Νεότερα δεδομένα στη διάγνωση και θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Δ. ΔΗΜΗΤΡΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ [1], Α. ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ[2], Δ. ΞΥΝΟΠΟΥΛΟΣ[1], Κ. ΤΣΑΜΑΚΙΔΗΣ[1], Ε. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣ[1]
[1]Γαστρεντερολογική Κλινική, ΑΟΝΑ, Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας»
[2]Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Νοσοκομείο «Υγεία»

Εισαγωγή: Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου παγκοσμίως από νεοπλασματικό νόσημα και συνδέεται αιτιολογικά με τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C, χημικά καρκινογόνα (αφλατοξίνες) καθώς και άλλους περιβαλλοντικούς και σχετιζόμενους με τον οργανισμό-ξενιστή λόγους που προκαλούν χρόνια ηπατική βλάβη. Η διάγνωση του ΗΚΚ μπορεί να είναι δυσχερής και συχνά απαιτεί τη χρήση ορολογικών δεικτών, μίας ή περισσότερων απεικονιστικών μεθόδων και ιστολογικής επιβεβαίωσης. Η μεταμόσχευση ήπατος θεωρείται η ιδανική θεραπευτική προσέγγιση γιατί παράλληλα με την εξαίρεση όλων των νεοπλασματικών βλαβών επιτυγχάνεται και διόρθωση της υποκείμενης ηπατικής νόσου η οποία οδηγεί στη δημιουργία του όγκου. Η ηπατεκτομή καθώς και οι μέθοδοι διαδερμικής καταστροφής του όγκου θεωρούνται επίσης ριζικές θεραπευτικές επιλογές.

Διάγνωση και σταδιοποίηση

Γενικά

Σε ασθενείς με κίρρωση για βλάβες ΗΚΚ με διάμετρο >2εκ., η διάγνωση δυνατόν να τεθεί μη επεμβατικά, βασισμένη σε ακτινολογικά κριτήρια. Στις προϋποθέσεις για επίτευξη ακτινολογικής διάγνωσης του ΗΚΚ συμπεριλαμβάνεται η παρουσία μίας τοπικής βλάβης >2εκ σε διάμετρο, αναγνωρισμένης με τη χρήση 2 απεικονιστικών τεχνικών, η οποία εμφανίζει αρτηριακή υπεραγγείωση σε τουλάχιστον μία από αυτές. Αν η βλαβη αναδεικνύεται σε μόνο μία απεικονιστική μέθοδο, η παρουσία στον ορό της α–φετοπρωτείνης (AFP) σε επίπεδα>400mg/ml θεωρείται επίσης διαγνωστική για ΗΚΚ επί εδάφους κίρρωσης[1].

Η απεικόνιση του ήπατος δύναται να επιτευχθεί με διάφορες τεχνικές όπως η υπερηχογραφία (U/S), η αξονική τομογραφία (CT), η μαγνητική τομογραφία (MRI) και η αγγειογραφία.

Άλλο ένα πλεονέκτημα της χρήσης μη επεμβατικών κριτηρίων για τη διάγνωση του ΗΚΚ σε βλάβες διαμέτρου >2εκ. είναι η αποφυγή ενός ποσοστού 10-20% ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων από την ιστολογική δειγματοληψία ακόμα και αν συνδυάζεται με βιοψία λεπτής βελόνης[2-4]. Φυσικά στην περίπτωση αβέβαιων ακτινολογικών ευρημάτων και βλαβών που προφανώς είναι προχωρημένες, μία απεικονιστικά κατευθυνόμενη βιοψία είναι δικαιολογημένη[4,5]. Σε βλάβες ΗΚΚ με διάμετρο <2εκ. τα διαγνωστικά κριτήρια δεν είναι καθορισμένα με την αυτή σαφήνεια. Παρ' όλα αυτά για εστιακές ηπατικές βλάβες με διάμετρο μεταξύ 1 και 2εκ. η βιοψία με λεπτή βελόνη είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος για τη διάγνωση. Για βλάβες με διάμετρο <1εκ. συνιστάται διαδοχικός απεικονιστικός έλεγχος κάθε 3 μήνες.

Λαμβάνοντας όμως υπ' όψη το μη εφικτό της διενέργειας μαζικής ηπατικής βιοψίας αλλά και το ότι τα επίπεδα AFP ορού συχνά είναι μη διαγνωστικά, νέες στρατηγικές απαιτούνται για τη βελτίωση της διαγνωστικής προσέγγισης μικρών ΗΚΚ βλαβών.

Υπάρχουν 2 βασικοί συντελεστές στη σταδιοποίηση του ΗΚΚ: α) Ο ενδοηπατικός, που απαιτεί τον ακριβή ορισμό του αριθμού και του μεγέθους των βλαβών καθώς και της παρουσίας ή μη αγγειακής διήθησης και β) ο εξωηπατικός, που καθορίζει μεταστατικές βλάβες εκτός ήπατος.

