach bola prítomná chronická venostáza a edém, incipientná katarálne-hnisavá bronchopneumónia, ARDS a antrakóza. Na základe vyššie uvedených zrealizovaných vyšetrení sa nepodarilo dokázať iné primárne ložisko NET, čo však nevylučuje jeho prítomnosť aj vzhľadom na fakt, že veľkosť NET sa častokrát môže pohybovať rádovo v milimetroch. Nie je preto vylúčený aj fakt, že ložiská neuroendokrinného tumoru pečene boli až sekundárne metastázy iného primárneho ložiska, ktorá sa nepodarilo lokalizovať jednotlivými vyšetreniami ako ani pitvou.

Diskusia

Podstatnú väčšinu NET lokalizovaných v pečeni tvoria metastázy z primárneho ložiska v GITe alebo v pľúcach (23). Diagnostický proces predstavuje náročnú cestu, diferenciálna diagnostika PHNETs verzus metastáz v pečeni je však dôležitá pre voľbu správneho terapeutického postupu. V prípade primárneho ložiska v pečeni sú PHNETs ťažko odlíšiteľné od iných tumorov pečene, ako sú hepatocelulárny karcinóm alebo cholangiokarcinóm.

Klinický obraz PHNETs je nešpecifický, z doteraz dokumentovaných prípadov 44% pacientov udávalo len brušný dyskomfort, 13% nemalo žiadne symptómy a 5% udávalo žltú kožu a sliznice (24), iba u 6,8% pacientov bol prítomný typický karcinoidový syndróm (28). PHNETs sú charakteristické pomalým rastom a môže trvať až roky kým sa objavia prvé symptómy. V úvode diagnostického postupu zohrávajú dôležitú úlohu najmä zobrazovacie metódy ako ultrazvukové vyšetrenie brucha, CT a MRI, kde sa spravidla podarí zobrazíť ložiská v pečeni. V dokumentovaných prípadoch bola pozitivita Chromogranínu A u 84% pacientov (26). Diagnóza PHNET je následne založená na histologickom vyšetrení biop-

vanej vzorky pred plánovanou chirurgickou resekciou ložiska alebo zo vzorky získanej perioperačne a záverečná diagnóza väčšinou závisí na vylúčení iného primárneho ložiska NET. Liečba PHNETs zahŕňa chirurgickú resekciu ložiska v pečeni (parciálnu hepatektómiu), transkatérovú chemoembolizáciu artéria hepatica (TACE), transplantáciu pečene, chemoterapiu, rádioterapiu alebo rádio-frekvenčnú abláciu a aplikáciu somatostatínu. Liečebný postup závisí na štádiu ochorenia, lokalizácii tumoru v pečeni a sekrécii hormónov (24). Parciálna hepatektómia je najčastejším terapeutickým postupom pre lokalizované PHNETs, zatiaľ čo TACE u pacientov v pokročilejšom štádiu (25). Prognóza PHNETs závisí od veľkosti ložiska, stupňa diferenciácie, histologického stupňa a prítomnosti metastáz. Medián prežívania je 16,5 mesiaca, 5-ročné prežívanie po resekcii ložiska je 75% (27).

Záver

Napriek všeobecnej domnienke, že neuroendokrinné tumory GITu sú extrémne raritné, benígne, pomaly progredujúce, z posledných výskumov a štatistík vyplýva že ich výskyt je oveľa častejší a pre mnohých pacientov predstavujú aj veľmi zlú prognózu. Nešpecifické symptómy a príznaky sú často nesprávne interpretované a diagnóza je stanovená neskoro. Tento stav okrem iného reflektuje aj nedostatočné povedomie a týchto ochoreníach v lekárskej komunite. Dôsledkom toho je tiež, že v čase stanovenia diagnózy sú metastázy prítomné už u 65% jedincov (29). Hoci zobrazovacie vyšetrenia predstavujú v celku presnú diagnostiku, pretrvávajú nedostatok senzitívnych a špecifických markerov z krvného séra za účelom adekvátneho skríningu, predikcie a diagnostiky primárnych ložísk v skorom štádiu alebo mikrometastáz za účelom precíznejšej diagnostiky a optimálnej terapie.

