

ROZPOZNAWANIE I LECZENIE RAKA WĄTROBOWOKOMÓRKOWEGO –

REKOMENDACJE SEKCJI HEPATOLOGICZNEJ POLSKIEGO TOWARZYSTWA GASTROENTEROLOGII

Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma – recommendations of Hepatological Group of Polish Society of Gastroenterology

Marcin **Krawczyk**^{1,2}, Michał P. **Wasilewicz**³,
Marek **Hartleb**⁴, Maciej **Krzakowski**⁵,
Piotr **Milkiewicz**³, Andrzej **Habior**⁶,
Bogna **Górnicka**⁷, Lech **Cierpka**⁸,
Robert **Król**⁸, Halina **Cichoż-Lach**⁹,
Joanna **Raszeja-Wyszomirska**³ oraz
członkowie Sekcji Hepatologicznej
Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii

¹ Department of Medicine II, Saarland University Medical Center, Homburg, Niemcy

² Laboratorium Chorób Metabolicznych Wątroby, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

³ Klinika Hepatologii i Chorób Wewnętrznych, Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁴ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁵ Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Warszawa

⁶ Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

⁷ Katedra i Zakład Patomorfologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa

⁸ Klinika Chirurgii Ogólnej, Naczyniowej i Transplantacyjnej, Śląski Uniwersytet Medyczny, Katowice

⁹ Klinika Gastroenterologii z Pracownią Endoskopową Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Streszczenie

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. W najbliższych latach przewidywany jest dalszy wzrost częstości występowania tego nowotworu. Większość przypadków HCC jest związana z dobrze poznanymi czynnikami ryzyka, z których najważniejszymi są marskość wątroby, przewlekłe zakażenia HBV i HCV oraz alkoholowa i niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby. Pomimo znacznego postępu diagnostycznego nadal w wielu przypadkach HCC jest rozpoznawany w późnym stadium, co ogranicza możliwości terapeutyczne. W niniejszym opracowaniu przedstawiono przegląd wiedzy na temat diagnostyki, leczenia i opieki nad pacjentami z HCC. Zaprezentowano zalecenia, które są oparte na rekomendacjach panelu ekspertów *European Association for the Study of the Liver* (EASL) i *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Krajowi eksperci biorący udział w panelu przedstawili komentarze uwzględniające odrębności w podejściu do pacjenta z HCC w stosunku do zaleceń europejskich.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common primary malignant tumor of the liver. In upcoming years further increase in prevalence of this cancer is expected. Most cases of HCC are associated with well-known risk factors, the most important of which are liver cirrhosis, chronic infection with HBV and HCV or alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease. Despite the great diagnostic progress, many cases HCC are found at late stage that limits therapeutic possibilities. In this article we present the current knowledge on diagnosis, treatment and medical care of HCC patients. Our review is based on the recommendations of the *European Association for the Study of the Liver* (EASL) and *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Polish experts participating in the panel meeting commented on selected topics, taking into account disparities in approach to HCC patients in our country.

Artykuł opublikowany równocześnie w:
Gastroenterologia Kliniczna 2015, tom 7, nr 3, 65-89.

WSTĘP

Rak wątrobowokomórkowy (*hepatocellular carcinoma* – HCC) jest zdecydowanie najczęściej

występującym (ok. 90%) pierwotnym nowotworem złośliwym wątroby. Jest jednocześnie na świecie 5. lub 6. nowotworem pod względem częstości występowania i zajmuje 10. miejsce

Słowa kluczowe:

rak wątrobowokomórkowy, diagnostyka, leczenie

Key words:

hepatocellular carcinoma, diagnostic, treatment

wśród przyczyn zgonów spowodowanych nowotworami w krajach rozwiniętych. Zwykle rozpoznaje się go u chorych z marskością wątroby, lecz możliwe jest też występowanie tego nowotworu w wątrobie nieobjętej przebudową marską.

Przedstawione zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia HCC są oparte na rekomendacjach panelu ekspertów *European Association for the Study of the Liver* (EASL) i *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) z 2012 r. [1] oraz uwzględniają polskie uwarunkowania, których odzwierciedleniem są załączone komentarze. Rekomendacje nawiązują również do monografii zespołu polskich ekspertów z 2009 r. poświęconej diagnostyce i leczeniu HCC [2].

EPIDEMIOLOGIA

Częstość występowania nowotworów złośliwych wzrasta na całym świecie. Rocznie rozpoznaje się ok. 11 milionów nowych zachorowań, a z ich powodu umiera w tym czasie ok. 7 milionów osób. Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi są raki płuca, piersi i jelita grubego, natomiast najczęstszymi przyczynami zgonów są raki płuca, żołądka i wątroby [3].

Rak wątrobowokomórkowy stanowi 7% wszystkich nowotworów złośliwych. Rocznie na świecie rozpoznaje się ok. 750 tysięcy nowych zachorowań na HCC (większość – ok. 80% – w Azji i Afryce). Nowotwór ten jest przyczyną zgonu ok. 700 tysięcy osób [4].

Częstość występowania HCC zwiększa się wraz z wiekiem i osiąga szczyt ok. 70. roku życia. W Chinach i Afryce średni wiek w chwili zachorowania na HCC jest znacznie niższy (20-40. r.ż.). Z kolei w Japonii największa częstość występowania HCC dotyczy mężczyzn w przedziale wiekowym 70-79 lat [3]. Nowotwór występuje ponad 2-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet [4]. Największą częstość występowania HCC rejestruje się we wschodniej Azji, subsaharyjskiej Afryce i Melanezji (wyspy zachodniej Oceanii) [4]. W krajach zachodniej półkuli częstość występowania HCC jest mniejsza (wyjątek stanowi południowa Europa) [5].

Liczba rozpoznań HCC i zgonów związanych z tym nowotworem wyniosła w 2008 r. w Europie odpowiednio 65 tysięcy i 60 tysięcy. Umieralność mężczyzn wzrasta w ostatnich dekadach w większości krajów europejskich (Austria, Dania, Niemcy, Grecja, Irlandia, Portugalia, Norwegia, Hiszpania, Szwajcaria, Wielka

Brytania), jednak w niektórych odnotowano tendencję spadkową (Finlandia, Francja, Włochy, Holandia, Szwecja) [5]. Główną przyczyną wzrostu częstości występowania HCC jest „efekt kohorty”, mający swoje źródła w epidemii zakażeń wirusem zapalenia wątroby typu C (*hepatitis C virus* – HCV), której szczyt przypadał w Europie na lata 1940-1960. W Japonii obserwowano wzrost zachorowalności na HCC do 1990 r. i był on następstwem epidemii infekcji HCV po II wojnie światowej [3]. W USA liczba zgonów związanych z HCC wzrosła w latach 1990-2004 o ok. 40%, mimo że w analogicznym okresie czasu liczba zgonów spowodowanych innymi nowotworami zmniejszyła się o 18% [6]. Poza epidemią zakażeń HCV na wzrost częstości występowania HCC może też mieć wpływ wirus zapalenia wątroby B (*hepatitis B virus* – HBV), głównie w krajach o dużej imigracji z rejonów endemicznych. W ostatnich latach udało się zanotować spadek zachorowań na HBV w krajach endemicznych dzięki szczepieniom dzieci (badanie tajwańskie) [7]. Dalszego zmniejszenia częstości występowania HCC można oczekiwać w związku ze stosowaniem doustnych leków hamujących aktywność replikacyjną HBV.

CZYNNIKI RYZYKA HCC

Okolo 90% wszystkich przypadków HCC jest związanych ze znanymi czynnikami ryzyka, z których najważniejsze są: marskość wątroby, przewlekłe zakażenia HBV i HCV, regularne spożywanie alkoholu oraz długotrwała ekspozycja na aflatoksyny i preparaty hormonalne (anaboliki, środki antykoncepcyjne).

Badania obserwacyjne wskazują, że u 1/3 chorych z marskością wątroby HCC wystąpi podczas ich życia [8], a u 1-8% pojawi się ten nowotwór w obserwacji jednorocznej (w zakażeniu HBV i HCV – odpowiednio 2% i 3-8% chorych) [9]. Ryzyko rozwoju HCC jest większe u chorych z trombocytopenią i obecnością żylaków przełyku oraz mężczyzn i osób starszych [10]. Ryzyko wystąpienia HCC jest również związane z wielkością ciśnienia wrotnego [11] oraz zaawansowaniem włóknienia wątroby w pomiarach elastograficznych [12, 13].

W Afryce i wschodniej Azji najwięcej zachorowań na HCC związanych jest z infekcją HBV (ok. 60%). W krajach rozwiniętych główną rolę odgrywa HCV, a zakażenie HBV odpowiada za ok. 20% przypadków HCC [4, 14]. Na całym

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. n. med. **Marek Hartleb**

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii SUM SPCSK
ul. Medyków 14
40-752 Katowice
e-mail: mhartleb@sum.edu.pl

świecie ok. 54% przypadków HCC związanych jest z infekcją HBV (ok. 400 milionów osób zakażonych), natomiast 31% przypadków jest spowodowanych infekcją HCV (ok. 170 milionów osób zakażonych). Antygenemia HBe [15], wysoka wiremia [16] oraz genotyp C wirusa [17] są niezależnymi czynnikami ryzyka wystąpienia HCC u chorych zakażonych HBV [18]. W metaanalizie dowiedziono, że wśród osób zakażonych HCV genotyp 1b tego wirusa jest szczególnie związany z ryzykiem wystąpienia HCC [19]. Maksymalnie 15% przypadków HCC można przypisać innym czynnikom etiologicznym, które najczęściej prowadzą również do marskości wątroby. Należą do nich alkoholizm [20], dziedziczne choroby metaboliczne (np. hemochromatoza [21] lub niedobór alfa₁-antytrypsyny [22]) oraz zespół metaboliczny odpowiedzialny za występowanie niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby [23, 24].

Prawie u 45% osób z wrodzoną hemochromatozą pojawia się HCC, głównie w okresie marskości wątroby [21]. Dodatkowo HCC występuje sporadycznie u osób z chorobą Wilsona i tylko w przypadku obecności marskości wątroby [25]. Ekspozycja na produkty spożywcze zanieczyszczone aflatoksyną B₁, której źródłem są grzyby *Aspergillus flavus* i *Aspergillus parasitivirus*, jest ważnym czynnikiem wystąpienia HCC u osób zamieszkujących niektóre regiony Azji i Afryki. Badania epidemiologiczne wskazują na silną korelację HCC ze spożywaniem aflatoksyny oraz obecnością nieprawidłowego białka p53 (szczególnie u zakażonych HBV) [26].

Otyłość, cukrzyca i stłuszczenie wątroby zostały uznane jako czynniki ryzyka HCC [20, 23], jednak nie został wyjaśniony synergizm wymienionych stanów w powstawaniu tego raka. Stłuszczenie wątroby wydaje się być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia nowotworu u osób z wirusowymi zapaleniami wątroby [20]. Dane epidemiologiczne dotyczące zależności między paleniem papierosów a wystąpieniem HCC są sprzeczne [23], chociaż niedawne wyniki wskazują na udział nikotynizmu w patogenezie tego nowotworu [24]. U osób zakażonych wirusem niedoboru odporności (*human immunodeficiency virus* – HIV) istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia HCC w porównaniu z niezakażonymi. Wirus HIV wydaje się być dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia HCC u chorych z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C [27].

Ostatnie badania ujawniły zależności między występowaniem polimorfizmu naskórkowego czynnika wzrostowego (*epidermal growth*

factor – EGF) a ryzykiem wystąpienia HCC [28]. Zwiększone ryzyko HCC może być też związane z polimorfizmami genów regulujących odpowiedź immunologiczną [29]. Zwiększona częstość występowania HCC jest też obserwowana u pacjentów z mutacją p.I148M w genie kodującym adiponutrynę (*PNPLA3*) [30]. Poznanie molekularnych podstaw wczesnych etapów rozwoju HCC wymaga dalszych badań.

PREWENCJA HCC

Pierwotna prewencja HCC polega na zapobieganiu rozwojowi marskości wątroby. W przypadku infekcji HBV może być ona osiągnięta w wyniku realizacji programu szczepień [7]. Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO), szczepienia przeciwko HBV są stosowane u wszystkich noworodków i osób dorosłych należących do grup podwyższonego ryzyka zakażenia, do których należą pracownicy ochrony zdrowia, osoby podróżujące w rejony endemiczne, osoby zażywające narkotyki oraz utrzymujące stosunki seksualne z wieloma partnerami [31]. Okołoporodowa ekspozycja jest częstą drogą zakażenia HBV, dlatego pierwsza dawka szczepionki powinna być podana możliwie najwcześniej po porodzie, co dotyczy również krajów z mniejszym niż 2% populacyjnym ryzykiem występowania antygenemii HBs.

Leczenie chorych zakażonych HBV i HCV powinno odbywać się zgodnie z aktualnymi zaleceniami krajowych i ponadnarodowych towarzystw hepatologicznych [32, 33]. Interferon, lamiwudyna, adefowir, entekawir, telbivudyna i tenofowir są aktualnie dostępnymi lekami w terapii HBV, ale długoterminowe korzyści wtórnej prewencji rozwoju HCC są na razie znane tylko dla interferonu i lamiwudyny. Wyniki badań wykazały zmniejszenie częstości występowania HCC u leczonych interferonem [34], ale nie zostały potwierdzone w badaniu azjatyckim [35]. Podobnie, badanie z randomizacją wskazało na obniżenie zachorowalności na HCC u osób leczonych lamiwudyną [36], ale prewencja HCC nie była pierwszoplanowym punktem oceny końcowej, a nieznaczny efekt obniżenia częstości występowania raka po lamiwudynie zanikał, gdy wzięto pod uwagę potencjalne czynniki zakłócające [36]. Z uwagi na powyższe zastrzeżenia nadal przyjmuje się zasadę, że nadzór onkologiczny nad chorymi należy kontynuować mimo skutecznego leczenia przeciwwirusowego.

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej u osób zakażonych HCV wskazują, że ryzyko HCC zmniejsza się w wyniku uzyskania trwałej odpowiedzi wirusowej (*sustained viral response* – SVR) za pomocą dwulekowego schematu z interferonem i rybawiryną [37]. Jak dotąd brak jest badań, które wskazywałyby na mniejsze ryzyko występowania HCC w wyniku leczenia przeciwwirusowego chorych, u których choroba znajduje się na etapie marskości wątroby [38, 39]. W badaniach HALT-C i EPIC przewlekłe stosowanie pegylowanego (PEG) interferonu u chorych z marskością wątroby nie zmniejszyło liczby rozpoznanych HCC [40–42]. Prewencyjna wartość inhibitorów proteaz starszej (boceprevir, telaprevir) i nowej (np. sofosbuvir, simeprevir) generacji wobec rozwoju HCC nie jest znana.

REKOMENDACJE – profilaktyka HCC

- Szczepienie przeciwko HBV jest zalecane u wszystkich noworodków i osób dorosłych ze zwiększonym ryzykiem zakażenia.
- Instytucje rządowe powinny: a) szerzyć wiedzę o drogach transmisji zakażeń HBV/HCV i informować o metodach ich unikania, b) propagować styl życia zapobiegający otyłości, c) informować o konsekwencjach wątrobowych nadużywania alkoholu oraz d) tworzyć programy przesiewowe mające na celu wykrywanie chorób infekcyjnych i metabolicznych wątroby (np. zakażenie HCV, cukrzyca).
- U osób z przewlekłymi wirusowymi zapaleniami wątroby typu B i C zaleca się stosowanie leczenia przeciwwirusowego zgodnie z wytycznymi, ponieważ postępowanie to zmniejsza ryzyko wystąpienia marskości wątroby oraz HCC.
- U chorych z marskością wątroby nie udokumentowano korzystnego wpływu leczenia przeciwwirusowego na ryzyko wystąpienia HCC.