Παρότι μεταξύ των προτεινόμενων συστημάτων σταδιοποίησης και πρόγνωσης

κανένα δεν είναι τέλειο γιατί δε δύναται να παρέχει ακριβή πρόγνωση για κάθε ασθενή, κάποια από αυτά μπορεί να θεωρηθούν επικουρικά όσον αφορά στην πρόγνωση και στη λήψη αποφάσεων που σχετίζονται με θεραπεία σε κάποιες υποομάδες ασθενών (σχήμα 1)[6-10].

Υπερηχογραφία

Σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων ο συνδυασμός απλού υπερηχογραφήματος με το κλινικό ιστορικό και έγχρωμου Doppler υπερηχογραφήματος, το οποίο εκτιμά την αγγείωση των εστιακών εξεργασιών, μπορεί να θέσει έντονη υποψία όσον αφορά στη διάγνωση και να συμβάλει σημαντικά στη διαφορική διάγνωση μιας ηπατικής εστιακής βλάβης. Η χρήση σκιαγραφικών στην υπερηχοτομογραφία, παρά τη θετική τους συμβολή στο χαρακτηρισμό των ηπατικών βλαβών, δεν είναι ακόμη ευρέως διαδεδομένη[11,12].

Αξονική Τομογραφία

Η CT παραμένει η απεικονιστική εξέταση εκλογής για την απεικόνιση των εστιακών βλαβών του ήπατος . Με τη χρήση της ελικοειδούς (spiral) CT, η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου αγγίζει το 95% για βλάβες μεγαλύτερες από 1εκ. Η Spiral CT έχει επίσης βελτιώσει το χαρακτηρισμό πολλαπλών ή μικρών βλαβών του ήπατος που προηγουμένως ήταν δύσκολο να εκτιμηθούν με απλή CT. Η χρήση πολυφασικών πρωτοκόλλων δύναται να συμβάλει ουσιαστικά στην ανίχνευση αλλά και στη διαφοροδιάγνωση[13,14]. Η Multislice CT επιτρέπει ταχύτερες και λεπτομερέστερες εξετάσεις (υψηλή διακριτική ικανότητα) βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο την απεικόνιση του ήπατος. Πρόκειται για μια ελικοειδή CT τεχνική η οποία χρησιμοποιεί πολλαπλές σειρές ανιχνευτών που εκτίθενται ταυτόχρονα κατά τη διάρκεια μιας περιστροφής του καθοδικού σωλήνα εκπομπής ακτίνων Χ. Ταυτόχρονα, η ταχύτητα περιστροφής του καθοδικού σωλήνα σε αυτούς τους αξονικούς τομογράφους είναι αυξημένη. Αυτό σε πρακτικό επίπεδο μεταφράζεται σε μια ταχεία εξέταση με αυξημένη διακριτική ικανότητα και πολύ λεπτότερες τομές. Δηλαδή το σύνολο του ήπατος μπορεί να σαρωθεί σε πολύ λιγότερο χρόνο και με πολύ μεγαλύτερη λεπτομέρεια.

Επιπλέον, η μέθοδος δύναται να χρησιμοποιηθεί για την ακριβή προεγχειρητική εκτίμηση της ανατομικής της ηπατικής αρτηρίας σε περίπτωση ηπατεκτομής ή μεταμόσχευσης ήπατος μέσω δισδιάστατης και τρισδιάστατης απεικόνισης[14,15].

Μαγνητική Τομογραφία

Ο ρόλος της MRI έχει αναβαθμιστεί σημαντικά στην ανίχνευση και στον προσδιορισμό των ηπατικών εξεργασιών με την εισαγωγή γρήγορων ακολουθιών (fast breath-hold sequences-turbo spin echo, TSE and gradient echo, GRE) και με τη χρήση σκιαγραφικών ουσιών ειδικών για το ήπαρ (Mn-DPDP, σωματίδια υπερπαραμαγνητικού οξειδίου του σιδήρου-SPIO)[13,16]. Η δυναμική MRI με έγχυση σκιαγραφικού θεωρείται ανώτερη της CT στην ανάδειξη βλαβών μικρότερων του 1εκ.[13.17].

