



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ 2015

Ε΄ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ 5 Ιουνίου 2015

Καρκίνος του ήπατος: Εκτομή ή μεταμόσχευση ?

Ιωάννης Φούζας, Βασίλειος Παπανικολάου.

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης ήπατος (ΜΗ) στην θεραπεία των νεοπλασμάτων του ήπατος έχει αλλάξει σημαντικά τα τελευταία 20 χρόνια. Παρά την περιορισμένη επιτυχία των αρχικών μεταμοσχεύσεων σε ασθενείς με πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος,¹ η καλύτερη επιλογή των ληπτών οδήγησε στην βελτίωση των αποτελεσμάτων και στην αποδοχή της ΜΗ στην θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ). Σήμερα, επεκτείνονται οι ενδείξεις της ΜΗ σε ΗΚΚ, ενώ αρχίζει να εφαρμόζεται και σε άλλους σπανιότερους τύπους νεοπλασμάτων, όπως το πρωτοπαθές ηπατικό επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma, HEHE), οι ηπατικές μεταστάσεις νευροενδοκρινικών όγκων και το περιτυλαίο χολαγγειοκαρκίνωμα. Επιπλέον, υπάρχουν αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές ΜΗ σε ηπατοβλαστώματα, ινοπεταλιώδη ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, πρωτοπαθή ηπατικά σαρκώματα και ηπατικές μεταστάσεις από καρκίνο του παχέος εντέρου².

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) προέρχεται από τα παρεγχυματικά κύτταρα του ήπατος. Είναι ο κυριότερος (90%) πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος, ο 5^{ος} συχνότερος καρκίνος παγκοσμίως με δυσχερή αντιμετώπιση και πτωχή πρόγνωση και αποτελεί το 3^ο συχνότερο αίτιο θανάτου από καρκίνο^{3, 4}. Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση του ΗΚΚ είναι η χρόνια ηπατίτιδα Β και C, η

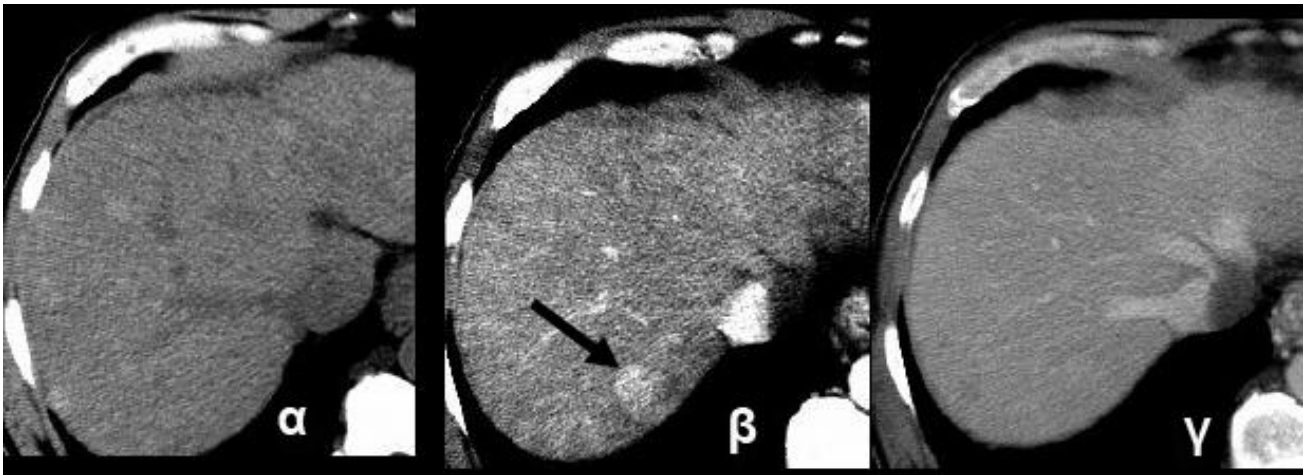
αλκοολική κίρρωση και η μη – αλκοολική στεατοηπατίτιδα^{5, 6}. Η χρόνια φλεγμονή, η συνεχής αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος και η επίδραση ογκογόνων ιών προκαλούν βλάβη στο DNA των ηπατοκυττάρων και την αρχή της νεοπλασματικής εκτροπής⁷. Ο ΗΚΚ, συνήθως (80–90%), αναπτύσσεται σε κίρρωτικό ήπαρ, αποτελώντας τη συχνότερη αιτία θανάτου των κίρρωτικών ασθενών, μετά από την ευρεία διάδοση της μεταμόσχευσης ήπατος για την αντιμετώπιση των εκδηλώσεων της ηπατικής ανεπάρκειας⁸.