NADZÓR ONKOLOGICZNY

Blisko 90% przypadków HCC rozwija się w wątrobie marskiej, a sama marskość także wpływa na dalsze losy chorego, niezależnie od progresji choroby nowotworowej [43]. Obecność marskości wątroby istotnie ogranicza możliwości leczenia HCC i zmniejsza jego skuteczność. Poza tym zastosowane leczenie przeciwnowotworowe (niezależnie od rodzaju) może pogorszyć czynność marskiej wątroby, doprowadzając do przed-

wczesnego zgonu. Ryzyko powikłań leczenia rośnie wraz z zaawansowaniem HCC i marskości wątroby, co uzasadnia opracowanie efektywnego programu badań przesiewowych ukierunkowanych na wykrywanie wczesnych postaci HCC. Pożądanym celem programu jest zmniejszenie umieralności chorych z marskością wątroby i HCC. Wdrożenie programu badań przesiewowych doprowadziło na przestrzeni ostatnich lat w krajach wysokorozwiniętych do wzrostu wykrywalności HCC w stadium bardzo wczesnym (pojedyncza zmiana < 2 cm) lub wczesnym (choroba spełniająca kryteria mediolańskie). Takie stadia choroby pozwalają na wdrożenie radykalnego leczenia, którego zastosowanie wzrosło z mniej niż 5% do ponad 30% wszystkich przypadków HCC [44–47]. Przegląd systematyczny literatury (47 badań) wskazuje, że stosowanie nadzoru ultrasonograficznego jest związane z wydłużeniem przeżycia chorych (ilorazszans 1,9), niemniej tylko w niewielu badaniach czas obserwacji chorych był odpowiednio długi, a w ocenie czasu przeżycia często nie uwzględniano stadium raka w chwili jego rozpoznania oraz stanu czynnościowego wątroby [48].

Kogo należy uwzględnić w badaniach przesiewowych?

1. Pacjenci z rozpoznaną marskością wątroby

Każdy chory wraz z rozpoznaniem marskości wątroby, niezależnie od etiologii choroby, powinien zostać objęty nadzorem onkologicznym, ze względu na zwiększone ryzyko zachorowania na HCC. Uwzględniając stosunek kosztu do efektywności nadzoru, badaniami przesiewowymi należy objąć w szczególności chorych należących do grupy A i B w klasyfikacji Childa-Pugha oraz z grupy C, jeśli znajdują się na liście biorców do transplantacji wątroby. U innych chorych należących do grupy C nadzór nie jest uzasadniony z powodu złego rokowania i braku możliwości zastosowania skutecznego leczenia HCC.

2. Chorzy bez marskości wątroby

Na podstawie rosnącej liczby publikacji umacnia się pogląd, że u wybranych pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby bez marskości warto rozważyć wykonywanie badań przesiewowych. Nadzór onkologiczny jest uzasadniony u chorych z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby typu B z wiramią > 10 tys. kopii/ml lub w przypadku obecności HCC u krewnego I stopnia. Nadzór onkologiczny jest także pożądanym u pacjentów z przewlekłym wirusowym

zapaleniem wątroby typu C w okresie zaawansowanego włóknienia wątroby (stopień III w skali METAVIR) [1, 10, 16, 49]. Dyskusyjne jest ryzyko wystąpienia HCC u pacjentów bez antygenemii HBs, lecz z obecnymi przeciwciałami anty-HBc, tzn. u chorych, którzy mogą posiadać kowalencyjnie zamknięte koliste DNA (cccDNA) wirusa wbudowane do DNA hepatocytów. W ostatnich latach wskazuje się również na istnienie zwiększonego ryzyka zachorowania na HCC w stadiach histologicznych poprzedzających marskość wątroby u chorych z niealkoholowym stłuszczeniowym zapaleniem wątroby, wrodzoną hemochromatozą, chorobą Wilsona, niedoborem alfa₁-antytrypsyny, autoimmunologicznym zapaleniem wątroby oraz u mężczyzn z pierwotną marskością żółciową wątroby [1, 21, 22, 25, 50, 51].

3. Chorzy z przewlekłym wirusowym zapaleniem wątroby poddani leczeniu przeciwwirusowemu

W chorobach wątroby wywołanych przez zakażenia HBV i HCV zaleca się kontynuację nadzoru onkologicznego mimo eradykacji HCV lub powstrzymania replikacji HBV. Ryzyko HCC zmniejsza się wówczas w stosunku do stanu przed włączeniem leczenia, ale nie zanika całkowicie. Badania przesiewowe powinny być więc kontynuowane u chorych zakażonych HCV, którzy osiągnęli SVR (w przypadku zaawansowanego włóknienia wątroby). Podobne postępowanie dotyczy chorych w trakcie leczenia przeciwwirusowego HBV, mimo niewykrywalnej lub znikomej wirerii w kolejnych oznaczeniach, jeśli występują u nich jednocześnie czynniki ryzyka HCC (np. obciążenie rodzinne, pochodzenie azjatyckie lub afrykańskie) [52-55].

Jakie są metody diagnostyczne w badaniach przesiewowych?

Metodami wykrywania wczesnych postaci HCC są badania obrazowe. Najpopularniejszą metodą badań przesiewowych jest ultrasonografia (USG), która jest łatwo dostępna, relatywnie tania oraz nieinwazyjna. Czułość diagnostyczna USG w badaniach przesiewowych wynosi 58-94%, z jednoczesną wysoką swoistością przekraczającą 90% [56-59]. Według badań Sato i wsp. ryzyko niezauważenia zmiany o średnicy 3 cm lub większej przez doświadczonego ultrasonografistę wynosi ok. 2% [58]. Należy jednak zauważyć, że poszukiwanie zmiany ogniskowej w przebudowanym guzkowo miększym marskiej wątroby może być zadaniem czasochłonnym, wymagającym doświadczenia i dobrego sprzętu [60].

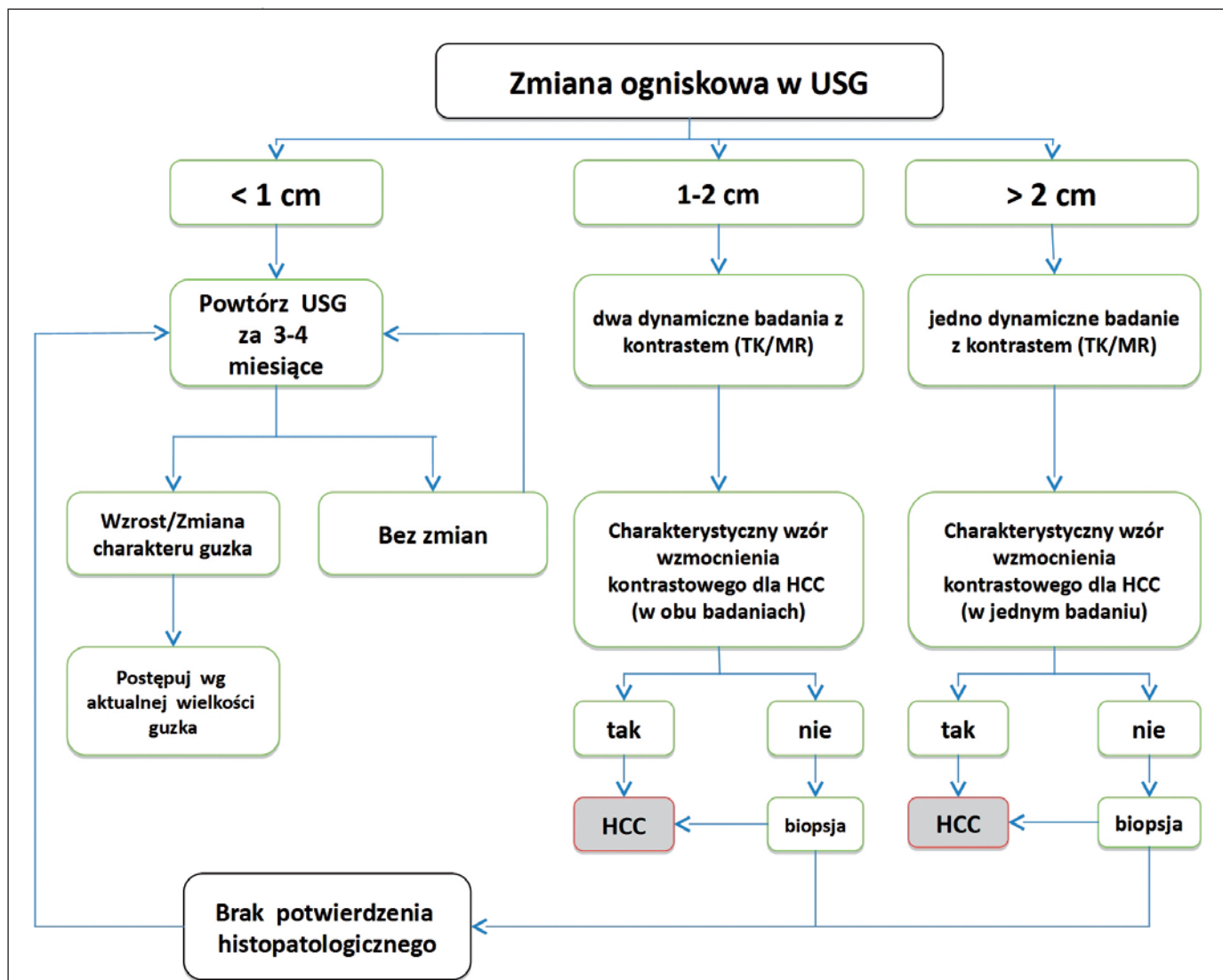
Na przestrzeni lat rozpatrywano możliwości wykorzystania różnych markerów serologicznych do wczesnego wykrywania HCC (np. alfa-fetoproteina, DCP/PIVKA II, alfa-fukozydaza, glipikan 3). Do niedawna uznawano alfa-fetoproteinę (AFP) za zadowalający marker HCC, jednak w świetle nowych badań jej czułość diagnostyczna jest niewystarczająca. Obecnie nie dysponujemy satysfakcjonującym laboratoryjnym testem diagnostycznym, który pozwalałby na wykrywanie mało zaawansowanych postaci HCC. Przy punkcie odcięcia stężenia AFP na poziomie 200 ng/ml (norma < 8 ng/ml w większości laboratoriów) czułość testu obniża się do 20-22% [80]. Ocena AFP jest wartościową metodą rozpoznawania nawrotu HCC po leczeniu resekcyjnym lub ablacyjnym, jeśli stężenie wyjściowe było podwyższone. Podwyższone stężenie AFP jest także niezależnym czynnikiem zwiększonego ryzyka wystąpienia HCC w stosunku do populacji chorych z niskimi wartościami tego markera [1, 61]. Bardzo wysokie stężenie AFP u chorych z nowotworem wątroby ma niekorzystne znaczenie prognostyczne, sugerujące obecność inwazji naczyniowej i przerzutów poza wątrobę.

Jak często wykonywać badania przesiewowe?

Wielokrotnie oceniano efektywność wykonywania przesiewowego USG wątroby w różnych odstępach czasowych. U osób z grup ryzyka optymalne wydaje się wykonywanie USG co 6 miesięcy [62-65], co wynika ze średniego czasu podwojenia masy guza. W przypadku wykonywania badania w odstępach 3-miesięcznych wzrastał koszt programu przesiewowego bez zwiększenia skuteczności diagnostycznej [66]. Z kolei przy próbie wydłużenia odstępów czasu między kolejnymi badaniami do 12 miesięcy zbiorcza wykrywalność wczesnych postaci HCC obniżyła się z ok. 70% do ok. 50% [59]. Dbałość o regularne wykonywanie badań może wymagać tworzenia systemu administracyjnego, który przewiduje przypominanie chorym o zbliżającym się terminie badania profilaktycznego. W przypadku stwierdzenia lub podejrzenia obecności HCC w przesiewowym badaniu USG należy wdrożyć odpowiednie postępowanie uzupełniające zgodnie z załączonym schematem (ryc. 1).

REKOMENDACJE – nadzór onkologiczny

- Osoby z grup ryzyka wystąpienia HCC powinny zostać włączone do programu nadzoru onkologicznego.
- Nadzór onkologiczny polega na wykonywaniu badania USG wątroby w odstępach 6-miesięcznych.



Ryc. 1. Algorytm diagnostyczny po wykryciu zmiany ogniskowej podejranej o HCC (wg wytycznych EASL-EORTC, 2012 r.).

Fig. 1. Diagnostic algorithm to be followed after detection of focal liver lesion suspected of HCC (according EASL-EORTC recommendations, 2012).

- Krótsze odstępy czasowe (co 3-4 miesiące) są zalecane w następujących przypadkach:
 - a) wykrycie guzka mniejszego niż 1 cm,
 - b) wykrycie guzka podejrzanego o HCC po wcześniej przeprowadzonym leczeniu resekcyjnym lub lokalnym,
 - c) obecność na liście oczekujących na transplantację wątroby,
 - d) rosnące stężenie surowicze AFP przy braku zmiany ogniskowej w badaniach obrazowych.

DIAGNOSTYKA HCC U PACJENTÓW ZE STWIERDZONĄ ZMIANĄ OGNISKOWĄ W MARSKIEJ WĄTROBIE

Diagnostyka nieinwazyjna

Podstawowym problemem diagnostyki zmian ogniskowych w wątrobie marskiej jest rozstrzygnięcie, które z nich są złośliwe (HCC, cholan-

giocarcinoma, chłoniak) lub mają potencjał złośliwienia (np. gruczolaki, dysplastyczne guzki regeneracyjne). Czynnikiem utrudniającym charakterystykę zmian ogniskowych jest chorobowo „przebudowany” miąższ wątroby [67, 68].

Tradycyjnie, podstawą diagnostyki pierwotnych guzów wątroby było badanie histopatologiczne. Z uwagi na trudności techniczne biopsji celowanej przeciwwskazania do wykonania tego zabiegu oraz możliwość wystąpienia groźnych powikłań doskonalono zaawansowane metody obrazowania radiologicznego w celu rozpoznawania charakteru zmian ogniskowych w wątrobie bez konieczności wykonywania biopsji. Po raz pierwszy w historii onkologii klinicznej w 2001 r. w Barcelonie panel ekspertów EASL ustalił kryteria rozpoznania nowotworu złośliwego wyłącznie na podstawie badań obrazowych oraz stężenia surowiczego AFP bez konieczności weryfikacji histologicznej. Stało się to możliwe dzięki zastosowaniu dynamicznych metod obrazowania kontrastowego miąższu wątroby, któ-

re ujawniały typowy – prawie patognomoniczny dla HCC – wzorec kontrastowania.

Kryteria diagnostyczne HCC – kilkakrotnie nowelizowane na przestrzeni kolejnych lat – obowiązują na całym świecie i są zalecane przez największe organizacje i towarzystwa naukowe w dziedzinie hepatologii i onkologii klinicznej (EASL, AASLD, APASL, EORTC i inne). Według nich podstawą rozpoznania HCC jest wzmocnienie kontrastowe uwidocznienie w dynamicznych badaniach obrazowych w fazie tętniczej oraz obecność efektu wypłukania kontrastu (tzw. *wash-out*) w opóźnionej fazie żylnego badania. Dodatkowo w fazie opóźnionej może być widoczny efekt „pseudotorebki” guza, wynikający ze wzmocnienia kontrastowego uciśniętego lub nacieczonego fragmentu mięszu wątroby znajdującego się w kontakcie z guzem.

Na podstawie badań ustalono, że u chorych z marskością wątroby, u których stwierdzono w wątrobie zmianę ogniskową o średnicy > 2 cm, do rozpoznania HCC wystarczy potwierdzenie charakterystycznego wzoru wzmocnienia kontrastowego w jednym z wybranych badań obrazowych: spiralna trójfazowa tomografia komputerowa (TK), magnetyczny rezonans (MR) dynamiczny z kontrastem (najlepiej hepatotropowym) i opcją dyfuzji wody – DWI oraz USG wątroby z zastosowaniem kontrastu (*contrast-enhanced ultrasonography* – CEUS). W przypadku zmiany ogniskowej o średnicy 1-2 cm istnieje konieczność potwierdzenia typowego wzmocnienia kontrastowego w 2 z ww. badań obrazowych. W każdej sytuacji nieprzewidzianej opisaną procedurą należy rozważyć wykonanie gruboigłowej biopsji guza. Dla zmian o średnicy < 1 cm zalecono wykonanie kontrolnego badania obrazowego po 3-4 miesiącach (dopuszcza się kontrolę wielkości zmiany metodą USG, jeśli zmiana była wcześniej opisywana w tym badaniu). Na podstawie kolejnych badań retro- oraz prospektywnych wyeliminowano w 2005 r. oznaczanie stężenia AFP ze ścieżki diagnostycznej HCC jako niedostatecznie czułego markera HCC. Aktualnie obowiązujący algorytm diagnostyczny HCC przedstawiono na rycinie 1.

Diagnostyka inwazyjna (histopatologiczna)

Ocena histopatologiczna zmian ogniskowych wątroby w grupach ryzyka HCC jest rekomendowana u wszystkich chorych bez marskości wątroby oraz z marskością bez charakterystycznego

dla HCC wzorca wzmocnienia kontrastowego w dynamicznych badaniach obrazowych [69].