Μοριακή απεικόνιση (PET scan)

Ως μοριακή απεικόνιση ορίζεται η κατά τόπους εντοπισμένη και / ή περιστασιακά καταδεδειγμένη ευαισθησία μοριακών και κυτταρικών διαδικασιών in vivo. Ένα απεικονίσιμο μοριακό συμβάν δύναται να προκύψει ως υπερέκφραση ενός γονιδίου το οποίο παράγει ένα ειδικό messenger DNA . Η υπερεκφραζόμενη πρωτείνη μπορεί να είναι ένα ένζυμο ή να βρίσκεται ενσωματωμένη σε υποδοχείς ή μεταφορείς της κυτταρικής επιφάνειας. Κάθε βήμα αυτής της διαδικασίας αποτελεί και ένα δυνητικό στόχο μοριακής απεικόνισης.Οι μέθοδοι πυρηνικής ιατρικής παρέχουν τη δυνατότητα εξαιρετικά λεπτομερούς μοριακής απεικόνισης λόγω της υψηλής ευαισθησίας τους στην αποκάλυψη ακόμη και πολύ μικρών ποσοτήτων ραδιοφαρμάκου. Σήμερα στην πρώτη γραμμή της κλινικής έρευνας, όσον αφορά την απεικόνιση του ΗΚΚ, βρίσκεται η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET). Η φθόριο-δεσοξύ-γλυκόζη αποτελεί τον ευρύτερα χρησιμοποιούμενο ανιχνευτή αναφορικά με την ως άνω μεθοδολογία .Επίσης, το οξυγόνο 15 PET σύστημα απεικόνισης επιτρέπει τον υπολογισμό της αιματικής ροής τόσο από το ήπαρ όσο και από τον όγκο. Προς το παρόν όμως, η ανάπτυξη της μεθόδου παρουσιάζει δυσχέρειες οφείλομενες κυρίως σε σχετική αστοχία του συστήματος μεταφοράς του ραδιοφαρμάκου[18].

Νεότεροι καρκινικοί δείκτες

Ο ιδεώδης καρκινικός δείκτης για τον ΗΚΚ θα πρέπει να εμφανίζει απόλυτη ειδικότητα και ευαισθησία όσον αφορά τη νόσο και να μην ανιχνεύεται σε προκαρκινικές αλλοιώσεις. Θα πρέπει επίσης να παρουσιάζει εξαιρετική ευαισθησία στην ανίχνευση του πρώιμου ΗΚΚ, όταν ακόμη η νόσος είναι δυνητικά θεραπεύσιμη. Τέλος θα πρέπει να είναι εύκολα μετρήσιμος, η μεθοδολογία να παρουσιάζει επαναληψιμότητα, να μην είναι επεμβατικής φύσεως και να είναι αποδεκτή τόσο από ιατρούς όσο και από ασθενείς.

Με βάση το ως άνω σκεπτικό διάφοροι βιοδείκτες (des-gamma-καρβόξυ-προθρομβίνη, lens culinaris agglutinin-ενεργώς AFP, ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων, ινσουλινοειδής αυξητικός παράγοντας) τελούν υπό δοκιμή με τελικό στόχο την εφαρμογή στην κλινική πράξη. Ακόμη όμως η βιβλιογραφία είναι περιορισμένης έκτασης, οι εφαρμοζόμενες μεθοδολογίες υφίστανται ετερογένεια, υπάρχει περιορισμένη ανάλυση δημογραφικών και αιτιολογικών

στοιχείων και έλλειψη μελετών επί μεγάλου πληθυσμιακού δείγματος αναφορικά με την ευαισθησία και ειδικότητα των ως άνω δεικτών σε ασυμπτωματικά και πρώιμα στάδια της νόσου[19].

Θεραπεία

Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την πρόταση ενός θεραπευτικού αλγόριθμου για τον ΗΚΚ, ο οποίος θα υιοθετηθεί παγκοσμίως. Η μεταμόσχευση ήπατος (από πτωματικούς ή ζώντες δότες), η χειρουργική αφαίρεση, η διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI) και ο μέσω καθετήρα αρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE) επιτυγχάνουν ένα σχετικά υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης και μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε θεραπευτικές ή αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις αλλά μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρούς (d <5cm) όγκους[1,20-26]. Η εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων, μικροκυμάτων, ακτίνων laser, φωτοπηξίας και η κρυοχειρουργική είναι σχετικά νέες θεραπευτικές μέθοδοι με αποτελεσματικότητα κάποιες φορές συγκρίσιμη με την PEI, αλλά η εμπειρία είναι ακόμη περιορισμένη[27-30].

Δυστυχώς, οι ως άνω θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι αποτελεσματικές μόνο στο 30% των ασθενών με ΗΚΚ, ενώ οι υπόλοιποι δύνανται να ωφεληθούν μόνο από παρηγορητικές μορφές θεραπείας όπως η ενδαρτηριακή χορήγηση ραδιενεργών ή χημειοθεραπευτικών παραγόντων, η συστηματική χημειοθεραπεία, η χορήγηση ορμονών ή βιταμινών και οι διάφοροι συνδυασμοί των μεθόδων που προαναφέρθηκαν με αντικρουόμενη επίδραση στην επιβίωση και ποιότητα ζωής (σχήμα 1)[31-37].