Ο ΗΚΚ σπάνια εμφανίζεται πριν από την ηλικία των 40 ετών, ενώ η συχνότητα του κορυφώνεται στην ηλικία των 70 ετών. Η διάγνωση του ΗΚΚ μπορεί είτε να γίνει σε τυχαίο έλεγχο ρουτίνας, είτε κατά την διαφορική διάγνωση διαταραχών των ηπατικών δοκιμασιών, είτε ακόμη κατά την διερεύνηση κλινικών συμπτωμάτων, η βαρύτητα των οποίων εξαρτάται από το στάδιο του όγκου και την λειτουργική κατάσταση του υπολοίπου ήπατος. Στις ανεπτυγμένες χώρες, ένας αυξανόμενος αριθμός ΗΚΚ ανακαλύπτεται σε ασυμπτωματικό στάδιο, κατά τον περιοδικό έλεγχο των ασθενών με χρόνια ηπατοπάθεια. Καθώς ο όγκος αυξάνεται σε μέγεθος, μπορεί να προκαλέσει άλγος δεξιού υποχονδρίου και οσφύος, κακουχία, ανορεξία, απώλεια βάρους ή και πυρετό. Τα συμπτώματα μπορούν να εμφανισθούν οξέως, λόγω αυτόματης ρήξης του όγκου, διήθησης των ηπατικών φλεβών ή και της κάτω κοίλης φλέβας, της πυλαίας φλέβας ή των χοληφόρων, προκαλώντας ίκτερο ή αιμοχολία. Παρανεοπλασματικά σύνδρομα που έχουν συσχετισθεί με τον ΗΚΚ είναι η θρομβοκυττάρωση και η υπερπηκτικότητα, με συνοδό φλεβική θρόμβωση, η υπερασβεστιαμία και η υπογλυκαιμία. Τελικά, σε ασθενείς με κίρρωση, η πρώτη εκδήλωση του ΗΚΚ μπορεί να είναι η αιφνίδια ρήξη της αντιρρόπησης με επιδείνωση του ασκίτη ή εγκεφαλοπάθεια^{9, 10}.

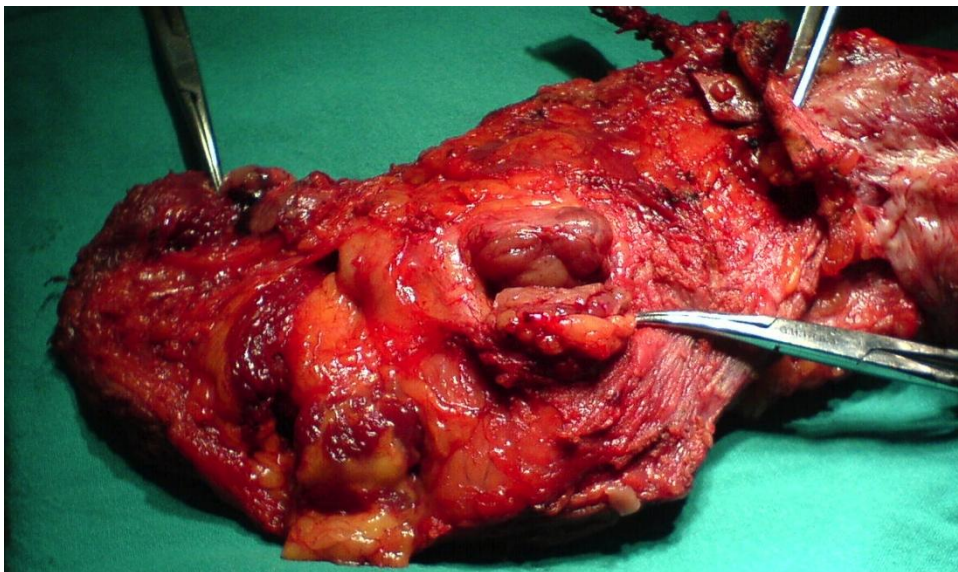
Το υπερηχογράφημα και η μέτρηση της α-εμβρυικής πρωτεΐνης στο αίμα, είναι εξετάσεις διαλογής κατά την πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση. Η διάγνωση του ΗΚΚ πρέπει να επιβεβαιωθεί με ελικοειδή αξονική τομογραφία τεσσάρων φάσεων ή με δυναμική μαγνητική τομογραφία, με σκιαστικό, στις οποίες αναδεικνύεται όγκος με πρόσληψη του σκιαστικού στην αρτηριακή φάση και έκπλυση (washout) στην φλεβική / καθυστερημένη φάση¹¹. (Εικόνα 1) Ο ρόλος της βιοψίας στην διάγνωση του ΗΚΚ είναι αμφιλεγόμενος. Η βιοψία ήπατος παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στους κίρρωτικούς ασθενείς, ενώ έχει συσχετισθεί με αυξημένη συχνότητα διασποράς του νεοπλάσματος, τόσο τοπικά στην πορεία της βελόνας, όσο και αιματογενώς. (Εικόνα 2) Οι ανωτέρω επιπλοκές εξισορροπούνται από τον κίνδυνο να υποβληθεί ένας ασθενής χωρίς καρκίνο σε επιθετικές θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η ηπατεκτομή ή η