Czułość diagnostyczna biopsji zależy od lokalizacji i wielkości ogniska, doświadczenia patomorfologa oraz umiejętności lekarza wykonującego biopsję. Morfologiczne cechy komórek najczęściej nie pozwalają na odróżnienie wczesnego HCC od guzka regeneracyjnego z dużym stopniem dysplazji. W diagnostyce HCC wartościowsza jest biopsja gruboigłowa (najczęściej z zastosowaniem igły typu „true-cut”). W materiale tkankowym uzyskanym w ten sposób – poza samymi komórkami nowotworu – ocenie poddaje się również architekturę, podścielisko łącznotkankowe i obecność inwazji drobnych naczyń [47]. Uzyskanie reprezentatywnego materiału podczas biopsji pozwala na wykonanie diagnostyki immunohistochemicznej i molekularnej, co ma szczególne znaczenie w przypadku niskozróżnicowanych raków. Markerami tkankowymi HCC są cytokeratyna 19, glipikan 3 i białko HSP70 [69, 70].

Zastosowanie biopsji gruboigłowej wiąże się z ryzykiem krwawienia do wnętrza guza lub jamy otrzewnej, bólem oraz możliwością rozsiewu komórek rakowych wzdłuż kanału po igłę biopsyjnej. Ryzyko tego ostatniego powikłania szacuje się na mniej niż 3%. Zmiany przeczutowe w skórze mogą pojawić się kilkanaście miesięcy od wykonania badania [71].

REKOMENDACJE – postępowanie diagnostyczne po stwierdzeniu w wątrobie zmiany ogniskowej podejrzananej o wczesnego raka wątrobowokomórkowego

- U chorych z marskością wątroby guzki < 1 cm powinny być poddawane ocenie USG w odstępach 3-4 miesięcy w pierwszym roku i co 6 miesięcy w następnych latach.
- W przypadku guzków > 2 cm typowy obraz radiologiczny w pojedynczym, kontrastowym badaniu obrazowym wystarczy do rozpoznania HCC. W razie niepewności diagnostycznej lub braku typowych cech HCC w badaniach obrazowych rozpoznanie powinno opierać się na ocenie histopatologicznej (biopsja).
- U chorych z marskością wątroby z guzkiem wielkości 1-2 cm rozpoznanie HCC musi opierać się na 2 kontrastowych badaniach obrazowych, a wyjątkowo na ocenie histopatologicznej (biopsja) dokonanej przez patomorfologa specjalizującego się w chorobach wątroby.
- Powtórne wykonanie biopsji jest zalecane w przypadku złej jakości materiału lub podejrzenia błędu pobrania (*sampling error*) oraz

w przypadku powiększenia się ogniska lub pojawienia się cechy wzmocnienia kontrastowego w kolejnych badaniach obrazowych wykonanych w ramach nadzoru.

- W przypadku raka wysokozróżnicowanego lub dysplastycznego guzka regeneracyjnego diagnostyka powinna uwzględniać badania immunohistochemiczne ukierunkowane na obecność białek GPC3, HSP70 i syntetazy glutaminianowej oraz ekspresję genów *GPC3*, *LYVE1* i *surwiwiny*. Dodatkowe barwienia mogą uwzględniać także wykrywanie komórek progenitorowych (K19 i EpCAM) i zjawisko neowaskularyzacji (CD34).

Diagnostyka obrazowa HCC

Ocena stopnia zaawansowania HCC jest kluczowa dla wyboru właściwego postępowania terapeutycznego. Należy jednak pamiętać, że mimo zastosowania nowoczesnych metod radiologicznych ryzyko „niedoszacowania” zaawansowania HCC wynosi 25-30% [72, 73]. Wynika to ze skłonności HCC do naciekania naczyń oraz częstego występowania w formie wieloogniskowej, z guzkami satelitarnymi. Przez długi czas drobne ogniska satelitarne nie są wykrywane w badaniach obrazowych i ważne jest stosowanie możliwie najcieńszych warstw „skanów” w badaniach TK i MR. Przed radykalnym leczeniem chirurgicznym HCC, a zwłaszcza przed transplantacją wątroby, zaleca się wykluczenie obecności przerzutów HCC w płucach i kościach, czyli wykonanie wysokiej rozdzielczości TK klatki piersiowej oraz scyntygrafii kości. W przeciwieństwie do większości chorób nowotworowych pozytonowa emisyjna tomografia (PET) nie jest skutecznym narzędziem diagnostycznym u chorych z HCC.

REKOMENDACJE – diagnostyka obrazowa

- Rozpoznanie HCC u zdecydowanej większości chorych opiera się na wynikach badań obrazowych. U chorych z „niediagnostycznym” typem kontrastowania guza w badaniach obrazowych decydujące znaczenie ma ocena histopatologiczna materiału pobranego podczas biopsji celowanej. Pomiar stężenia surowiczego alfa-fetoproteiny (AFP) ma wyłącznie znaczenie pomocnicze w rozpoznaniu HCC.
- Kryteria obrazowe rozpoznania HCC dotyczą trójfazowej TK lub dynamicznego MR. Rozpoznanie powinno być ustalone na podstawie typowych cech HCC, czyli wzmocnienia kontrastowego w fazie tętnicznej badania

oraz opóźnionego wypłukiwania kontrastu (zmiana hipodensyjna w późnej fazie żyłnej). W przypadku zmiany ogniskowej o średnicy > 2 cm wystarczające jest zastosowanie jednej metody obrazowania. Bardziej konserwatywne podejście z użyciem 2 metod obrazowania jest konieczne w przypadku pracowni radiologicznych, które nie posiadają sprzętu spełniającego wysokie wymagania techniczne lub w przypadku wystąpienia pojedynczego kryterium radiologicznego w pierwszym badaniu.

- Rola kontrastowej ultrasonografii i dożylniej angiografii w diagnostyce HCC jest kontrowersyjna.
- PET nie jest metodą zalecaną do rozpoznawania wczesnych postaci HCC, ale może być przydatne w późniejszych stadiach choroby w celu wykluczenia pozawątrobowej lokalizacji raka.

Komentarz

Autorzy zwracają uwagę na znaczny odsetek niezadawalających opisów badań tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, w których mimo dożylnego podania kontrastu brakuje informacji o wzmocnieniu guza we wszystkich fazach badania, włącznie z opóźnioną fazą żylną. Ponadto u wielu radiologów daje się zauważyć postawa asekuracyjna, zmierzająca do unikania definitywnych rozpoznań HCC i proponowania kolejnych badań radiologicznych. Źródłem tych problemów może być nie najwyższej jakości sprzęt, dążność do skracania czasu badań, a także niewystarczająca znajomość kryteriów rozpoznawania HCC w marskiej wątrobie. Część panelistów wyraziła opinię, aby z powyższych względów u chorych z ultrasonograficznie stwierdzoną zmianą ogniskową promować ideę wykonywania 2 badań kontrastowych niezależnie od wielkości zmiany.

OCENA ROKOWNICZA

Klasyfikacje oceniające zaawansowanie nowotworów złośliwych mają charakter nie tylko prognostyczny, ale umożliwiają też ustalenie właściwego rodzaju leczenia oraz są pomocne w planowaniu i prowadzeniu badań klinicznych (zapewnienie porównywalności ocenianych grup chorych pod względem zaawansowania nowotworu). U chorych z HCC stworzenie systemu oceny zaawansowania jest bardziej skomplikowane, gdyż zwykle występują u nich 2 pa-

tologii (choroba nowotworowa i marskość wątroby), wywierające istotny wpływ na przeżycie chorych oraz możliwości terapeutyczne [74, 75]. Trzema grupami czynników determinujących rokowanie oraz możliwości leczenia pacjentów z HCC są: a) charakterystyka guza (liczba i wielkość ognisk wątrobowych, makroskopowe i mikroskopowe naciekanie naczyń, ogniska pozawątrobowe), b) ocena czynności wątroby (najlepiej za pomocą skali Childa-Pugha, uwzględniającej stężenie bilirubiny, albuminy, protrombiny oraz obecność wodobrzusza i encefalopatii wątrobowej), c) ocena stanu ogólnej sprawności chorego przy użyciu skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) [76-79] (tab. 1). W uzgodnieniach ekspertów EASL i EORTC stwierdzono, że markery tkankowe (np. ekspresja K-RAS) i surowicze (np. AFP) są zbyt słabo zbadane lub niedostatecznie czułe, aby uwzględniać je w systemach prognostycznych lub wyborze metody leczenia chorych z HCC. Wydaje się natomiast, iż stężenie surowicze AFP może być wykorzystywane w ocenie ryzyka „wypadnięcia” z listy oczekujących na przeszczepienie wątroby z powodu progresji choroby (zwłaszcza w przypadku wartości > 400 ng/ml) lub jako wskaźnik odpowiedzi na leczenie miejscowe (chemioembolizacja przestętnicza lub ablacja prądem wysokiej częstotliwości). Dodatkowo AFP może być czułym wskaźnikiem nawrotu HCC po zastosowanym leczeniu (w tym po transplantacji), szczególnie w sytuacji, kiedy obserwuje się podwyższone stężenie przed leczeniem [80-85].

W ostatnim czasie potwierdzono wartość 5 różnych systemów oceny rokowniczej HCC.

Tabela 1. Skala sprawności fizycznej wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Table 1. Evaluation of physical performance according to *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)

Stopień sprawności	Kryteria oceny
0	zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności
1	obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy
2	zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, pacjent spędza w łóżku około połowy dnia
3	ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, pacjent spędza w łóżku ponad połowę dnia
4	konieczność opieki osoby drugiej, pacjent spędza w łóżku cały dzień
5	stan przedagonalny

Ocenianymi systemami były: klasyfikacja francuska GRETCH, *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP), *Barcelona Clinic Cancer Liver* (BCLC), *Chinese University Prognostic Index* (CUPI) oraz *Japan Integrated Staging Score* (JISS) [86-90]. Z wymienionych jedynie 2 systemy brały pod uwagę wszystkie z wcześniej wspomnianych czynników determinujących rokowanie, a tylko jeden z nich (system BCLC) przyporządkowywał chorych do odpowiednich metod leczenia, których skuteczność została potwierdzona w dobrze zaprojektowanych badaniach klinicznych. Obecnie system BCLC obowiązuje w większości krajów i jest oficjalnie rekomendowany przez towarzystwa naukowe AASLD, EASL i EORTC [1, 89-91]. W miarę ukazywania się wyników nowych badań klinicznych, system BCLC jest systematycznie rewidowany, a jego najnowszą wersję przedstawiono na rycinie 2.

REKOMENDACJE – ocena rokownicza

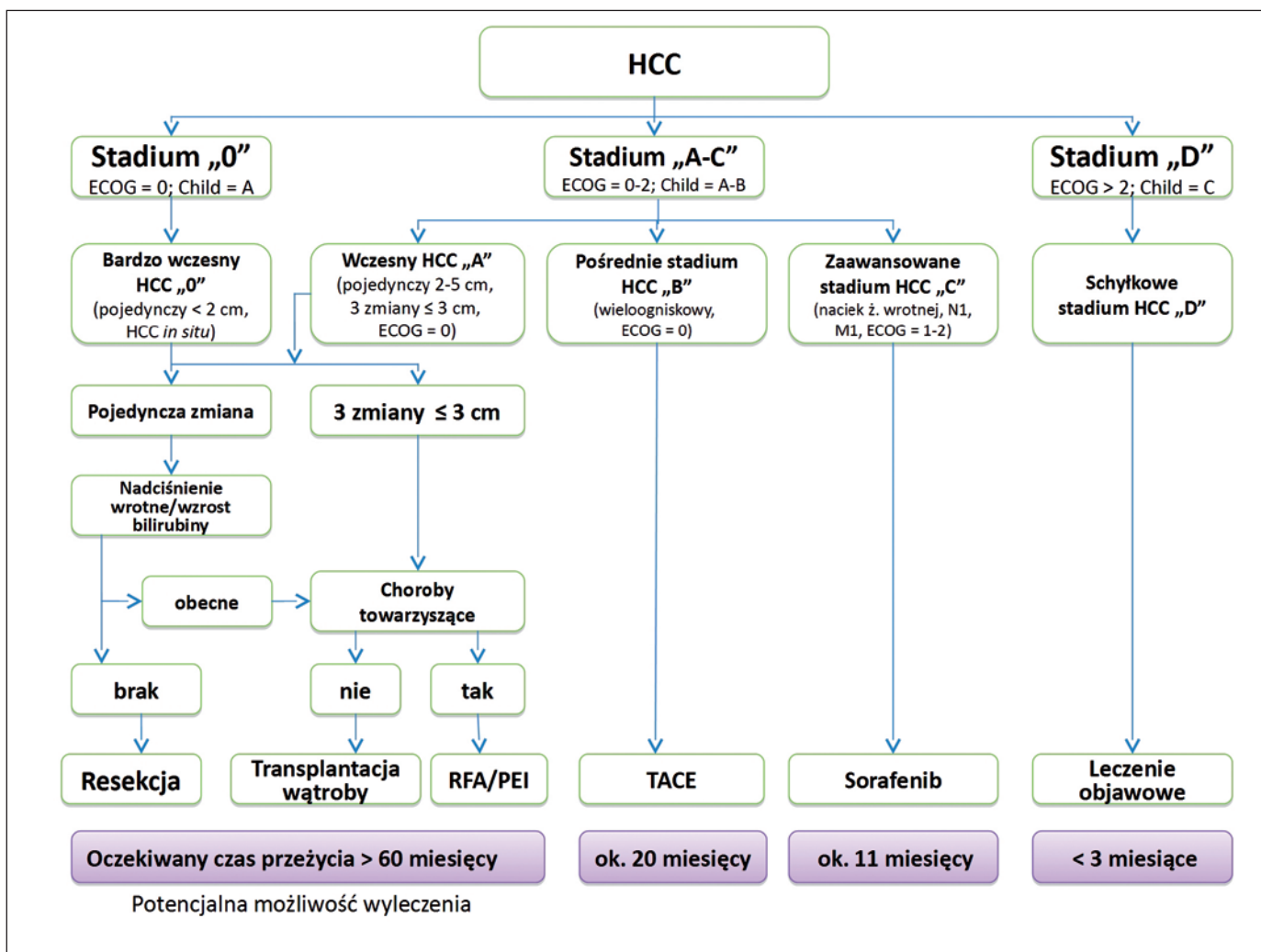
- Najważniejszymi czynnikami prognostycznymi HCC jest zaawansowanie raka, czynność wątroby i stan ogólny pacjenta.
- Do oceny prognostycznej aktualnie rekomenduje się system BCLC, który jednocześnie stanowi podstawę podejmowania decyzji terapeutycznych. Inne skale oceny stosowane oddzielnie lub w połączeniu z BCLC nie są zalecane.
- Klasyfikacja HCC oparta na analizie genowej lub białkowej nie jest jeszcze gotowa do zastosowania w praktyce klinicznej.

Komentarz

Autorzy rekomendacji wyrazili opinię, że system BCLC jest słabo znany w Polsce i należy dołożyć starań, aby go rozpowszechnić także wśród lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej.