Μεταμόσχευση

Θεωρητικά, η ιδανική θεραπεία του ΗΚΚ θα έπρεπε να περιλαμβάνει όχι μόνο τη συνολική αφαίρεση του όγκου/ων, αλλά επίσης και τη διόρθωση της υποκείμενης ηπατικής νόσου που προδιαθέτει στη δημιουργία των όγκων αυτών. Σήμερα, η μόνη θεραπευτική προσέγγιση που μπορεί να επιτύχει και τους δύο αυτούς στόχους είναι η ολική εξαίρεση του ήπατος και η ταυτόχρονη ορθοτοπική μεταμόσχευση (OLT). Παρά τα αρχικά απογοητευτικά αποτελέσματα, η μελέτη των Mazzafero και συνεργατών, το 1996, καθιέρωσε την OLT ως βιώσιμη και εφικτή θεραπευτική επιλογή για τον ΗΚΚ. Η ως άνω μελέτη έδειξε ότι όταν η OLT περιοριζόταν σε ασθενείς με πρώιμο ΗΚΚ (μία βλάβη με διάμετρο <5εκ. ή 2-3 βλάβες όλες με διάμετρο μικρότερη ή ίση με 3εκ.) το ποσοστό 4ετούς επιβίωσης προσέγγιζε το 75%. Παρόμοιο με τα ποσοστά επιβίωσης για ασθενείς με κίρρωση χωρίς ΗΚΚ[37].

Τα κριτήρια που προτάθηκαν από τους Mazzaferro και συνεργάτες έγιναν γνωστά ως τα κριτήρια του Μιλάνου και έχουν εφαρμοσθεί παγκοσμίως στην επιλογή ασθενών με ΗΚΚ προς μεταμόσχευση. Άλλες μελέτες έχουν επιβεβαιώσει τα ως άνω αποτελέσματα[38-40].

Ηπατεκτομή

Δυστυχώς, η τρέχουσα έλλειψη μοσχευμάτων από πτωματικούς δότες εμποδίζει την εφαρμογή της OLT ως θεραπευτικής επιλογής για όλους τους ασθενείς με ΗΚΚ, ενώ η αναμονή για πτωματικό δότη και μεταμόσχευση επιμηκύνει το διάστημα μεταξύ διάγνωσης και θεραπείας. Έτσι, ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια για μεταμόσχευση αλλά που έχουν καλά αντιρροπούμενη κίρρωση και επαρκές ηπατικό παρέγχυμα - υπόλλειμμα θα πρέπει να υποβάλλονται σε αφαίρεση του όγκου. Για ασθενείς με όγκο πέραν των κριτηρίων για OLT η αφαίρεση ή καταστροφή αυτού πρέπει να θεωρούνται ως οι απόλυτες τεχνικές αντιμετώπισης.

Μέχρι σήμερα, αξιοσημείωτη γνώση και εμπειρία έχει συσσωρευτεί για τη θεραπεία του ΗΚΚ με ηπατεκτομή. Το ποσοστό χειρουργικής θνητότητας για την ηπατεκτομή έχει μειωθεί από 10-20% που ήταν στη δεκαετία του 1980 σε λιγότερο από 5%[41-43].

Οι πιο σημαντικές παράμετροι που πρέπει να ληφθούν υπόψη στην επιλογή των ασθενών για μερική ηπατεκτομή είναι η βασική ηπατική λειτουργία, το μέγεθος του όγκου και η κατανομή της ηπατικής μάζας. Ακτινολογικές διαγνωστικές δοκιμασίες, ιϊκοί ορολογικοί δείκτες, καρκινικοί δείκτες καθώς επίσης και ο συνυπολογισμός πιθανής καρδιακής νόσου, σακχαρώδη διαβήτη, ασκίτη, ικτέρου, της θρέψης καθώς και η αξιολόγηση των ηπατικών εφεδρειών θεωρούνται σημαντικές δοκιμασίες για τον καθορισμό των παραμέτρων που προαναφέρθηκαν. Το σύστημα σταδιοποίησης Child – Pugh παραμένει το πιο χρήσιμο εργαλείο αξιολόγησης για ασθενείς υποψήφιους για μερική ηπατεκτομή. Σε ασθενείς που τελικά θα θεωρηθούν υποψήφιοι για μεταμόσχευση ήπατος, η αξιολόγηση βάση του συστήματος Model for End – Stage Liver Disease (MELD) – (Μοντέλο για Τελικού Σταδίου Ηπατική Νόσο) είναι επίσης χρήσιμη[44].