Literatúra

- 1 Modlin IM, Shapiro MD, Kidd M. Siegfried Oberndorfer: Origins and perspectives of carcinoid tumors. *Hum Pathol.* 2004;35:1440-1451.
- 2 Mocellin S, Nitti D. Gastrointestinal carcinoid: epidemiological and survival evidence from a large population-based study (N= 25 531). *Ann Oncol.* 2013;24(12):3040-3044.
- 3 Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MMT. Neuroendocrine tumors. *Am J Med.* 1986;81(6B):14-22.
- 4 Gustafsson BI, Kidd M, Modlin IM. Neuroendocrine tumors of the diffuse neuroendocrine system. *Curr Opin Oncol.* 2008;20:1-12.
- 5 Sigh S, Asa SL, Dey C, et. al. Diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors: An evidence-based Canadian consensus. *Cancer Treat Rev.* 2016;47:23-45.
- 6 McMorran J, Crowther D, Mc Morran S. 20 years of GP notebook: from medical student project to a national resource. *Br J Gen Pract.* 2014;64:92-93.
- 7 Sciarra A, Monti S, Gentile V, et al. Chromogranin A expression in familial versus sporadic prostate cancer. *Urology.* 2005;66:1010-1014.
- 8 Syversen U, Ramstad H, Gamme K, et al. Clinical significance of elevated serum chromogranin A levels. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:969-973.
- 9 Tan EH, Tan C. Imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *World J Clin Oncol.* 2011;1:28-43.
- 10 Hofman MS, Kong G, Neels OC, et al. High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012;1:40-47.
- 11 Modlin IM, Moss SF, Oberg K, et. al. Gastrointestinal neuroendocrine (carcinoid) tumors: current diagnosis and management. *Med J Aust.* 2010;1:46-52.
- 12 Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst.* 2008;100:1282-1289.
- 13 Kerstrom G, Hellman P, Hessman O. Midgut carcinoid tumours: surgical treatment and prognosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19:717-728.
- 14 Schmid HA. Pasireotide (SOM230): development, mechanism of action and potential applications. *Mol Cell Endocrinol.* 2008;286:69-74.
- 15 Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol.* 2009;27:4656-4663.
- 16 Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. The current status of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol.* 2008;9:61-72.
- 17 Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et. al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med.* 2017; 376(2):125-135.
- 18 Landry CS, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC 2nd. Management of hepatic metastasis of gastrointestinal carcinoid tumors. *J Surg Oncol.* 2008;97:253-258.
- 19 Liapi E, Geschwind JF, Vossen JA, et al. Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transarterial chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;190:67-73.
- 20 Modlin IM, Champaneria MC, Chan AK, Kidd M. A three-decade analysis of 3,911 small intestinal neuroendocrine tumors: the rapid pace of no progress. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1464-1473.
- 21 Park CH, Chung JW, Jang SJ, et. al.. Clinical features and outcomes of primary hepatic neuroendocrine carcinomas. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(8):1306-1311.

- 22 Edmondson HA. Tumor of the liver and intrahepatic bile duct. Atlas of tumor pathology. 1958; 7:105-109.
- 23 Mousavi SR, Ahadi M. Primary neuroendocrine tumor of Liver (Rare Tumor of Liver). Iran J Cancer Prev. 2015;8(6):e3144.
- 24 Lin CW, Lai CH, Hsu CC, et. al.. Primary hepatic carcinoid tumor: a case report and review of the literature. Cases J. 2009;2(1):90
- 25 Knox CD, Anderson CD, Lamps LW, et. al. Long-term survival after resection for primary hepatic carcinoid tumor. Ann Surg Oncol. 2003;10(10):1171-1175.
- 26 Iwao M, Nakamuta M, Enjoji M, et. al.. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and review of 53 cases. Med Sci Monit. 2001;7(4):746-750.
- 27 Camargo ES, Viveiros Mde M, Correa Neto IJ, et. al. Primary hepatic carcinoid tumor: case report and literature review. Einstein (Sao Paulo). 2014;12(4):505-508.
- 28 Quartey B. Primary Hepatic Neuroendocrine Tumor: What Do We Know Now? World J Oncol. 2011;2:209-216.

MUDr. Martin Vrško

Interná klinika Univerzity Pavla Jozefa Šafárika a Nemocnice Košice-Šaca a.s.
Lúčna 57, 040 15 Košice-Šaca
vrskomartin@gmail.com



Slovenská hepatologická spoločnosť vás pozýva na

48. MÁJOVÉ HEPATOLOGICKÉ DNI 2020

HLAVNÉ TÉMY

Alkohol v 21. storočí na Slovensku
Eliminácia chronických vírusových hepatitíd na Slovensku

20. – 22. máj 2020 Hotel Kaskády, Sliač – Sielnica

Tri najlepšie originálne práce budú ocenené cenami vo výške 500, 300 a 200 Eur.

www.slovhep.sk



SLODDO 2020

Slovenské dni digestívnych ochorení

Slovenská gastroenterologická spoločnosť
Slovenská hepatologická spoločnosť
Slovenská chirurgická spoločnosť

26. – 28. 11. 2020
Hotel X-BIONIC® SPHERE

TRENDY
v hepatológii
2/2019

Trendy v hepatológii