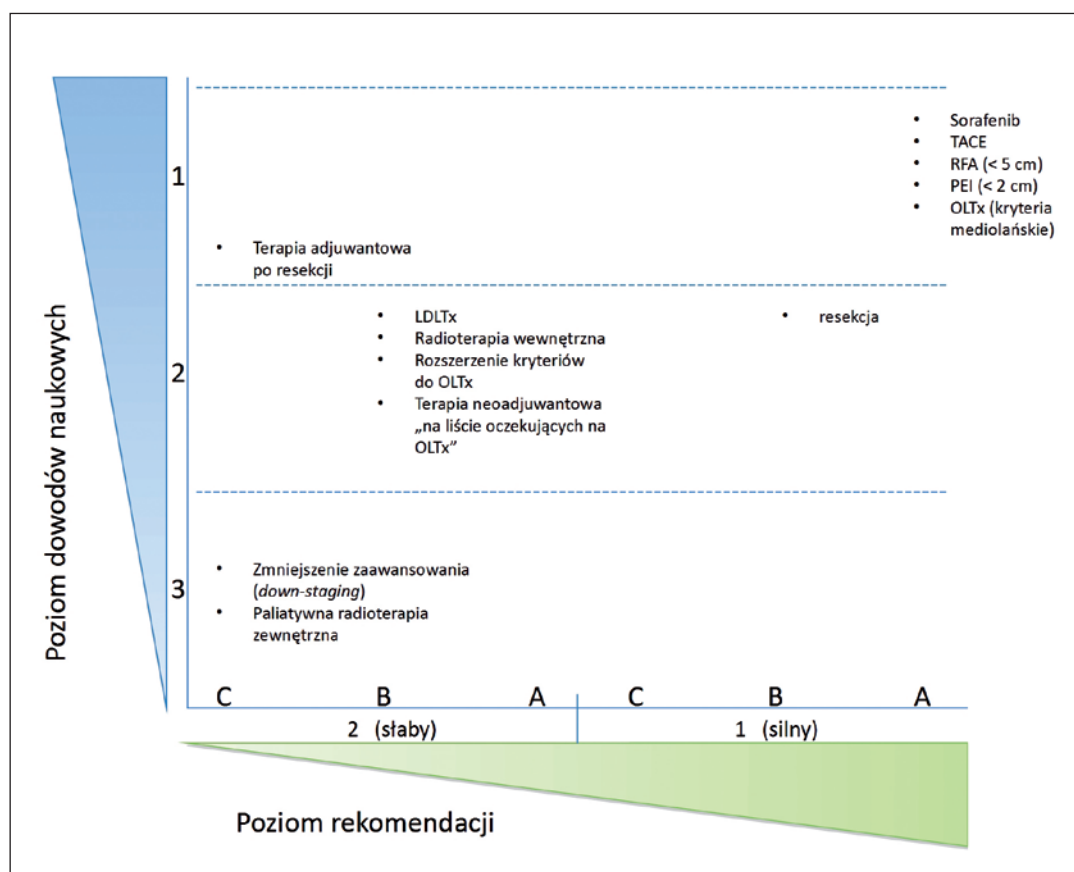
LECZENIE

Od dawna wiadomo, że w onkologii klinicznej wszelkie korzyści wynikające z leczenia powinny być oceniane w badaniach klinicznych i opracowaniach typu metaanaliz. Zdecydowanie mniejsze znaczenie mają wyniki badań bez randomizacji i badań obserwacyjnych. Zastosowania różnych opcji terapeutycznych w HCC wg zaleceń połączonych towarzystw hepatologicznego i onkologicznego EASL-EORTC uwzględniają siłę dowodów naukowych oraz opinie ekspertów (ryc. 3). Przedstawiono krótkie omówienie



Ryc. 2. Stopnie zaawansowania HCC według BCLC wraz ze strategią leczenia (wytyczne EASL-EORTC, 2012 r.).

Fig. 2. Staging of HCC according to BCLC with treatment approach (EASL-EORTC recommendations, 2012).



Ryc. 3. Ocena siły poszczególnych metod stosowanych w leczeniu HCC (system GRADE).

Fig. 3. Power of different therapeutic methods for HCC (assessed by GRADE system).

zasad stosowania poszczególnych metod leczenia chorych z HCC, oparte na klasyfikacji BCLC, uwzględniając odmienności polskich uwarunkowań medycznych oraz ekonomicznych [1]. Prawidłowy proces kwalifikacji i wyboru metody leczenia wymaga zaangażowania interdyscyplinarnej grupy specjalistów złożonej z hepatologów, chirurgów, onkologów, radiologów, patomorfologów oraz przedstawicieli podstawowych dziedzin medycyny (biologia molekularna, genetyka, immunologia itp.). W procesie tym znacząca rola przypada lekarzom rodzinnym oraz personelowi wyspecjalizowanemu w opiece paliatywnej i socjalnej [1].

Resekcja

Resekcja i transplantacja wątroby są najskuteczniejszymi metodami leczenia HCC, a 5-letnie przeżycie chorych poddawanych chirurgicznemu leczeniu o założeniu radykalnym wynosi 60-80% pod warunkiem właściwej kwalifikacji do tego typu leczenia. Leczenie resekcyjne guza w marskiej wątrobie można zaproponować pacjentom znajdującym się w stadium 0 lub A wg klasyfikacji BCLC [92, 93]. Resekcja HCC jest postępowaniem z wyboru u chorych bez marskości wątroby, bowiem u takich chorych duża objętościowo resekcja nie jest związana z istotnym ryzykiem niewydolności wątroby. Według różnych danych leczenie resekcyjne z akceptowalnymi wynikami (5-letnie przeżycie 30-50%) jest możliwe do wykonania u 5-40% chorych z HCC [94, 95]. Według Europejskiego Panelu Ekspertów Chirurgii Wątroby u chorych kwalifikowanych do leczenia resekcyjnego HCC przewidywany okres 5-letniego przeżycia nie może być mniejszy od 60%, śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 2-3%, a przetoczenia masy czerwonych krwinek w trakcie zabiegu nie powinny dotyczyć więcej niż 10% operowanych [44, 96-99]. Duża utrata krwi podczas zabiegu stanowi czynnik silnie determinujący rokowanie [100]. Kluczową kwestią o znaczeniu rokowniczym jest również zachowanie marginesu tkankowego wolnego od raka (ostateczna ocena w badaniu histopatologicznym), który nie powinien być mniejszy od 20 mm [101]. Jeśli wymienione założenia nie mogą zostać spełnione, to należy rozważyć przeszczepienie wątroby od dawcy spokrewnionego lub niespokrewnionego.

Od kandydatów do leczenia resekcyjnego HCC wymaga się bardzo dobrej czynności wątroby (stadium A w klasyfikacji Childa-Pugha) oraz

nieobecności klinicznie istotnego nadciśnienia wrotnego (liczba płytek powyżej 100 000/mm³, nieobecność żylaków przełyku lub dna żołądka i splenomegalii). W sytuacjach wątpliwych należy wykonać pomiar gradientu ciśnień w żyłach wątrobowych (*hepatic venous pressure gradient* – HVP) [75, 102, 103]. Czynniki warunkujące powodzenie leczenia resekcyjnego są również wielkość guza, liczba zmian ogniskowych, obecność ognisk satelitarnych i inwazja naczyń – u każdego chorego należy wykonać przed zabiegiem badanie obrazowe z kontrastem (TK lub MR) [92]. Nie należy kwalifikować do leczenia resekcyjnego na podstawie badania, które zostało wykonane przed więcej niż 3 miesiącami.

Śródoperacyjnie należy wykonać badanie USG w celu ewentualnego wykrycia ognisk satelitarnych HCC nawet o średnicy mniejszej niż 5 mm. Badanie to pomaga również w wyborze techniki resekcji anatomicznej wątroby, a także w ocenie marginesu tkanek wolnych od nacieku nowotworowego [104].

Osobnym zagadnieniem jest uzupełniające leczenie pooperacyjne, którego celem jest zmniejszenie ryzyka nawrotu HCC (nawroty występują u ok. 70% chorych leczonych chirurgicznie). Po resekcji nowotworu możliwe jest powstanie nowych zmian ogniskowych w mięszu wątroby oraz „odrost” guza niedoszczętnie resekowanego lub z przeoczonych ognisk satelitarnych [96-99, 105-107]. Na podstawie wyników jedyne badania kliniczne stwierdzono, że lekiem zmniejszającym ryzyko nawrotu HCC u chorych zakażonych HBV lub HCV jest interferon (IFN), który obniża aktywność procesów związanych z onkogenezą (najprawdopodobniej w wyniku zmniejszenia wirerii). Zastosowanie IFN jest ograniczone do wirusowej etiologii i ma swoje ograniczenia w marskości wątroby [108]. Inne badania nie potwierdziły profilaktycznej skuteczności IFN [109, 110]. Dotychczasowe badania prospektywne nie potwierdziły wartości prewencji farmakologicznej nawrotu (np. sorafenib) lub wykorzystania metod loko-regionalnych (np. TACE) wykonywanych przed resekcją [111-118]. Do czasu uzyskania nowych danych uzupełniające leczenie pooperacyjne lub przedoperacyjne nie jest rekomendowane [1].

REKOMENDACJE – leczenie resekcyjne

- Resekcja guza jest leczeniem z wyboru u pacjentów z pojedynczym HCC, dobrą funkcją wątroby i brakiem istotnego nadciśnienia wrotnego, czyli z prawidłowym stężeniem bilirubiny i liczbą trombocytów po-

wyżej 100 000 tys./mm³ i/albo HVPg ≤ 10 mmHg.

- Zaleca się wykonywanie resekcji anatomicznych.
- Okołooperacyjna umieralność u chorych z marskością wątroby poddanych resekcji guza nie powinna przekraczać 2-3%.
- Opracowanie dodatkowych wytycznych dotyczących resekcji mnogich guzów, mieszczących się w kryteriach mediolańskich (≤ 3 guzy, ≤ 3 cm) albo guza u pacjentów ze średniego stopnia nadciśnieniem wrotnym, którzy nie mogą zostać poddani transplantacji, powinno być oparte na prospektywnych badaniach porównujących wyniki leczenia resekcyjnego z leczeniem miejscowej destrukcji guza.
- Nawrót HCC jest częstym zjawiskiem po leczeniu resekcyjnym. W takim przypadku chory jest ponownie klasyfikowany według BCLC, a dalsze postępowanie powinno opierać się na tej skali.
- Aktualnie nie ma uzasadnienia do stosowania uzupełniającego leczenia wstępnego i pooperacyjnego u chorych poddanych resekcji (metody te nie poprawiają wyników leczenia resekcyjnego).

Przeszczepienie wątroby

Transplantacja wątroby (OLTx) jest uznaną metodą leczenia HCC, stosowaną u chorych spełniających tzw. kryteria mediolańskie – pojedynczy guz o średnicy do 5 cm lub do 3 niezależnych zmian, z których żadna nie przekracza średnicy 3 cm, przy współistnieniu niewydolności wątroby z nadciśnieniem wrotnym [119]. Transplantacja jest zabiegiem leczącym nie tylko HCC, lecz także marskość wątroby i pozwala uzyskać 5-letnie przeżycie u 70% chorych z odsetkiem nawrotów HCC nieprzekraczającym 15% [119-123]. Także doświadczenia polskie w leczeniu HCC są zachęcające [124]. W opinii największego ośrodka przeszczepowego w Polsce, jakim jest Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, potwierdza się skuteczność leczenia zabiegiem przeszczepienia wątroby chorych z HCC [124], jak również przydatność różnych parametrów oceny wielkości i zaawansowania guza, w tym poziomu AFP przed zabiegiem, na odległe wyniki procedury [125-127]. Rozszerzanie „kryteriów mediolańskich” może być uzasadnione u pojedynczych chorych [126], ale nie jest zalecane ze względu na niepewne rokowanie [93]. Niemniej w niektórych ośrodkach

transplantologicznych stosuje się przeszczepienia z zastosowaniem innych systemów oceny zaawansowania HCC (np. kryteria San Francisco lub tzw. kryteria „do siedmiu”). Wydłużanie się czasu oczekiwania na OLTx wśród osób zakwalifikowanych do tego typu leczenia sprawia, że część chorych nie może być poddana zabiegowi z powodu przekroczenia „kryteriów mediolańskich” w wyniku progresji choroby. Aby zmniejszyć skalę tego zjawiska podejmuje się wymienione poniżej działania.

1. Nadanie wyższego priorytetu lub skreślenie/zawieszenie na liście oczekujących na OLTx

Obecnie w wielu krajach w celu selekcji pacjentów najpilniej wymagających OLTx stosuje się alokację narządów wg punktacji MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), uwzględniającą wskaźnik INR, stężenie bilirubiny i kreatyniny (ew. leczenie nerkozastępcze) [128]. U chorych z HCC, u których funkcja wątroby i nerek jest zachowana, skala MELD nie jest w stanie przewidzieć progresji HCC, a co za tym idzie ryzyka dyskwalifikacji od OLTx. W większości ośrodków transplantologicznych przyjęto zatem zasadę nadania wyższego priorytetu biorcy w oparciu o występowanie czynników dużego ryzyka szybkiej progresji HCC, którymi są: wieloogniskowy rak, niepowodzenie leczenia neoadiuwantowego (np. RFA lub TACE), stężenie AFP > 200 ng/ml w chwili kwalifikacji do OLTx lub stały wzrost stężenia AFP o ponad 15 ng/ml/miesiąc u chorego oczekującego na OLTx [84].

Osobny problem stanowi skreślenie z listy biorców chorych uprzednio zakwalifikowanych do OLTx, u których doszło do progresji choroby. W większości ośrodków przeszczepowych tacy chorzy są czasowo zawieszeni (a nie trwale usuwani) i w tym czasie poddani próbie leczenia zmniejszającego zaawansowanie choroby. W przypadku dobrego efektu leczenia, które utrzymuje się minimum przez 3 miesiące (do czasu kolejnego badania obrazowego) chorzy mogą ponownie być umieszczeni na liście oczekujących na OLTx [1]. W przypadku obecności w kontrolnych badaniach obrazowych odległych przerzutów lub naciekania dużych naczyń chorych należy trwale usunąć z listy biorców wątroby [1].

2. Leczenie neoadiuwantowe w trakcie oczekiwania na OLTx

Obecnie nie ma wyników badań klinicznych z losowym doбором chorych, oceniających wpływ leczenia uzupełniającego na liczbę osób skreślonych z listy oczekujących na OLTx wsku-

tek istotnej progresji HCC lub poprawę rokowania po przeszczepieniu wątroby u chorych spełniających kryteria mediolańskie. Pojedyncze prospektywne badania przeprowadzone na niewielkich grupach chorych wskazują, że 5-letnie przeżycie u osób z wyjściowo znacznym zaawansowaniem miejscowym HCC, poddanych RFA lub TACE w celu redukcji rozległości procesu chorobowego do poziomu kryteriów mediolańskich, nie różniło się w sposób istotny od przeżycia chorych przeszczepianych wyjściowo w obrębie definicji tych kryteriów [129, 130]. Nie zdefiniowano dotychczas maksymalnego zaawansowania miejscowego HCC, przy którym należałoby odstąpić od prób redukcji wielkości guza z intencją wykonania transplantacji wątroby [131, 132].

Na podstawie kilku kohortowych badań obserwacyjnych oraz badań serii pacjentów wydaje się uzasadnione rekomendowanie metod miejscowego niszczenia guza lub pozbawienia go tlenku (w pierwszej kolejności RFA, w drugim rzędzie TACE) u chorych, u których szacunkowy okres oczekiwania na OLTx jest dłuższy niż 6 miesięcy. W innych przypadkach takie postępowanie nie ma uzasadnienia, uwzględniając również stosunek kosztu do efektu terapii [106, 133-141]. Zastosowanie sorafenibu jako terapii neoadiuwantowej w świetle pojedynczych doniesień również nie ma uzasadnienia [142, 143]. Leczenie neoadiuwantowe wymaga dalszych badań prospektywnych z randomizacją.

3. Rozszerzanie kryteriów kwalifikacyjnych do OLTx

W niektórych ośrodkach podejmuje się próby rozszerzania kryteriów kwalifikacji do OLTx u chorych z HCC. Najpopularniejszymi są tzw. kryteria San Francisco (UCSF), dopuszczające wykonanie OLTx u osób z pojedynczą zmianą o średnicy do 6,5 cm lub z 3 ogniskami o średnicy największego do 4,5 cm. Łączna średnica wszystkich zmian nie może przekroczyć jednak 8 cm. Badania wskazują, że w przypadku sumarycznej średnicy wszystkich zmian powyżej 10 cm ryzyko zgonu z powodu HCC (również po OLTx) wzrasta 4-krotnie [144]. Kryteria „do siedmiu” („up-to-seven”) dopuszczają wykonanie OLTx, jeśli wartość sumy średnicy największej zmiany oraz liczby wszystkich opisywanych radiologicznie zmian w wątrobie nie przekracza 7 [141, 145-147]. Oprócz wielkości i liczby ognisk istotna rokowniczo jest obecność inwazji małych naczyń (cecha stwierdzana w badaniu histopatologicznym), która zmniejsza szanse na 5-letnie przeżycie średnio z 70 do 40% [146]. Część autorów przy rozszerzaniu

kryteriów kwalifikacyjnych do OLTx uznawała, że najbardziej istotne są objętość guza oraz stężenie AFP, a wśród badań molekularnych nierównomierne rozłożenie alleli genów jako wyraz niestabilności chromosomów [83, 84, 148]. Na dzień dzisiejszy nie rekomenduje się rozszerzania kryteriów mediolańskich, a ewentualne wyjątki od tej reguły dotyczą wyłącznie najbardziej doświadczonych ośrodków, jako element prospektywnych badań porównawczych [1].

4. Program transplantacji wątroby od dawców żywych

W ostatnich latach coraz większym zainteresowaniem cieszą się programy transplantacji wątroby od dawców żywych, najczęściej z wykorzystaniem lewego płata wątroby (*Living Donor Liver Transplantation* – LDLT). W niektórych krajach, np. z przyczyn religijnych, jest to jedyna metoda przeszczepiania wątroby. Od ponad 10 lat upatruje się w tym sposobie leczenia ratunku dla pacjentów z HCC, być może nawet poza obowiązującymi kryteriami mediolańskimi, jednak z uwagi na potencjalne powikłania, a nawet zagrożenie życia u zdrowego dawcy, w wielu krajach LDLT pozostaje z przyczyn etycznych kontrowersyjną metodą leczenia [149-152]. W Polsce, jak dotychczas, wykonuje się rutynowo LDLTx wyłącznie u dzieci, pobierając część wątroby, zwykle 2. i 3. segment od jednego z rodziców.