Υποτροπή μετά από εκτομή ΗΚΚ είναι συνήθης και μπορεί να μην εμφανισθεί για χρόνια. Η παρακολούθηση πρέπει να περιλαμβάνει προσδιορισμό των επιπέδων AFP στον ορό και ηπερηχογραφικό έλεγχο του ήπατος, ενώ και η αξονική τομογραφία έχει επίσης ένδειξη, αλλά σε λιγότερο συχνά διαστήματα.

Σε κάποιους ασθενείς, η AFP είναι ο καλύτερος δείκτης υποτροπής της νόσου. Παρόλα αυτά, σε σχεδόν 15–50% των ασθενών με αυξημένη τιμή AFP μαζί με τον αρχικό όγκο, δεν ανιχνεύθηκε αύξηση κατά την υποτροπή[45,46].

Διαδερμικές μέθοδοι εξαίρεσης/καταστροφής του όγκου

[Διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI) και χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RF)]

Συγκρινόμενη με τη χειρουργική αφαίρεση η PEI ή η καταστροφή του όγκου με οξικό οξύ έχουν την ικανότητα να καταστρέψουν τη νεοπλασματική βλάβη χάρη σε μία εκλεκτική διήθηση του ΗΚΚ, με παράλληλη διατήρηση του περιβάλλοντος περιφερικού ιστού και άρα προφύλαξη της ηπατικής λειτουργίας[47]. Τόσο το διάλυμα αλκοόλης όσο και του οξικού οξέος, είναι διαθέσιμα σε υγρή μορφή, έχουν χαμηλό κόστος, είναι παχύρρευστα, πολύ κυτταροτοξικά και αποτελεσματικά. Μελέτες έχουν καταδείξει ότι διάλυμα 50% οξικού οξέος μπορεί να έχει καλύτερα αποτελέσματα από ότι η απόλυτη αλκοόλη (95%) με λιγότερη τοπική υποτροπή και καλύτερα ποσοστά μονοετούς και διετούς επιβίωσης[48].

Οι υποψήφιοι για τις παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις δύνανται να διαχωρισθούν σε αυτούς που επιλέγουν να υποβληθούν σε διαδερμική χημική καταστροφή του όγκου αντί άλλων θεραπευτικών επιλογών και σε αυτούς που δε δύνανται για διάφορους λόγους να υποβληθούν σε άλλες θεραπείες όπως μεταμόσχευση ή χειρουργική εξαίρεση.

Τα κριτήρια επιλογής για τη μέθοδο περιλαμβάνουν μέγεθος όγκου μικρότερο ή ίσο των 5εκ., τρείς ή λιγότερες βλάβες, απουσία εξωηπατικής διασποράς της νόσου στις απεικονιστικές εξετάσεις ρουτίνας, απουσία θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας, κίρρωση σταδίου A ή B κατά Child – Pugh και ηλικία μικρότερη των 75 ετών[47]. Κριτήρια αποκλεισμού αποτελούν οι μη αναστρέψιμες διαταραχές πηκτικότητας καθώς και το να μην πληρείται κανένα από τα κριτήρια εισόδου[49]. Ως σημαντικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια της PEI θεωρούνται η περιτοναϊκή ή υποκάψια αιμορραγία, η αιμοχολία, το ηπατικό απόστημα, ο πνευμοθώρακας και η διασπορά καρκινικών κυττάρων στην πορεία της βελόνης[50,51].

Η ελικοειδής αξονική τομογραφία με έγχυση σκιαγραφικού υλικού και η υπερηχοτομογραφία κατόπιν ενδαρτηριακής έγχυσης CO2 θεωρούνται οι πλέον ευαίσθητες απεικονιστικές μέθοδοι για την παρακολούθηση ασθενών που υπεβλήθησαν σε PEI[52,53].

Η χρήση ραδιοσυχνοτήτων είναι μία σχετικά νέα θεραπευτική προσέγγιση που έχει αποσπάσει σημαντική προσοχή ως εναλλακτική μέθοδος της PEI και επομένως και της χειρουργικής προσέγγισης στην αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Παρότι μακροχρόνια παρακολούθηση σε ασθενείς με ΗΚΚ και χρήση ραδιοσυχνοτήτων ακόμη εκκρεμεί, τα αποτελέσματα από πολλές κλινικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την αποτελεσματικότητα της μεθόδου[54,55].

Τα κριτήρια επιλογής ασθενών, οι περιορισμοί και οι επιπλοκές της μεθόδου είναι παρόμοιες αυτών της PEI[56,57]. Συγκρίνοντας τις δύο μεθόδους, οι Lin et al. σε μία πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη με 157 ασθενείς αναφέρουν ότι η χρήση ραδιοσυχνοτήτων απέδωσε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα από αυτά της συμβατικής και αυξημένης δόσεως έγχυσης αιθανόλης στην αντιμετώπιση όγκων μικρότερων των 4εκ.[58].

Ενδαρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE)

Ο μέσω καθετήρα αρτηριακός χημειοεμβολισμός των ηπατικών όγκων έχει πρωτοπεριγραφεί στην ιατρική βιβλιογραφία πριν 20 έτη περίπου[59]. Παρότι έχει φανεί ότι συμβάλλει στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε καλά επιλεγμένους υποψηφίους, μόνο 12 % από όλους τους ασθενείς με ΗΚΚ δύνανται να θεωρηθούν τελικά υποψήφιοι για αυτή τη μορφή θεραπευτικής αντιμετώπισης. Ασθενείς με καλή ηπατική λειτουργία και πολυεστιακούς όγκους χωρίς αγγειακή διήθηση φαίνεται πως είναι η καλύτερη ομάδα υποψηφίων[60].

Διάφορες επιπλοκές μπορούν να προκύψουν από την εφαρμογή της TACE[61] και δύνανται να διακριθούν σε αυτές που σχετίζονται άμεσα με τη διαδικασία όπως: αρτηριακή ρήξη ή απόφραξη, αντίδραση στη χημική ουσία, αιματώματα στο σημείο παρακέντησης, εκ παραδρομής χημειοεμβολισμός παρακείμενων οργάνων και δημιουργία ηπατικών εμφράκτων και στις καθυστερημένες επιπλοκές όπως ηπατική ανεπάρκεια, δημιουργία ηπατικού αποστήματος και χρόνια αρτηριακή απόφραξη[62].

Μικροσφαιρίδια Υτρίου-90

Η χρήση μικροσφαιριδίων εμπλουτισμένων με Ύτριο-90 τα οποία χορηγούνται από τις ηπατικές αρτηρίες έχει δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα τόσο όσον αφορά στην ασφάλεια όσο και στην επιβίωση ασθενών με ανεγχείρητο ΗΚΚ και συνοδό κίρρωση. Συγκεκριμένα η επιβίωση ήταν παρόμοια με αυτή των ασθενών που υποβάλλονται σε TACE ενώ οι ανεπιθύμητες ενέργειες σαφώς ηπιότερες και λιγότερες. Έτσι η μέθοδος προτείνεται για επιλεγμένους ασθενείς αν και, μελέτες με μεγαλύτερο πληθυσμιακό δείγμα απαιτούνται για την εδραίωση της[63].

Νέοι παράγοντες

- **Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες:** Διάφοροι συστηματικοί παράγοντες όπως ανάλογα της θαλιδομίδης, αγγειοστατίνης, ενδοστατίνης, θρομβοστατίνης και ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) βρίσκονται υπό έρευνα για την αντιμετώπιση του ΗΚΚ[64,65]. Η αγγείωση του ΗΚΚ καθιστά τον εν λόγω όγκο άριστο υποψήφιο για τη δράση αυτών των παραγόντων.
- **Αναστολείς της σηματοδότησης του αυξητικού παράγοντα και των ενζύμων του κυτταρικού κύκλου (sorafenib, sunitinib, mTOR κ.λπ.)**[66-69].Το σκεύασμα Nexavar (Sorafenib), έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων και Τροφίμων (FDA) για πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ και κίρρωση σταδίου A, αφού προηγουμένως είχε καταδείξει σημαντικά μεγαλύτερους δείκτες διάμεσης συνολικής επιβίωσης έναντι του placebo (OS 10,7 vs 7,9). Η δε επίπτωση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια με αυτή του εικονικού φαρμάκου[70].
- **Μη ειδικοί παράγοντες αυξητικής αναστολής** συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιητών απόπτωσης, τριοξειδίου του αρσενικού και οκτρεοτίδης βραδείας αποδέσμευσης[35,65,71,72].

Βιβλιογραφία

1. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol 2001; 35:421-430.
2. Bru C, Maroto A, Bruix J, et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration biopsy in patients with hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 1989; 34:1765-1769.
3. Longchampt E, Patriarche C, Fabre M. Accuracy of cytology vs microbiopsy for the diagnosis of well-differentiated hepatocellular carcinoma and macroregenerative nodule. Definition of standardized criteria from a study of 100 cases. Acta Cytol 2000; 44:515-523.
4. Huang GT, Sheu JC, Yang PM, et al. Ultrasound-guided cutting biopsy for the diagnosis of hepatocellular carcinoma – a study based on 420 patients. J Hepatol 1996; 25:334-338.
5. Takamori R, Wong LL, Dang C, et al. Needle-tract implantation from hepatocellular cancer: is needle biopsy of the liver always necessary. Liver Transpl 2000; 6:67-72.
6. Talwalkar J, Gores G. Diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127:S126-S132.
7. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated non-surgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. Hepatology 1999; 29:62-67.
8. Levy I, Sherman M. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. Gut 2002; 50:881-885.
9. Cancer of the Liver Italian Program Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. Hepatology 1998; 28:751-755.
10. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Group d' Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. J Hepatol 1999; 31:133-141.
11. Tanaka S, Ioka O, Oshikawa Y, et al. Dynamic sonography of hepatic tumors. AJR 2001; 177:799-805.
12. Sommer G, Olcott E, Tai L. Liver tumors: Utility of characterization at Dual-Frequency U/S. Radiology 1999; 211:629-636.
13. Mathias P. Modern liver imaging: CT versus MR. Schering Diagnostic 2001.
14. Winter TC, Freeny PC, Nghiem HV, et al. Hepatic arterial anatomy in transplantation candidates: Evaluation with three-dimensional CT arteriography. Radiology 1995; 195:363.
15. Szklaruk J, Silverman PM, Charnsangavej C. Imaging in the diagnosis, staging, treatment, and surveillance of hepatocellular carcinoma. AJR 2003; 180:441-454.
16. Schneider GK. Liver specific contrast agents: Un update. ISMRM 2006 Annual Meeting. Continuing Education.
17. Braga HJV, Choti MA, Lee VS, et al. Liver lesions: Manganese-enhanced MR and dual-phase helical CT for preoperative detection and characterization-comparison with receiver operating characteristic analysis. Radiology 2002; 223:525-531.
18. Gharib AM, Thomasson D, Li KCP. Molecular imaging of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127:S153-S158.
19. Marrero JA, Lok AS. Newer markers for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127:S113-S119.
20. Villa F, Raldini GM, Pasquinelli C. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Italy. Male sex, hepatitis B virus, non-A non-B infection and alcohol. Cancer 2000; 62:611-615.
21. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut 2000; 47:131-136.
22. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment of small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology2000; 32:1224-1229.
23. Wall WJ. Liver transplantation for hepatic and biliary malignancy. Semin Liver Dis 2000; 20:425-436.
24. Marcos A. Right lobe living donor liver transplantation: a review. Liver Transpl 2000; 6:3-20.
25. Yamamoto J, Okada S, Shimada K, et al. Treatment strategy for small hepatocellular carcinoma: comparison of long-term results after percutaneous ethanol injection therapy and surgical treatment. Hepatology 2001; 34:707-713.
26. Jansen MC, van Hillegersberg R, Chamulau RA, et al. Outcome of regional and local ablative therapies for hepatocellular carcinoma: a collective review. Eur J Surg Oncol 2005; 31:331-347.
27. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, et al. Small hepatocel-