REKOMENDACJE – transplantacja wątroby (OLTx)

- OLTx jest uważana za najlepszą metodę leczenia u chorych z pojedynczym guzem o średnicy mniejszej niż 5 cm lub ≤ 3 ogniskami o średnicy największego ≤ 3 cm (kryteria mediolańskie), którzy nie mogą zostać poddani leczeniu resekcyjnemu. Śmiertelność okołoperacyjna i jednoroczna są oceniane odpowiednio na 3% i $\leq 10\%$.
- Zastosowanie kryteriów „up-to-seven” z biopsją guza (bez inwazji małych naczyń) powinno przed ewentualną rekomendacją zostać poddane prospektywnej ocenie.
- Metody ablacyjne stosowane przez OLTx powinny być brane pod uwagę, jeśli przewidywany czas oczekiwania na transplantację przekracza 6 miesięcy.
- Terapie mające na celu zmniejszenie wielkości guza u chorych niespełniających kryteriów mediolańskich nie są obecnie zalecane i muszą być poddane prospektywnym badaniom zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami wg RECIST (mRECIST).

- OLTx od żywego dawcy może stanowić alternatywę u chorych z przewidywanym czasem oczekiwania na przeszczepienie dłuższym niż 6-7 miesięcy. W tym wypadku możliwe jest zastosowanie poszerzonych kryteriów kwalifikacyjnych.

Miejscowe leczenie destrukcyjne (ablacyjne)

Miejscowa ablacja jest leczeniem pierwszego wyboru u chorych z wczesną postacią HCC, którzy nie mogą być poddani postępowaniu radykalnemu. Przez ostatnie 25 lat opracowano i zbadano wiele metod miejscowego niszczenia nowotworu przy użyciu czynników chemicznych lub termicznych [153].

Wstrzyknięcie etanolu powoduje koagulacyjną martwicę komórek nowotworu w wyniku ich odwodnienia, denaturacji białek i chemicznej okluzji naczyń guza. Metody termoablacji wykorzystują podwyższoną temperaturę (podgrzewanie tkanki do 60-100°C), głównie z zastosowaniem fal o częstotliwości radiowej (*radiofrequency ablation* – RFA), a rzadziej mikrofal oraz lasera. Krioablacja polega na zamrażaniu tkanki guza do 20-60°C poniżej zera. Większość procedur jest przeprowadzanych z dostępu przezskórnego, chociaż w niektórych przypadkach zalecany jest dostęp laparoskopowy.

Przezskórne wstrzyknięcie do guza alkoholu (*percutaneous ethanol injection* – PEI) jest dobrze znaną techniką leczenia HCC, która pozwala na osiągnięcie martwicy guza w 90% i 50% przypadków, jeśli jego średnica jest mniejsza odpowiednio od 2 cm lub wynosi 3-5 cm [153-155]. Dyfuzja alkoholu w obrębie guza może być upośledzona przez przegrody łącznotkankowe, co zmniejsza skuteczność tej techniki w guzach większych niż 2 cm. Metoda PEI pozwala na osiągnięcie 5-letniego przeżycia u 47-53% chorych z wczesnym stadium HCC i marskością wątroby w stopniu A wg klasyfikacji Childa-Pugha [156, 157]. Głównym ograniczeniem skuteczności PEI jest wysoki odsetek nawrotów HCC, który sięga 43% w przypadku zmian większych niż 3 cm [158]. Inną metodą ablacji chemicznej jest wstrzykiwanie kwasu octowego (*percutaneous acetic acid injection* – PAI). Metoda ta nie wykazuje jednak przewagi nad PEI [159].

RFA jest powszechnie akceptowaną metodą miejscowego leczenia HCC. Energia generowana podczas RFA powoduje koagulacyjną martwicę guza z powstaniem wokół niego „pierścienia

bezpieczeństwa”, co może dodatkowo eliminować małe, niewidoczne w badaniach obrazowych guzki satelitarne. Zgodnie z wcześniejszymi badaniami, RFA wymaga mniejszej liczby zabiegów, by uzyskać porównywalny do PEI efekt leczenia. W 5 badaniach klinicznych z losowym doбором chorych porównywano efekty RFA i PEI w leczeniu wczesnych postaci HCC. Badania wykazały mniejszą częstość występowania miejscowej wznowy HCC po zastosowaniu RFA w 2-letniej obserwacji (2-18% wobec 11-45%) [160, 161]. Wpływ RFA na czas przeżycia chorych z HCC jest sprawą sporną. Dłuższy czas przeżycia osób poddanych leczeniu RFA (w porównaniu z PEI) wykazano w badaniu japońskim obejmującym 232 chorych z HCC [162], natomiast w 2 badaniach europejskich nie potwierdzono tej obserwacji [160, 163]. Dwa inne badania, przeprowadzone przez tę samą grupę japońską, wskazywały na dłuższe przeżycie chorych leczonych RFA w porównaniu z PEI lub PAI tylko w przypadku guzów większych od 2 cm [161, 164]. U chorych z wczesnym HCC leczonych przezskórnie RFA odległe rokowanie w znacznym stopniu zależy od typu kolejnej interwencji podejmowanej po wystąpieniu nawrotu nowotworu. Trzy niezależne meta-analizy oparte na opublikowanych RCT potwierdziły, że stosowanie RFA oferuje dłuższe przeżycie w porównaniu z PEI u chorych z guzami większymi niż 2 cm, jednak metoda RFA jest obciążona większą częstością powikłań (4% wobec 2,7%) [165-168].

U osób leczonych za pomocą RFA 5-letnie przeżycie kształtowało się na poziomie 40-70% [169, 170], lecz może być lepsze w wyselekcjonowanych grupach chorych [81]. Najlepsze wyniki dotyczyły chorych sklasyfikowanych w stopniu A według Childa-Pugha z pojedynczymi guzkami (najczęściej o średnicy poniżej 2 cm) [155, 171]. Niezależnymi czynnikami mającymi wpływ na czas przeżycia były: początkowa odpowiedź na leczenie, zaawansowanie marskości wątroby według oceny klasyfikacyjnej Childa-Pugha, liczba i wielkość ognisk oraz wyjściowe stężenie AFP. Chorzy należący do klasy A według klasyfikacji Childa-Pugha z małymi zmianami są idealnymi kandydatami do leczenia RFA. Około 10-15% guzów z powodu trudnych dla RFA lokalizacji może być leczonych metodą PEI [172]. W przypadku chorych z większymi guzami (3-5 cm), mnogimi ogniskami (3 guzy; < 3 cm) oraz upośledzoną funkcją wątroby (Child-Pugh B) opcją terapeutyczną może być łączenie obu technik ablacyjnych. Mimo dobrych wyników terapii ablacyjne nie mogą równać się z rezultatami leczenia

chirurgicznego w tej grupie chorych, nawet jeśli są stosowane jako leczenie pierwszego wyboru [173]. Otwarte pozostaje pytanie, czy resekcja chirurgiczna ma przewagę nad RFA w leczeniu pierwszego wyboru u chorych z guzami niewykraczającymi poza kryteria mediolańskie. Temu tematowi poświęcono 2 badania RCT [174, 175]. Połączone wyniki wskazują, że całkowite przeżycie i czas wolny od nawrotu choroby nie różnią się znacząco po 1 i 3 latach w grupach chorych leczonych chirurgicznie lub RFA, jednak po 5 latach zaznaczyła się przewaga leczenia resekcyjnego. Należy jednak zaznaczyć, że 5-letnią obserwację przedstawiono tylko w jednym z tych badań [176]. Z kolei liczba powikłań i czas hospitalizacji były mniejsze u chorych leczonych RFA.

Badania bez grupy kontrolnej wskazywały na zadowalające przeżycie po RFA u chorych w stadium 0 według BCLC [171]. U osób poddawanych resekcji usunięcie całego guza jest na ogół możliwe (kategoria R0). W przypadku guzów poddawanych ablacji o średnicy powyżej 3 cm pełną martwicę udaje się uzyskać w mniej niż 50% przypadków, co jest najprawdopodobniej spowodowane utratą ciepła w obrębie dobrze unaczynionego guza [177]. Poza tym guzy znajdujące się w pobliżu pęcherzyka żółciowego lub przylegające do torebki wątroby nie zostają zwykle w pełni zniszczone [178]. Ponadto ablacja guzów tak położonych jest związana z większym odsetkiem powikłań [170, 179, 180]. Nie ma jak dotąd badań, które wskazywałyby na możliwość zastąpienia leczenia chirurgicznego guza w stadium BCLC-A przez RFA.

Terapie w trakcie badań klinicznych

Ablacja mikrofalowa, ablacja laserowa i krioablacja są alternatywnymi dla RFA lub PEI metodami leczenia guzów HCC. W odróżnieniu od RFA efekty ablacji mikrofalowej w małym stopniu zależą od obecności naczyń znajdujących się w bezpośrednim sąsiedztwie guza [174]. W jedynym jak dotąd opublikowanym RCT badania dotyczyły małych HCC [181]. Wyniki leczenia RFA i ablacją mikrofalową były porównywalne, lecz zniszczenie guza za pomocą RFA wymagało mniejszej liczby sesji. W retrospektywnej analizie 432 chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego z wczesnym HCC poddanych ablacji laserowej 5 lat przeżyło 34% chorych (41% w stopniu A wg skali Childa-Pugha) [182]. Zastosowanie krioablacji wiąże się z ryzykiem wystąpienia tzw. krioszoku, który może po-

wodować niewydolność wielonarządową z zespołem rozsianego wewnątrznaczyniowego wykrzepiania krwi. Z tego powodu krioablacja odgrywa ograniczoną rolę w leczeniu HCC i nie opublikowano dotychczas żadnego badania na ten temat z losowym doбором chorych [183]. Nieodwracalna elektroporacja jest obecnie metodą poddawaną badaniom klinicznym, po pozytywnej ocenie przedklinicznej [184]. Skupiona wiązka fal ultradźwiękowych o dużym natężeniu (*high-intensity focused ultrasound* – HIFU) jest kolejną, nową techniką, której zastosowanie jak dotąd zostało opisane w grupach chorych z małym HCC [185].

REKOMENDACJE – lokalna ablacja

- Lokalna ablacja przy użyciu fal radiowych lub przezskórnej iniekcji etanolu jest standardową terapią u pacjentów z HCC w stadium BCLC-0 lub BCLC-A, którzy nie mogą być poddani leczeniu chirurgicznemu.
- Ablacja falami radiowymi jest zalecana w przypadku HCC o średnicy mniejszej niż 5 cm. Przeszkórna iniekcja etanolu jest opcją terapeutyczną dla chorych, u których ablacja falami radiowymi jest niedostępna lub niemożliwa do wykonania ze względów technicznych (ok. 10-15% przypadków).
- W przypadku guzów mniejszych niż 2 cm (BCLC-0) obie techniki zapewniają zniszczenie guza w ponad 90% przypadków, z dobrymi wynikami odległymi. Nie wiadomo, czy te techniki mogą być rekomendowane jako alternatywne metody terapeutyczne dla leczenia resekcyjnego.
- Inne lokalne terapie ablacyjne (np. mikrofalowa, krioablacja) są na różnych etapach badań.

Komentarz

Autorzy rekomendacji wyrazili opinię, że konsultanci wojewódzcy w dziedzinie gastroenterologii, onkologii, chirurgii naczyniowej i transplantologii powinni rozpoznać lokalny potencjał zintegrowanego leczenia HCC i koordynować działania w tym zakresie. Lekarze zainteresowani wykonywaniem terapii ablacyjnych powinni zostać przeszkoleni w ośrodkach referencyjnych.

Chemioembolizacja

Chemioembolizacja (*transarterial chemoembolization* – TACE) jest najczęściej stosowaną metodą leczenia nieresekcyjnych HCC [120, 173, 186] i jest zalecana w pośrednim stadium zaawansowania choroby według BCLC [80, 90,

91]. W guzie nowotworowym występuje duża aktywność neoangiogenezy, co wiąże się z silnym uzależnieniem raka od unaczynienia tętniczego. Istotą TACE jest dotętnicza infuzja cytotoksycznego leku połączona z embolizacją naczynia odżywiającego guza. TACE należy odróżnić od chemiolipiodolizacji, czyli wstrzyknięcia do tętnicy wątrobowej emulsji chemioterapeutycznego rozpuszczonego z lipiodolem oraz od przezcewnikowej embolizacji (*transarterial embolization* – TAE) bez zastosowania chemioterapeutycznego, a także od przetętnicznej chemioterapii bez embolizacji naczyniowej.

Konwencjonalna chemioembolizacja (TACE)

W metodzie TACE wykorzystuje się zawieszony w lipiodolu cytostatyk, który jest selektywnie wychwytywany w guzie. Najczęściej stosowanymi cytostatykami są doksorubicyna i cisplatyna. TACE pozwala na regresję guza u 15-55% chorych. Poza tym TACE spowalnia progresję HCC oraz zmniejsza skłonność raka do naciekania naczyń. Wpływ TAE i TACE na czas przeżycia chorych z HCC był tematem kilku randomizowanych badań klinicznych [91, 187-193]. Przedłużenie czasu przeżycia stwierdzono w 2 badaniach [190, 191], a w jednym odpowiedź na leczenie była niezależnym czynnikiem wydłużającym czas przeżycia [190]. Metaanaliza 7 badań z randomizacją, w których łącznie wzięło udział 516 chorych, wykazała dłuższe przeżycie w grupie leczonej TAE/TACE w porównaniu z grupą kontrolną [80]. Bardziej szczegółowa analiza ujawniła lepsze wyniki leczenia TACE z użyciem cisplatyny/doksorubicyny (4 badania) w porównaniu z TAE (3 badania) [80]. Przeżycie chorych ze średnio zaawansowanym HCC bez leczenia ocenia się na 16 miesięcy, natomiast TACE zwiększa czas przeżycia do 20 miesięcy. TACE zostało uznane za standardową metodę postępowania u chorych, którzy mieszczą się w kryteriach średniozaawansowanego guza w klasyfikacji BCLC (wieloogniskowy HCC bez istotnych objawów klinicznych, naciekania dużych naczyń i przerzutów pozawątrobowych). Poza tym najlepszymi kandydatami do TACE są osoby z zachowaną funkcją wątroby (klasa A albo B7 bez wodobrzusza) [190, 194].

Korzyści związane z TACE mogą być niwelowane przez wystąpienie objawów niewydolności wątroby spowodowanych tym leczeniem. Przy odpowiedniej selekcji pacjentów zgony spowodowane TACE nie powinny przekraczać 2%.

Inwazja naczyń w badaniach radiologicznych i przerzuty pozawątrobowe są głównymi przeciwwskazaniami do stosowania TACE. Również chorzy ze zdekompensowaną marskością wątroby powinni być wykluczeni z tego typu leczenia, gdyż niedokrwienie wątroby indukowane przez TACE może doprowadzić do istotnego pogorszenia czynności wątroby [187]. Nie ma jasnych wytycznych, który chemioterapeutyk jest związany z najlepszymi wynikami i jaka jest najlepsza strategia kolejnego leczenia. Aktualnie zaleca się wykonanie co najmniej 3-4 sesji TACE w roku z użyciem doksorubicyny lub cisplatyny. Częstsze stosowanie TACE (np. co 2 miesiące) wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia niewydolności wątroby [187]. Najbezpieczniejsza jest superselektywna TACE, ze względu na wyłączenie ukrwienia tętniczego w małym obszarze wątrobowym.

Chemioembolizacja z użyciem cząsteczek uwalniających cytostatyk

Embolizujące mikrosfery połączone *in vitro* z chemioterapeutykiem (np. irynotekan) i uwalniające go przez ok. 7 dni *in vivo* są podawane do tętnicy wątrobowej (*drug-eluting beads* – TACE-DEB). Ta strategia pozwala na zwiększenie lokalnej koncentracji leku z minimalną jego toksycznością poza guzem [195]. Badanie II fazy z randomizacją – porównujące konwencjonalną TACE i TACE-DEB – wskazywało na mniejszą częstość powikłań (w tym hepatotoksyczność) podczas terapii TACE-DEB oraz trend w kierunku lepszych efektów leczenia przeciwnowotworowego [196].

Radioembolizacja i napromienianie z zewnątrz

Radioembolizacja polega na infuzji do tętnicy wątrobowej radioaktywnych cząsteczek (*transarterial radioembolization* – TARE lub *selective internal radiation therapy* – SIRT), takich jak lipiodol znakowany jodem-131 (¹³¹I) lub mikrosfer znakowanych itrem-90 (⁹⁰Y), jest zatem metodą wysoce selektywnej brachyterapii [197-199]. Mikrosfery ulegają zablokowaniu w małych naczyniach tętniczych zaopatrujących guza, gdzie emitują wysoce energetyczne, a zarazem słabo penetrujące promieniowanie beta. Stosowanie takiej terapii może odbywać się w ośrodkach medycyny nuklearnej z odpowiednim zapleczem technicznym. Przed zastosowaniem radioembolizacji

należy wykluczyć obecność wewnątrzplucnych przetok naczyniowych. Ze względu na minimalny efekt zatorowy leczenie może być wykonywane u pacjentów z zakrzepem żyły wrotnej, czym różni się od TACE [198]. TARE jest leczeniem o charakterze paliatywnym. Częściową odpowiedź na leczenie obserwuje się u 35-50% chorych. Dotychczasowe badania wskazują na średni czas przeżycia na poziomie 17 miesięcy u chorych ze średniozaawansowanym HCC [199] i 12 miesięcy z zaawansowanym rakiem naciekającym żyłę wrotną [197, 198, 200]. U ok. 20% chorych występują niepożądane działania, które odpowiadają za zgony w ok. 3% przypadków [199]. Jak dotąd nie ma badań z losowym doбором chorych porównujących radioembolizację przy użyciu mikrosfer znakowanych ^{90}Y z TACE bądź sorafenibem.

Użycie teleradioterapii (napromienianie z zewnątrz) jest ograniczone ze względu na złą tolerancję promieniowania jonizującego przez osoby z marskością wątroby [201, 202]. Nie ma aktualnie danych wskazujących na możliwość szerszego stosowania tego typu leczenia u chorych z HCC.

Inne terapie zatorowe

W innych metodach leczenia zatorowego używa się gąbki żelatynowej (Gelfoam), alkoholu poliwinylowego, mikrosfer ze zmodyfikowanej skrobi, metalowych cewek autologicznych lub skrępow krwi. Zabieg wymaga wprowadzenia cewnika do gałęzi płatowej, a następnie segmentowej tętnicy wątrobowej w celu wywołania możliwie selektywnego obszaru niedokrwienia.

REKOMENDACJE – chemioembolizacja i inne metody leczenia przecewnikowego

- Chemioembolizacja (TACE) jest zalecana u chorych z HCC w stadium BCLC-B, czyli z bezobjawowymi zmianami wieloogniskowymi, nienaciekającymi naczyń i bez przerzutów poza wątrobę.
- Wyniki leczenia przy użyciu innych technik embolizacyjnych z udziałem chemioterapeutyków są podobne, ale chemioembolizacja z cząsteczkami uwalniającymi cytostatyki (TACE-DEB) jest związana z mniejszym ryzykiem działań niepożądanych niż konwencjonalna TACE.
- TACE nie jest rekomendowana u pacjentów z wodobrzuszem, niewydolnością wątroby, naciekaniem przez guza żyły wrotnej lub przerzutami pozawątrobowymi.

- Wewnętrzne napromienianie guza izotopami ^{131}I lub ^{90}Y przynosi obiecujące rezultaty przy zadawalającym profilu bezpieczeństwa, ale ze względu na małą liczbę badań metody te nie mogą być obecnie rekomendowane jako terapia standardowa.
- Nie ma podstaw do rekomendowania embolizacji bez użycia chemioterapeutyku, selektywnej przetętnicznej chemioterapii lub dotętnicznej infuzji lipiodolu.
- Zewnętrzna radioterapia nie jest obecnie rekomendowana.

Leczenie systemowe

Wprowadzenie leków ukierunkowanych na cele molekularne poszerzyło możliwości systemowego leczenia przeciwnowotworowego, znacząco wydłużając przeżycie chorych z nieoperacyjnymi nowotworami jelita grubego, piersi, nerki lub płuc, opornymi na standardową chemioterapię [203, 204]. Po ponad 30 latach prób klinicznych testujących różne leki również w przypadku HCC opracowano taką metodę terapii. Pierwszym i dotychczas jedynym lekiem o udowodnionym, korzystnym działaniu w leczeniu systemowym zaawansowanego HCC jest sorafenib, który według rejestracyjnego badania SHARP zwiększa przeżycie chorych średnio o 2,8 miesiąca [205]. Na poziomie komórkowym sorafenib równocześnie blokuje kilka szlaków kinaz tyrozynowych. Lek ten jest stosunkowo dobrze tolerowany przez chorych. Zgodnie z badaniami obserwacyjnymi istotne działania niepożądane występują u ok. 10% leczonych, głównie pod postacią uporczywej biegunki, tzw. zespołu „ręka-stopa” (zapalenie skóry w obrębie dłoni i stóp), aftowego zapalenia jamy ustnej oraz wzrostu ciśnienia tętniczego. Większość objawów niepożądanych ulega złagodzeniu po przejściowej redukcji dawki leku. Około 15% osób z nasilonymi objawami polekowymi wymaga odstawienia leku. Spektrum odpowiedzi guza na leczenie sorafenibem w ocenie radiologicznej według kryteriów mRECIST jest zróżnicowane. U większości chorych uzyskuje się częściową odpowiedź na leczenie. U pojedynczych pacjentów obserwuje się wyraźną, nawet wielomiesięczną, redukcję wielkości guza i jego gęstości radiologicznej (martwica). Z kolei u części pacjentów nie ma żadnej odpowiedzi na leczenie, które nie powinno w takiej sytuacji być kontynuowane. W metaanalizie 7 badań klinicznych i w badaniu japońskim czas przeżycia chorych z HCC leczonych sorafenibem był znamienne dłuższy u chorych z guzem o średnicy poniżej 5 cm, a czas

do progresji objawów dłuższy u chorych z obecnością niepożądanych objawów skórnych i z pozawątrobowymi ogniskami raka [206, 207].

Sorafenib jest aktualnie rekomendowany jako leczenie I rzutu w stadium C zaawansowania HCC według BCLC u chorych z czynnościowo wyrównaną marskością wątroby (stopień A wg skali Childa-Pugha) [1]. Rekomendacją terapii II rzutu objęci są również chorzy po nieskutecznym leczeniu lokoregionalnym (np. po TACE lub RFA) w stadium B zaawansowania HCC według BCLC [1]. Profil bezpieczeństwa sorafenibu jest zadawalający w stadium B lub C wg klasyfikacji BCLC, nawet u chorych znajdujących się w klasie B skali Childa-Pugha (punktacja B7) [208, 209]. Wyniki wstępne wskazują też na korzyści ze stosowania sorafenibu jako leczenia adiuwantowego po OLTx oraz po leczeniu lokoregionalnym [210].

Wyniki badań *in vitro* wskazują na hamowanie procesu replikacyjnego HCV przez sorafenib, lecz badania kliniczne nie potwierdzają istotnego wpływu tego leku na wielkość wirerii u chorych z HCC [211]. Jednakże metaanaliza badań klinicznych sugeruje, że za pomocą sorafenibu osiąga się lepsze wyniki u chorych z HCC na podłożu marskości wywołanej zakażeniem HCV w porównaniu z innymi czynnikami etiologicznymi [212].

REKOMENDACJE – leczenie systemowe i paliatywne

- Sorafenib jest metodą systemowego leczenia pierwszej linii chorych z zaawansowanym HCC (BCLC-C) i dobrą funkcją wątroby (klasa A wg klasyfikacji Childa-Pugha). Lek jest także zalecany w przypadku progresji nowotworu pierwotnie leczonego metodami lokoregionalnymi.

- Nie ma obecnie markerów serologicznych ani molekularnych przewidujących odpowiedź na leczenie sorafenibem.
- Nie ma obecnie leczenia drugiej linii u chorych, którzy nie odpowiedzieli lub nie tolerują sorafenibu.
- Chorzy w stadium guza BCLC-D powinni zostać poddani opiece paliatywnej obejmującej leczenie przeciwbólowe oraz opiekę dietetyka i psychologa. Nie należy włączać pacjentów w tym stadium choroby do badań klinicznych.
- Radioterapia może być stosowana u chorych z przerzutami raka w kościach (leczenie paliatywne zmniejszające nasilenie bólu).
- Tamoksyfen, immunoterapia, statyny, leki przeciwandrogenowe i ziołowe nie są zalecane w leczeniu HCC.

Komentarz

Biopsja gruboigłowa jest zabiegiem potencjalnie niebezpiecznym dla chorego z marskością wątroby, często bolesnym, a czasem niemożliwym do wykonania z przyczyn technicznych. Ponadto biopsja powtarzana z powodu „błędu pobrania próbki” zwiększa ryzyko powikłań i rozsia-
wu raka, jednocześnie odsuwając w czasie celowaną chemioterapię, często do momentu osiągnięcia zaawansowania choroby wykluczającego jej zastosowanie. Z tego powodu autorzy przyjęli z zadowoleniem decyzję Ministerstwa Zdrowia o zmianie od 1 września 2015 r. warunków kwalifikacji do leczenia sorafenibem, dostosowując je do regulacji obowiązujących w większości krajów Unii Europejskiej. Zgodnie z rekomendacjami EASL podstawą rozpoznania HCC jest typowy obraz radiologiczny tego guza w badaniach kontrastowych. Biopsja jest zarezerwowana dla chorych bez marskości wątroby oraz przypadków diagnostycznie niejednoznacznych.

Piśmiennictwo

1. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012, 56, 908-943.
2. Krzakowski M., Zieniewicz A., Habior A. i wsp.: Rak wątrobowokomórkowy – rozpoznanie i leczenie. Med Prakt Onkol 2009, 6, 73-78.
3. El-Serag H.B., Mason A.C.: Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999, 340 (10), 745-750.
4. Tanaka H., Imai Y., Hiramatsu N., Ito Y., Imanaka K., Oshita M. i wsp.: Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. Ann Intern Med 2008, 148 (11), 820-826.
5. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P.: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 2005, 55 (2), 74-108.
6. Bosetti C., Levi F., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La V.C.: Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980-2004. Hepatology 2008, 48 (1), 137-145.

7. Jemal A., Siegel R., Ward E., Hao Y., Xu J., Murray T. i wsp.: Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008 Mar, 58 (2), 71-96.
8. Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lee C.M., Lin S.M. i wsp.: Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst* 2009, 101 (19), 1348-1355.
9. Ioannou G.N., Splan M.F., Weiss N.S., McDonald G.B., Beretta L., Lee S.P.: Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5 (8), 938-45, 945.
10. Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R., Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Curto T.M. i wsp.: Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009, 136 (1), 138-148.
11. Ripoll C., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N., Burroughs A. i wsp.: Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis. *J Hepatol* 2009, 50 (5), 923-928.
12. Jung K.S., Kim S.U., Ahn S.H., Park Y.N., Kim D.Y., Park J.Y. i wsp.: Risk assessment of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma development using liver stiffness measurement (FibroScan). *Hepatology* 2011, 53 (3), 885-894.
13. Masuzaki R., Tateishi R., Yoshida H., Goto E., Sato T., Ohki T. i wsp.: Prospective risk assessment for hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis C by transient elastography. *Hepatology* 2009, 49 (6), 1954-1961.
14. Lok A.S.: Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl 1), S303-S309.
15. Yang H.I., Lu S.N., Liaw Y.F., You S.L., Sun C.A., Wang L.Y. i wsp.: Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2002, 347 (3), 168-174.
16. Chen C.J., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Lu S.N. i wsp.: Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006, 295 (1), 65-73.
17. Yu M.W., Yeh S.H., Chen P.J., Liaw Y.F., Lin C.L., Liu C.J. i wsp.: Hepatitis B virus genotype and DNA level and hepatocellular carcinoma: a prospective study in men. *J Natl Cancer Inst* 2005, 97 (4), 265-272.
18. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J.: Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006, 130 (3), 678-686.
19. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P.: Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol* 2009, 50 (6), 1142-1154.
20. Marrero J.A., Fontana R.J., Fu S., Conjeevaram H.S., Su G.L., Lok A.S.: Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005, 42 (2), 218-224.
21. Deugnier Y.M., Guyader D., Crantock L., Lopez J.M., Turlin B., Yaouanq J. i wsp.: Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology* 1993, 104 (1), 228-234.
22. Perlmutter D.H.: Pathogenesis of chronic liver injury and hepatocellular carcinoma in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Pediatr Res* 2006, 60 (2), 233-238.
23. El-Serag H.B., Richardson P.A., Everhart J.E.: The role of diabetes in hepatocellular carcinoma: a case-control study among United States Veterans. *Am J Gastroenterol* 2001, 96 (8), 2462-2467.
24. Trichopoulos D., Bamia C., Lagiou P., Fedirko V., Trepo E., Jenab M. i wsp.: Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst* 2011, 103 (22), 1686-1695.
25. Polio J., Enriquez R.E., Chow A., Wood W.M., Atterbury C.E.: Hepatocellular carcinoma in Wilson's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1989, 11 (2), 220-224.
26. Hsu I.C., Metcalf R.A., Sun T., Welsh J.A., Wang N.J., Harris C.C.: Mutational hotspot in the p53 gene in human hepatocellular carcinomas. *Nature* 1991, 350 (6317), 427-428.
27. Marcellin P., Peignot F., Delarocque-Astagneau E., Zarski J.P., Ganne N., Hillon P. i wsp.: Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. *J Hepatol* 2008, 48 (2), 200-207.
28. Tanabe K.K., Lemoine A., Finkelstein D.M., Kawasaki H., Fujii T., Chung R.T. i wsp.: Epidermal growth factor gene functional polymorphism and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *JAMA* 2008, 299 (1), 53-60.
29. Clifford R.J., Zhang J., Meerzaman D.M., Lyu M.S., Hu Y., Cultraro C.M. i wsp.: Genetic variations at loci involved in the immune response are risk factors for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010, 52 (6), 2034-2043.
30. Krawczyk M., Stokes C.S., Romeo S., Lammert F.: HCC and liver disease risks in homozygous PNPLA3 p.I148M carriers approach monogenic inheritance. *J Hepatol* 2015, 62 (4), 980-981.
31. Hepatitis B vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 2009, 84 (40), 405-419.
32. EASL Clinical Practice Guidelines: management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009, 50 (2), 227-242.
33. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011, 55 (2), 245-264.
34. Niederau C., Heintges T., Lange S., Goldmann G., Niederau C.M., Mohr L. i wsp.: Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 1996, 334 (22), 1422-1427.
35. Yuen M.F., Sablon E., Hui C.K., Yuan H.J., Decramer H., Lai C.L.: Factors associated with hepatitis B virus DNA breakthrough in patients receiving prolonged lamivudine therapy. *Hepatology* 2001, 34 (4 Pt 1), 785-791.
36. Liaw Y.F., Sung J.J., Chow W.C., Farrell G., Lee C.Z., Yuen H. i wsp.: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004, 351 (15), 1521-1531.
37. Singal A.G., Volk M.L., Jensen D., Di Bisceglie A.M., Schoenfeld P.S.: A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8 (3), 280-288, 288.
38. Nishiguchi S., Kuroki T., Nakatani S., Morimoto H., Takeda T., Nakajima S. i wsp.: Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995, 346 (8982), 1051-1055.
39. Valla D.C., Chevillier M., Marcellin P., Payen J.L., Trepo C., Fonck M. i wsp.: Treatment of hepatitis C virus-related cirrhosis: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b versus no treatment. *Hepatology* 1999, 29 (6), 1870-1875.
40. Lok A.S., Everhart J.E., Wright E.C., Di Bisceglie A.M., Kim H.Y., Sterling R.K. i wsp.: Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011, 140 (3), 840-849.
41. Di Bisceglie A.M., Stoddard A.M., Dienstag J.L., Shiffman M.L., Seeff L.B., Bonkovsky H.L. i wsp.: Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C

- treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011, 53 (4), 1100-1108.
42. Bruix J., Poynard T., Colombo M., Schiff E., Burak K., Heathcote E.J. i wsp.: Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011, 140 (7), 1990-1999.
 43. El-Serag H.B.: Hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2011, 365 (12), 1118-1127.
 44. Llovet J.M., Bruix J.: Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. *J Hepatol* 2008, 48 Suppl 1, S20-S37.
 45. Bolondi L., Gaiani S., Celli N., Golfieri R., Grigioni W.F., Leoni S. i wsp.: Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005, 42 (1), 27-34.
 46. Forner A., Vilana R., Ayuso C., Bianchi L., Sole M., Ayuso J.R. i wsp.: Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008, 47 (1), 97-104.
 47. Roskams T., Kojiro M.: Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis* 2010, 30 (1), 17-25.
 48. Singal A.G., Pillai A., Tiro J.: Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med* 2014, 11 (4), e1001624.
 49. Yoshida H., Shiratori Y., Moriyama M., Arakawa Y., Ide T., Sata M. i wsp.: Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999, 131 (3), 174-181.
 50. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M., Cleries R.: Primary liver cancer: worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl 1), S5-S16.
 51. Yasui K., Hashimoto E., Komorizono Y., Koike K., Arii S., Imai Y. i wsp.: Characteristics of patients with nonalcoholic steatohepatitis who develop hepatocellular carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9 (5), 428-433.
 52. Craxi A., Camma C.: Prevention of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005, 9 (2), 329-346, viii.
 53. Bruno S., Stroffolini T., Colombo M., Bollani S., Benvegnu L., Mazzella G. i wsp.: Sustained virological response to interferon-alpha is associated with improved outcome in HCV-related cirrhosis: a retrospective study. *Hepatology* 2007, 45 (3), 579-587.
 54. Sung J.J., Tsoi K.K., Wong V.W., Li K.C., Chan H.L.: Meta-analysis: Treatment of hepatitis B infection reduces risk of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28 (9), 1067-1077.
 55. Lampertico P., Vigano M., Manenti E., Iavarone M., Sablon E., Colombo M.: Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007, 133 (5), 1445-1451.
 56. Bolondi L.: Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol* 2003, 39 (6), 1076-1084.
 57. Kim C.K., Lim J.H., Lee W.J.: Detection of hepatocellular carcinomas and dysplastic nodules in cirrhotic liver: accuracy of ultrasonography in transplant patients. *J Ultrasound Med* 2001, 20 (2), 99-104.
 58. Sato T., Tateishi R., Yoshida H., Ohki T., Masuzaki R., Imamura J. i wsp.: Ultrasound surveillance for early detection of hepatocellular carcinoma among patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2009, 3 (4), 544-550.
 59. Singal A., Volk M.L., Waljee A., Salgia R., Higgins P., Rogers M.A. i wsp.: Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009, 30 (1), 37-47.
 60. Lencioni R., Piscaglia F., Bolondi L.: Contrast-enhanced ultrasound in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2008, 48 (5), 848-857.
 61. Tsukuma H., Hiyama T., Tanaka S., Nakao M., Yabuuchi T., Kitamura T. i wsp.: Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993, 328 (25), 1797-1801.
 62. Andersson K.L., Salomon J.A., Goldie S.J., Chung R.T.: Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6 (12), 1418-1424.
 63. Barbara L., Benzi G., Gaiani S., Fusconi F., Zironi G., Siringo S. i wsp.: Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992, 16 (1), 132-137.
 64. Ebara M., Ohto M., Shinagawa T., Sugiyama N., Kimura K., Matsutani S. i wsp.: Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986, 90 (2), 289-298.
 65. Sheu J.C., Sung J.L., Chen D.S., Yang P.M., Lai M.Y., Lee C.S. i wsp.: Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985, 89 (2), 259-266.
 66. Trinchet J.C., Chaffaut C., Bourcier V., Degos F., Henrion J., Fontaine H. i wsp.: Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a randomized trial comparing 3-and 6-month periodicities. *Hepatology* 2011, 54 (6), 1987-1997.
 67. Borzio M., Fargion S., Borzio F., Fracanzani A.L., Croce A.M., Stroffolini T. i wsp.: Impact of large regenerative, low grade and high grade dysplastic nodules in hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2003, 39 (2), 208-214.
 68. Terasaki S., Kaneko S., Kobayashi K., Nonomura A., Nakanuma Y.: Histological features predicting malignant transformation of nonmalignant hepatocellular nodules: a prospective study. *Gastroenterology* 1998, 115 (5), 1216-1222.
 69. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the international consensus group for hepatocellular neoplasia. *Hepatology* 2009, 49 (2), 658-664.
 70. Di T.L., Franchi G., Park Y.N., Fiamengo B., Destro A., Morenghi E. i wsp.: Diagnostic value of HSP70, glypican 3, and glutamine synthetase in hepatocellular nodules in cirrhosis. *Hepatology* 2007, 45 (3), 725-734.
 71. Silva M.A., Hegab B., Hyde C., Guo B., Buckels J.A., Mirza D.F.: Needle track seeding following biopsy of liver lesions in the diagnosis of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2008, 57 (11), 1592-1596.
 72. Burrell M., Llovet J.M., Ayuso C., Iglesias C., Sala M., Miquel R. i wsp.: MRI angiography is superior to helical CT for detection of HCC prior to liver transplantation: an explant correlation. *Hepatology* 2003, 38 (4), 1034-1042.
 73. Colli A., Fraquelli M., Casazza G., Massironi S., Colucci A., Conte D. i wsp.: Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2006, 101 (3), 513-523.
 74. D'Amico G., Garcia-Tsao G., Pagliaro L.: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006, 44 (1), 217-231.
 75. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J.: Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003, 362 (9399), 1907-1917.
 76. Cabibbo G., Enea M., Attanasio M., Bruix J., Craxi A., Camma C.: A meta-analysis of survival rates of untreated

- ated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2010, 51 (4), 1274-1283.
77. Llover J.M., Bustamante J., Castells A., Vilana R., Ayuso M.C., Sala M. i wsp.: Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999, 29 (1), 62-67.
78. Okuda K., Ohtsuki T., Obata H., Tomimatsu M., Okazaki N., Hasegawa H. i wsp.: Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985 Aug 15, 56 (4), 918-928.
79. Villa E., Moles A., Ferretti I., Buttafoco P., Grottola A., Del B.M. i wsp.: Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology* 2000, 32 (2), 233-238.
80. Llover J.M., Bruix J.: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003, 37 (2), 429-442.
81. N'Kontchou G., Mahamoudi A., Aout M., Ganne-Carrie N., Grando V., Coderc E. i wsp.: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology* 2009, 50 (5), 1475-1483.
82. Riaz A., Kulik L., Lewandowski R.J., Ryu R.K., Giakoumis S.G., Mulcahy M.F. i wsp.: Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009, 49 (4), 1185-1193.
83. Toso C., Trotter J., Wei A., Bigam D.L., Shah S., Lancaster J. i wsp.: Total tumor volume predicts risk of recurrence following liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2008, 14 (8), 1107-1115.
84. Vibert E., Azoulay D., Hoti E., Iacopinelli S., Samuel D., Salloum C. i wsp.: Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant* 2010, 10 (1), 129-137.
85. Vora S.R., Zheng H., Stadler Z.K., Fuchs C.S., Zhu A.X.: Serum alpha-fetoprotein response as a surrogate for clinical outcome in patients receiving systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Oncologist* 2009, 14 (7), 717-725.
86. Chevret S., Trinchet J.C., Mathieu D., Rached A.A., Beaugrand M., Chastang C.: A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol* 1999, 31 (1), 133-141.
87. Kitai S., Kudo M., Minami Y., Haji S., Osaki Y., Oka H. i wsp.: Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology* 2008, 75 Suppl 1, 83-90.
88. Leung T.W., Tang A.M., Zee B., Lau W.Y., Lai P.B., Leung K.L. i wsp.: Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002, 94 (6), 1760-1769.
89. Llover J.M., Bru C., Bruix J.: Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999, 19 (3), 329-338.
90. Llover J.M., Di Bisceglie A.M., Bruix J., Kramer B.S., Lencioni R., Zhu A.X. i wsp.: Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2008, 100 (10), 698-711.
91. Bruix J., Sherman M.: Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology* 2011, 53 (3), 1020-1022.
92. Llover J.M., Schwartz M., Mazzaferro V.: Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005, 25 (2), 181-200.
93. Mazzaferro V., Bhoori S., Sposito C., Bongini M., Langer M., Miceli R. i wsp.: Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl* 2011, 17 Suppl 2, S44-S57.
94. Belghiti J., Hiramatsu K., Benoist S., Massault P., Sauvanet A., Farges O.: Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000, 191 (1), 38-46.
95. Lang H., Sotiropoulos G.C., Domland M., Fruhauf N.R., Paul A., Husing J. i wsp.: Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. *Br J Surg* 2005, 92 (2), 198-202.
96. Ishizawa T., Hasegawa K., Aoki T., Takahashi M., Inoue Y., Sano K. i wsp.: Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2008, 134 (7), 1908-1916.
97. Mazzaferro V., Romito R., Schiavo M., Mariani L., Camerini T., Bhoori S. i wsp.: Prevention of hepatocellular carcinoma recurrence with alpha-interferon after liver resection in HCV cirrhosis. *Hepatology* 2006, 44 (6), 1543-1554.
98. Poon R.T., Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., Lam C.M., Yuen W.K. i wsp.: Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? *Ann Surg* 2002, 236 (5), 602-611.
99. Roayaie S., Blume I.N., Thung S.N., Guido M., Fiel M.I., Hiotis S. i wsp.: A system of classifying microvascular invasion to predict outcome after resection in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2009, 137 (3), 850-855.
100. Makuuchi M., Sano K.: The surgical approach to HCC: our progress and results in Japan. *Liver Transpl* 2004, 10 (2 Suppl 1), S46-S52.
101. Shi M., Guo R.P., Lin X.J., Zhang Y.Q., Chen M.S., Zhang C.Q. i wsp.: Partial hepatectomy with wide versus narrow resection margin for solitary hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2007, 245 (1), 36-43.
102. Cucchetti A., Piscaglia F., Caturelli E., Benvenuto L., Vivarelli M., Ercolani G. i wsp.: Comparison of recurrence of hepatocellular carcinoma after resection in patients with cirrhosis to its occurrence in a surveilled cirrhotic population. *Ann Surg Oncol* 2009, 16 (2), 413-422.
103. Simpson K.J., Finlayson N.D.: Clinical evaluation of liver disease. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995, 9 (4), 639-659.
104. Torzilli G., Olivari N., Moroni E., Del F.D., Gambetti A., Leoni P. i wsp.: Contrast-enhanced intraoperative ultrasonography in surgery for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Liver Transpl* 2004, 10 (2 Suppl 1), S34-S38.
105. Belghiti J., Panis Y., Farges O., Benhamou J.P., Fekete F.: Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991, 214 (2), 114-117.
106. Llover J.M., Fuster J., Bruix J.: Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999, 30 (6), 1434-1440.
107. Vauthey J.N., Lauwers G.Y., Esnaola N.F., Do K.A., Belghiti J., Mirza N. i wsp.: Simplified staging for he-

- patocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002, 20 (6), 1527-1536.
108. Shen Y.C., Hsu C., Chen L.T., Cheng C.C., Hu F.C., Cheng A.L.: Adjuvant interferon therapy after curative therapy for hepatocellular carcinoma (HCC), a meta-regression approach. *J Hepatol* 2010, 52 (6), 889-894.
 109. Miyake Y., Takaki A., Iwasaki Y., Yamamoto K.: Meta-analysis: interferon-alpha prevents the recurrence after curative treatment of hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *J Viral Hepat* 2010, 17 (4), 287-292.
 110. Singal A.G., Waljee A.K., Shiffman M., Bacon B.R., Schoenfeld P.S.: Meta-analysis: re-treatment of genotype 1 hepatitis C nonresponders and relapsers after failing interferon and ribavirin combination therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 32 (8), 969-983.
 111. Boucher E., Corbinais S., Rolland Y., Bourguet P., Guyader D., Boudjema K. i wsp.: Adjuvant intra-arterial injection of iodine-131-labeled lipiodol after resection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2003, 38 (5), 1237-1241.
 112. Lau W.Y., Leung T.W., Ho S.K., Chan M., Machin D., Lau J. i wsp.: Adjuvant intra-arterial iodine-131-labelled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. *Lancet* 1999, 353 (9155), 797-801.
 113. Muto Y., Moriwaki H., Ninomiya M., Adachi S., Saito A., Takasaki K.T. i wsp.: Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1996, 334 (24), 1561-1567.
 114. Okita K., Izumi N., Matsui O., Tanaka K., Kaneko S., Moriwaki H. i wsp.: Peretinoin after curative therapy of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Gastroenterol* 2015, 50 (2), 191-202.
 115. Samuel M., Chow P.K., Chan Shih-Yen E., Machin D., Soo K.C.: Neoadjuvant and adjuvant therapy for surgical resection of hepatocellular carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, (1), CD001199.
 116. Takayama T., Sekine T., Makuuchi M., Yamasaki S., Kosuge T., Yamamoto J. i wsp.: Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomised trial. *Lancet* 2000, 356 (9232), 802-807.
 117. Yamasaki S., Hasegawa H., Kinoshita H., Furukawa M., Imaoka S., Takasaki K. i wsp.: A prospective randomized trial of the preventive effect of pre-operative transcatheter arterial embolization against recurrence of hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1996, 87 (2), 206-211.
 118. Yoshida H., Shiratori Y., Kudo M., Shiina S., Mizuta T., Kojiro M. i wsp.: Effect of vitamin K2 on the recurrence of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2011, 54 (2), 532-540.
 119. Mazzaferro V., Regalia E., Doci R., Andreola S., Pulvirenti A., Bozzetti F. i wsp.: Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996, 334 (11), 693-699.
 120. Arii S., Yamaoka Y., Futagawa S., Inoue K., Kobayashi K., Kojiro M. i wsp.: Results of surgical and non-surgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000, 32 (6), 1224-1229.
 121. Bismuth H., Chiche L., Adam R., Castaing D., Diamond T., Dennison A.: Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993, 218 (2), 145-151.
 122. Bismuth H., Majno P.E., Adam R.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999, 19 (3), 311-322.
 123. Jonas S., Bechstein W.O., Steinmuller T., Herrmann M., Radke C., Berg T. i wsp.: Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001, 33 (5), 1080-1086.
 124. Zieniewicz K., Patkowski W., Nycowski P., Alsharabi A., Michalowicz B., Pawlak J. i wsp.: Results of liver transplantation for hepatocellular cancer. *Ann Transplant* 2007, 12 (1), 11-14.
 125. Grat M., Kornasiewicz O., Holowko W., Lewandowski Z., Zieniewicz K., Paczek L. i wsp.: Evaluation of total tumor volume and pretransplantation alpha-fetoprotein level as selection criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular cancer. *Transplant Proc* 2013, 45 (5), 1899-1903.
 126. Grat M., Kornasiewicz O., Lewandowski Z., Holowko W., Grat K., Kobryn K. i wsp.: Combination of morphologic criteria and alpha-fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence. *World J Surg* 2014, 38 (10), 2698-2707.
 127. Krasnodebski M., Grat M., Masior L., Patkowski W., Krawczyk M.: Differential impact of risk factors for tumor recurrence in hepatitis B and hepatitis C virus-infected patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant* 2015, 20, 70-75.
 128. Freeman R.B., Jr., Wiesner R.H., Harper A., McDiarmid S.V., Lake J., Edwards E. i wsp.: The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. *Liver Transpl* 2002, 8 (9), 851-858.
 129. Ravaioli M., Grazi G.L., Piscaglia F., Trevisani F., Cescon M., Ercolani G. i wsp.: Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *Am J Transplant* 2008, 8 (12), 2547-2557.
 130. Yao F.Y., Kerlan R.K., Jr., Hirose R., Davern T.J., III, Bass N.M., Feng S. i wsp.: Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Hepatology* 2008, 48 (3), 819-827.
 131. Bhooi S., Sposito C., Germini A., Coppa J., Mazzaferro V.: The challenges of liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis. *Transpl Int* 2010, 23 (7), 712-722.
 132. Neuberger J.: Liver allocation for patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2010, 16 (3), 249-251.
 133. Decaens T., Roudot-Thoraval F., Bresson-Hadni S., Meyer C., Gugenheim J., Durand F. i wsp.: Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2005, 11 (7), 767-775.
 134. Llovet J.M., Mas X., Aponte J.J., Fuster J., Navasa M., Christensen E. i wsp.: Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002, 50 (1), 123-128.
 135. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S., Lassman C., Tong M.J., Britten C. i wsp.: Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *Hepatology* 2005, 41 (5), 1130-1137.
 136. Majno P.E., Adam R., Bismuth H., Castaing D., Ariche A., Krissat J. i wsp.: Influence of preoperative transarterial lipiodol chemoembolization on resection and transplantation for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Ann Surg* 1997, 226 (6), 688-701.
 137. Mazzaferro V., Battiston C., Perrone S., Pulvirenti A., Regalia E., Romito R. i wsp.: Radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients awaiting liver transplantation: a prospective study. *Ann Surg* 2004, 240 (5), 900-909.