lular carcinoma in cirrhosis: randomised comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003; 228:235-240.
28. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. Radiology 2002; 223:331-337.
29. Giorgio A, Tarantino L, de Stefano G, et al. Interstitial laser photocoagulation under ultrasound guidance of liver tumors: results in 104 treated patients. Eur J Ultrasound 2000; 11:181-188.
30. Wong WS, Patel SC, Cruz FS, et al. Cryosurgery as a treatment for advanced stage hepatocellular carcinoma: results, complication and alcohol ablation. Cancer 1998; 82:1268-1278.
31. Hamoto T, Nakahara H, Tashiro H, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. J Surg Oncol 2002; 80:143-148.
32. Law WY, Ho S, Leung WT, et al. What determines survival duration in hepatocellular carcinoma treated with intraarterial Yttrium-90 microspheres? Hepatogastroenterology 2001; 33:338-340.
33. Patt YZ, Hassan MM, Lazano RD, et al. Phase II trial of systemic continuous fluorouracil and subcutaneous recombinant interferon Alfa-2b for treatment of hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2003; 21:421-427.
34. Chow PK, Tai BC, Tan CK, et al. Asian-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. High-dose tamoxifen in the treatment of inoperable hepatocellular carcinoma: A multicenter randomized controlled trial. Hepatology 2002; 36:1221-1226.
35. Dimitroulopoulos D, Xinopoulos D, Tsamakidis K, et al. Long acting octreotide in the treatment of advanced hepatocellular cancer and overexpression of somatostatin receptors: Randomized placebo-controlled trial. World J Gastroenterol 2007; 13:3164-3170.
36. Dalhoff K, Dancey J, Astrup L, et al. A phase II study of the vitamine D analogue Seocalcitol in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2003; 89:252-257.
37. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Orthotopic liver transplantation: treatment of choice in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma? N Engl J Med 1996; 334:693-699.
38. Bismouth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 1999; 19:311-322.
39. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. Hepatology 1999; 30:1434-1440.
40. Jonas S, Bechstein WO, Steinmuller T, et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Hepatology 2001; 33:1080-1086.
41. Fong Y, Sun RL, Jamagin W, et al. An analysis of 412 cases of hepatocellular carcinoma at a Western center. Ann Surg 1999; 229:790-799.
42. Fan ST, Ng IO, Poon RT, et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma: the surgeon's role in long-term survival. Arch Surg 1999; 134:1124-1130.
43. Poon RT, Fan ST, Lo CM, et al. Improving survival results after resection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of 377 patients over 10 years. Ann Surg 2001; 234:63-70.
44. Freeman RB Jr, Wiesner RH, Harper A, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002; 8:851-858.
45. Suenaga M, Suguira H, Kokaba Y, et al. Repeated resection for recurrent hepatocellular carcinoma in eighteen cases. Surgery 1994; 115:452-457.
46. Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, et al. Clinical management of recurrent hepatocellular carcinoma after primary resection. Br J Surg 1988; 75:203-206.
47. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Cancer 1992; 69:925-929.
48. Ohniski K, Yoshioka H, Ito S, et al. Prospective randomized controlled trial comparing percutaneous acetic acid injection and percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Hepatology 1998; 27:67-72.
49. Lee MJ, Mueller PR, Dawson SL, et al. Percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatic tumors: indications, mechanism of action, technique and efficacy. Am J Roentgenol 1995; 164:215-220.
50. Liang HL, Yang FC, Pan HB, et al. Small hepatocellular carcinoma: safety and efficacy of single high-dose percutaneus acetic acid injection for treatment. Radiology 2000; 214:769-774.
51. Livraghi T, Giorgio A, Marin G, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis in 746 patients: long-term results of percutaneous ethanol injection. Radiology 1995; 197:101-108.
52. Solbrati L, Goldberg SN, Ierace T, et al. Radio-frequency ablation of hepatic metastases: postprocedual assessment with a US microbubble contrast agent-early experience. Radiology 1999; 211:643-649.
53. Numata K, Tanaka K, Kiba T, et al. Nonresectable hepatocellular carcinoma: improved percutaneous ethanol injection therapy by CO2-enhanced sonography. Am J Roentgenol 2001; 177:789-798.
54. Rossi S, Buscarini E, Garbagnati F, et al. Percutaneous treatment of small hepatic tumors by an expandable RF needle electrode. AJR Am J Roentgenol 1998; 170:1015-1022.
55. Shirato K, Marimoto M, Tomita N, et al. Small hepatocellular carcinoma: therapeutic effectiveness of percutaneous radiofrequency ablation therapy with a LeVeen needle electrode. J Ultrasound Med 2002; 21:67-76.
56. Curley SA, Izzo F, Ellis LM: Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. Ann Surg 2000; 232:331-391.
57. Buscarini L, Buscarini E, Di Stasi M, et al. Percutaneous radiofrequency ablation of small hepatocellular carcinoma: long results. Eur Radiol 2001; 11:914-921.
58. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, et al. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. Gastroenterology 2004; 127:1714-1723.
59. Goldstein HM, Wallace S, Anderson JH. Transcatheter occlusion of abdominal tumors. Radiology 1976; 120:539-545.
60. Bruix J, Sala M, Llovet JM. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterlogy 2004; 127:179-188.
61. Gates J, Hartnell GG, Stuart KE, et al. Chemoembolization of hepatic neoplasms: safety, complications and when to worry. Radiographics 1999; 19:399-414.
62. Song SY, Chung JW, Han JK, et al. Liver abscess after transcatheter oily chemoembolization for hepatic tumors: incidence, predisposing factors, and clinical outcome. JVIR 2001; 12:313-320.
63. Geschwind JFH, Salem R, Carr BI, et al. Yttrium-90 microspheres for the treatment of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127:194-205.
64. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Durable clinical response of refractory hepatocellular carcinoma to orally administered thalidomide. Am J Clin Oncol 2000; 23:319-321.
65. Carr B: Hepatocellular carcinoma: Current management and future trends. Gastroenterology 2004; 127:S218-S224.
66.Semela D, Piguet AC, Kolev M, et al. Vascular remodelling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2007; 46:840-848.
67. Liu L, Cao Y, Chen C, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/S. Cancer Res 2006; 66:11851-11858.
68. Abou-Alfa G, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006; 24:4293-4300.
69. Faivre S, Raymond E, Degos F, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): an international phase II trial. Abstract ILCA 2007.
70. Llovet J, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Randomized phase III trial of sorafenib versus placebo in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). Abstract ASCO 2007.
71. Reinisch W, Holub M, Katz A, et al. Prospective pilot study of recombinant granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and interferon-gamma in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. J Immunother 2002; 25:489-499.
72. Samonakis D, Moschandreas J, Arnaoutis T, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with long acting somatostatin analogues. Oncol Rep 2002; 9:903-907.
73. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma . Lancet 2003; 362:1907-1917.

IG