138. Pomfret E.A., Washburn K., Wald C., Nalesnik M.A., Douglas D., Russo M. i wsp.: Report of a national conference on liver allocation in patients with hepatocellular carcinoma in the United States. *Liver Transpl* 2010, 16 (3), 262-278.
139. Porrett P.M., Peterman H., Rosen M., Sonnad S., So-
ulen M., Markmann J.F. i wsp.: Lack of benefit of pre-
transplant locoregional hepatic therapy for hepatocel-
lular cancer in the current MELD era. *Liver Transpl*
2006, 12 (4), 665-673.
140. Sala M., Fuster J., Llover J.M., Navasa M., Sole M., Va-
rela M. i wsp.: High pathological risk of recurrence after
surgical resection for hepatocellular carcinoma: an in-
dication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*
2004, 10 (10), 1294-1300.
141. Yao F.Y., Ferrell L., Bass N.M., Watson J.J., Bacchet-
ti P., Venook A. i wsp.: Liver transplantation for hepa-
tocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits
does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001,
33 (6), 1394-1403.
142. Truesdale A.E., Caldwell S.H., Shah N.L., Argo C.K.,
Al-Osaimi A.M., Schmitt T.M. i wsp.: Sorafenib thera-
py for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant
is associated with increased complications after trans-
plant. *Transpl Int* 2011, 24 (10), 991-998.
143. Vitale A., Volk M.L., Pastorelli D., Lonardi S., Farina-
ti F., Burra P. i wsp.: Use of sorafenib in patients with
hepatocellular carcinoma before liver transplantation:
a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib
safety. *Hepatology* 2010, 51 (1), 165-173.
144. Germani G., Gurusamy K., Garcovich M., Toso C., Fede G.,
Hemming A. i wsp.: Which matters most: number of
tumors, size of the largest tumor, or total tumor volu-
me? *Liver Transpl* 2011, 17 Suppl 2, S58-S66.
145. Mazzaferro V., Llover J.M., Miceli R., Bhoori S., Schia-
vo M., Mariani L. i wsp.: Predicting survival after liver
transplantation in patients with hepatocellular carcino-
ma beyond the Milan criteria: a retrospective, explora-
tory analysis. *Lancet Oncol* 2009, 10 (1), 35-43.
146. Raj A., McCall J., Gane E.: Validation of the „Metro-
ticket” predictor in a cohort of patients transplanted for
predominantly HBV-related hepatocellular carcinoma.
J Hepatol 2011, 55 (5), 1063-1068.
147. Yao F.Y., Xiao L., Bass N.M., Kerlan R., Ascher N.L.,
Roberts J.P.: Liver transplantation for hepatocellular
carcinoma: validation of the UCSF-expanded criteria
based on preoperative imaging. *Am J Transplant* 2007,
7 (11), 2587-2596.
148. Schwartz M., Dvorchik I., Roayaie S., Fiel M.I., Finkel-
stein S., Marsh J.W. i wsp.: Liver transplantation for he-
patocellular carcinoma: extension of indications based
on molecular markers. *J Hepatol* 2008, 49 (4), 581-588.
149. Brown R.S., Jr.: Live donors in liver transplantation.
Gastroenterology 2008, 134 (6), 1802-1813.
150. Bruix J., Llover J.M.: Prognostic prediction and treat-
ment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*
2002 Mar, 35 (3), 519-524.
151. Ghobrial R.M., Freise C.E., Trotter J.F., Tong L.,
Ojo A.O., Fair J.H. i wsp.: Donor morbidity after li-
ving donation for liver transplantation. *Gastroenterolo-
gy* 2008, 135 (2), 468-476.
152. Siegler M., Simmerling M.C., Siegler J.H., Cronin D.C.:
Recipient deaths during donor surgery: a new ethical
problem in living donor liver transplantation (LDLT).
Liver Transpl 2006, 12 (3), 358-360.
153. Lencioni R.: Loco-regional treatment of hepatocellular
carcinoma. *Hepatology* 2010, 52 (2), 762-773.
154. Livraghi T., Bolondi L., Lazzaroni S., Marin G., Mora-
bito A., Rapaccini G.L. i wsp.: Percutaneous ethanol in-
jection in the treatment of hepatocellular carcinoma in
cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992, 69 (4),
925-929.
155. Sala M., Llover J.M., Vilana R., Bianchi L., Sole M.,
Ayuso C. i wsp.: Initial response to percutaneous abla-
tion predicts survival in patients with hepatocellular
carcinoma. *Hepatology* 2004, 40 (6), 1352-1360.
156. Lencioni R., Bartolozzi C., Caramella D., Paolicchi A.,
Carrai M., Maltinti G. i wsp.: Treatment of small hepa-
tocellular carcinoma with percutaneous ethanol inje-
ction. Analysis of prognostic factors in 105 Western pa-
tients. *Cancer* 1995, 76 (10), 1737-1746.
157. Livraghi T., Giorgio A., Marin G., Salmi A., De S.I.,
Bolondi L. i wsp.: Hepatocellular carcinoma and cir-
rhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous
ethanol injection. *Radiology* 1995, 197 (1), 101-108.
158. Khan K.N., Yatsushashi H., Yamasaki K., Yamasaki M.,
Inoue O., Koga M. i wsp.: Prospective analysis of risk
factors for early intrahepatic recurrence of hepatocel-
lular carcinoma following ethanol injection. *J Hepatol*
2000, 32 (2), 269-278.
159. Huo T.I., Huang Y.H., Wu J.C., Lee P.C., Chang F.Y.,
Lee S.D.: Comparison of percutaneous acetic acid inje-
ction and percutaneous ethanol injection for hepatocel-
lular carcinoma in cirrhotic patients: a prospective stu-
dy. *Scand J Gastroenterol* 2003, 38 (7), 770-778.
160. Brunello F., Veltri A., Carucci P., Pagano E., Cicco-
ne G., Moretto P. i wsp.: Radiofrequency ablation ver-
sus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma:
A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*
2008, 43 (6), 727-735.
161. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C., Hsu C.W., Chen Y.C.:
Randomised controlled trial comparing percutaneous
radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol
injection, and percutaneous acetic acid injection to tre-
at hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005,
54 (8), 1151-1156.
162. Shiina S., Teratani T., Obi S., Sato S., Tateishi R., Fu-
jishima T. i wsp.: A randomized controlled trial of ra-
diofrequency ablation with ethanol injection for small
hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005, 129
(1), 122-130.
163. Lencioni R.A., Allgaier H.P., Cioni D., Olschewski M.,
Deibert P., Crocetti L. i wsp.: Small hepatocellular car-
cinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-
frequency thermal ablation versus percutaneous etha-
nol injection. *Radiology* 2003, 228 (1), 235-240.
164. Lin S.M., Lin C.J., Lin C.C., Hsu C.W., Chen Y.C.:
Radiofrequency ablation improves prognosis compared
with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or
=4 cm. *Gastroenterology* 2004, 127 (6), 1714-1723.
165. Bouza C., Lopez-Cuadrado T., Alcazar R., Saz-
-Parkinson Z., Amate J.M.: Meta-analysis of percu-
taneous radiofrequency ablation versus ethanol injection
in hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2009,
9, 31.
166. Cho Y.K., Kim J.K., Kim M.Y., Rhim H., Han J.K.:
Systematic review of randomized trials for hepatocellu-
lar carcinoma treated with percutaneous ablation thera-
pies. *Hepatology* 2009, 49 (2), 453-459.
167. Germani G., Pleguezuelo M., Gurusamy K., Mey-
er T., Isgro G., Burroughs A.K.: Clinical outcomes of
radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and ace-
tic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-
analysis. *J Hepatol* 2010, 52 (3), 380-388.
168. Imamura J., Tateishi R., Shiina S., Goto E., Sato T.,
Ohki T. i wsp.: Neoplastic seeding after radiofrequency
ablation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroen-
terol* 2008, 103 (12), 3057-3062.
169. Lencioni R., Cioni D., Crocetti L., Franchini C.,
Pina C.D., Lera J. i wsp.: Early-stage hepatocellular car-
cinoma in patients with cirrhosis: long-term results of
percutaneous image-guided radiofrequency ablation.
Radiology 2005, 234 (3), 961-967.
170. Omata M., Tateishi R., Yoshida H., Shiina S.: Treat-
ment of hepatocellular carcinoma by percutaneous tu-

- mor ablation methods: Ethanol injection therapy and radiofrequency ablation. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl 1), S159-S166.
171. Livraghi T., Meloni F., Di S.M., Rolle E., Solbiati L., Tinelli C. i wsp.: Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008, 47 (1), 82-89.
 172. Lencioni R., Llovet J.M.: Percutaneous ethanol injection for hepatocellular carcinoma: alive or dead? *J Hepatol* 2005, 43 (3), 377-380.
 173. Ikai I., Arii S., Kojiro M., Ichida T., Makuuchi M., Matsuyama Y. i wsp.: Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer* 2004, 101 (4), 796-802.
 174. Chen M.S., Li J.Q., Zheng Y., Guo R.P., Liang H.H., Zhang Y.Q. i wsp.: A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006, 243 (3), 321-328.
 175. Huang J., Yan L., Cheng Z., Wu H., Du L., Wang J. i wsp.: A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. *Ann Surg* 2010, 252 (6), 903-912.
 176. Wang Y., Zhang J., Gao Y., Yu M., Gong Y., Yu G.: Therapeutic efficacy of transcatheter arterial embolization of primary hepatocellular carcinoma: discrepancy in different histopathologic subtypes. *Chin Med J (Engl)* 1999, 112 (3), 264-268.
 177. Lu D.S., Yu N.C., Raman S.S., Limanond P., Lassman C., Murray K. i wsp.: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: treatment success as defined by histologic examination of the explanted liver. *Radiology* 2005, 234 (3), 954-960.
 178. Komorizono Y., Oketani M., Sako K., Yamasaki N., Shibata T., Maeda M. i wsp.: Risk factors for local recurrence of small hepatocellular carcinoma tumors after a single session, single application of percutaneous radiofrequency ablation. *Cancer* 2003, 97 (5), 1253-1262.
 179. Llovet J.M., Vilana R., Bru C., Bianchi L., Salmeron J.M., Boix L. i wsp.: Increased risk of tumor seeding after percutaneous radiofrequency ablation for single hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2001, 33 (5), 1124-1129.
 180. Teratani T., Yoshida H., Shiina S., Obi S., Sato S., Tateishi R. i wsp.: Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma in so-called high-risk locations. *Hepatology* 2006, 43 (5), 1101-1108.
 181. Yu N.C., Lu D.S., Raman S.S., Dupuy D.E., Simon C.J., Lassman C. i wsp.: Hepatocellular carcinoma: microwave ablation with multiple straight and loop antenna clusters – pilot comparison with pathologic findings. *Radiology* 2006, 239 (1), 269-275.
 182. Pacella C.M., Francica G., Di Lascio F.M., Arienti V., Antico E., Caspani B. i wsp.: Long-term outcome of cirrhotic patients with early hepatocellular carcinoma treated with ultrasound-guided percutaneous laser ablation: a retrospective analysis. *J Clin Oncol* 2009, 27 (16), 2615-2621.
 183. Orlacchio A., Bazzocchi G., Pastorelli D., Bolacchi F., Angelico M., Almerighi C. i wsp.: Percutaneous cryoablation of small hepatocellular carcinoma with US guidance and CT monitoring: initial experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2008, 31 (3), 587-594.
 184. Guo Y., Zhang Y., Klein R., Nijm G.M., Sahakian A.V., Omary R.A. i wsp.: Irreversible electroporation therapy in the liver: longitudinal efficacy studies in a rat model of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* 2010, 70 (4), 1555-1563.
 185. Ng K.K., Poon R.T., Chan S.C., Chok K.S., Cheung T.T., Tung H. i wsp.: High-intensity focused ultrasound for hepatocellular carcinoma: a single-center experience. *Ann Surg* 2011, 253 (5), 981-987.
 186. Takayasu K., Arii S., Ikai I., Omata M., Okita K., Ichida T. i wsp.: Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006, 131 (2), 461-469.
 187. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepato-cellulaire. *N Engl J Med* 1995, 332 (19), 1256-1261.
 188. Bruix J., Llovet J.M., Castells A., Montana X., Bru C., Ayuso M.C. i wsp.: Transarterial embolization versus symptomatic treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized, controlled trial in a single institution. *Hepatology* 1998, 27 (6), 1578-1583.
 189. Lin D.Y., Liaw Y.F., Lee T.Y., Lai C.M.: Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma – a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1988, 94 (2), 453-456.
 190. Llovet J.M., Real M.I., Montana X., Planas R., Coll S., Aponte J. i wsp.: Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 359 (9319), 1734-1739.
 191. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K., Liu C.L., Lam C.M., Poon R.T. i wsp.: Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002, 35 (5), 1164-1171.
 192. Pelletier G., Roche A., Ink O., Anciaux M.L., Derhy S., Rougier P. i wsp.: A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990, 11 (2), 181-184.
 193. Pelletier G., Ducreux M., Gay F., Lubinski M., Hagege H., Dao T. i wsp.: Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with lipiodol chemoembolization: a multicenter randomized trial. Groupe CHC. *J Hepatol* 1998, 29 (1), 129-134.
 194. Bruix J., Sala M., Llovet J.M.: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004, 127 (5 Suppl 1), S179-S188.
 195. Varela M., Real M.I., Burrel M., Forner A., Sala M., Brunet M. i wsp.: Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007, 46 (3), 474-481.
 196. Lammer J., Malagari K., Vogl T., Pilleul F., Denys A., Watkinson A. i wsp.: Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010, 33 (1), 41-52.
 197. Hilgard P., Hamami M., Fouly A.E., Scherag A., Muller S., Erle J. i wsp.: Radioembolization with yttrium-90 glass microspheres in hepatocellular carcinoma: European experience on safety and long-term survival. *Hepatology* 2010, 52 (5), 1741-1749.
 198. Kulik L.M., Carr B.I., Mulcahy M.F., Lewandowski R.J., Atassi B., Ryu R.K. i wsp.: Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008, 47 (1), 71-81.
 199. Salem R., Lewandowski R.J., Mulcahy M.F., Riaz A., Ryu R.K., Ibrahim S. i wsp.: Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology* 2010, 138 (1), 52-64.

200. Sangro B., Bilbao J.I., Inarrairaegui M., Rodriguez M., Garrastachu P., Martinez-Cuesta A.: Treatment of hepatocellular carcinoma by radioembolization using 90Y microspheres. *Dig Dis* 2009, 27 (2), 164-169.
201. Ben-Josef E., Schipper M., Francis I.R., Hadley S., Ten-Haken R., Lawrence T. i wsp.: A phase I/II trial of intensity modulated radiation (IMRT) dose escalation with concurrent fixed-dose rate gemcitabine (FDR-G) in patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012, 84 (5), 1166-1171.
202. Cheng J.C., Wu J.K., Huang C.M., Huang D.Y., Cheng S.H., Lin Y.M. i wsp.: Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiother Oncol* 2002, 63 (1), 41-45.
203. Llovet J.M., Bruix J.: Molecular targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008, 48 (4), 1312-1327.
204. Sridhara R., Johnson J.R., Justice R., Keegan P., Chakravarty A., Pazdur R.: Review of oncology and hematology drug product approvals at the US Food and Drug Administration between July 2005 and December 2007. *J Natl Cancer Inst* 2010, 102 (4), 230-243.
205. Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V., Hilgard P., Gane E., Blanc J.F. i wsp.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008, 359 (4), 378-390.
206. Peng S., Zhao Y., Xu F., Jia C., Xu Y., Dai C.: An updated meta-analysis of randomized controlled trials assessing the effect of sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *PLoS One* 2014, 9 (12), e112530.
207. Yada M., Masumoto A., Motomura K., Tajiri H., Morita Y., Suzuki H. i wsp.: Indicators of sorafenib efficacy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2014, 20 (35), 12581-12587.
208. Hollebecque A., Cattani S., Romano O., Sergent G., Mourad A., Louvet A. i wsp.: Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34 (10), 1193-1201.
209. Kim J.E., Ryoo B.Y., Ryu M.H., Chang H.M., Suh D.J., Lee H.C. i wsp.: Sorafenib for hepatocellular carcinoma according to Child-Pugh class of liver function. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011, 68 (5), 1285-1290.
210. Dufour J.F., Hoppe H., Heim M.H., Helbling B., Maurhofer O., Szucs-Farkas Z. i wsp.: Continuous administration of sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: results of a phase I study. *Oncologist* 2010, 15 (11), 1198-1204.
211. Cabrera R., Limaye A.R., Horne P., Mills R., Soldevila-Pico C., Clark V. i wsp.: The anti-viral effect of sorafenib in hepatitis C-related hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, 37 (1), 91-97.
212. Shao Y.Y., Shau W.Y., Chan S.Y., Lu L.C., Hsu C.H., Cheng A.L.: Treatment efficacy differences of sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Oncology* 2015, 88 (6), 345-352.