μεταμόσχευση¹². Η βιοψία τους κίρρωτικούς ασθενείς ενδείκνυται μόνο όταν όγκος είναι > 1 cm, χωρίς να παρουσιάζει τα ακτινολογικά ευρήματα του ΗΚΚ και σε μη κίρρωτικούς ασθενείς με ανασφαλή διάγνωση^{13, 14}. Η ιστολογική διάγνωση του ΗΚΚ ενισχύεται από ανοσοϊστοχημικές χρώσεις έναντι των heat-shock protein 70 (HSP70), glypican-3 (GPC3), glutamine synthetase (GS), CD34 and CK7 μελέτη της γονιδιακής έκφρασης για την διάκριση των δυσπλαστικών όζων από τα πρώιμα ΗΚΚ και την εκτίμηση της νεοαγγειογένεσης^{15, 16}.



Εικόνα 1: Ελικοειδής αξονική τομογραφία σε ασθενή 50 ετών με κίρρωση και ΗΚΚ (α), η οποία αναδεικνύει πρόσληψη του σκιαστικού στην αρτηριακή φάση (β) και έκπλυση (washout) στην φλεβική / καθυστερημένη φάση (γ).



Εικόνα 2: Υποτροπή του ΗΚΚ κατά μήκος της πορείας βελόνας της βιοψίας, ένα χρόνο μετά από μεταμόσχευση ήπατος, η οποία αντιμετωπίστηκε με ευρεία εκτομή του θωρακικού και του κοιλιακού τοιχώματος.

Η πρόγνωση των συμπτωματικών ασθενών με ΗΚΚ είναι δυσμενής με μέση επιβίωση 6 μήνες. Από την άλλη πλευρά, η τριετής επιβίωση των ασυμπτωματικών ασθενών, χωρίς κίρρωση, μπορεί να φθάσει και το 50% ¹⁷. Οι ανωτέρω παρατηρήσεις αναδεικνύουν την σημασία της σταδιοποίησης για την πρόγνωση και την επιλογή θεραπείας σε ασθενείς με ΗΚΚ. Η επιβίωση στους ασθενείς με ΗΚΚ εξαρτάται από το στάδιο του όγκου, την ηπατική λειτουργία και την γενική τους κατάσταση. Έχουν αναπτυχθεί αρκετά συστήματα σταδιοποίησης για ασθενείς με ΗΚΚ, όπως το TNM-AJCC ¹⁸, Okuda ¹⁹, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) ²⁰, Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) ²¹, Chinese University Prognostic Index (CUPI) ²², Japan Integrated Staging (JIS) ²³, and Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (GETCH) ²⁴. (Εικόνα 3)

ΜΕΘΟΔΟΙ ΕΚΤΙΜΗΣΗΣ ΗΚΚ

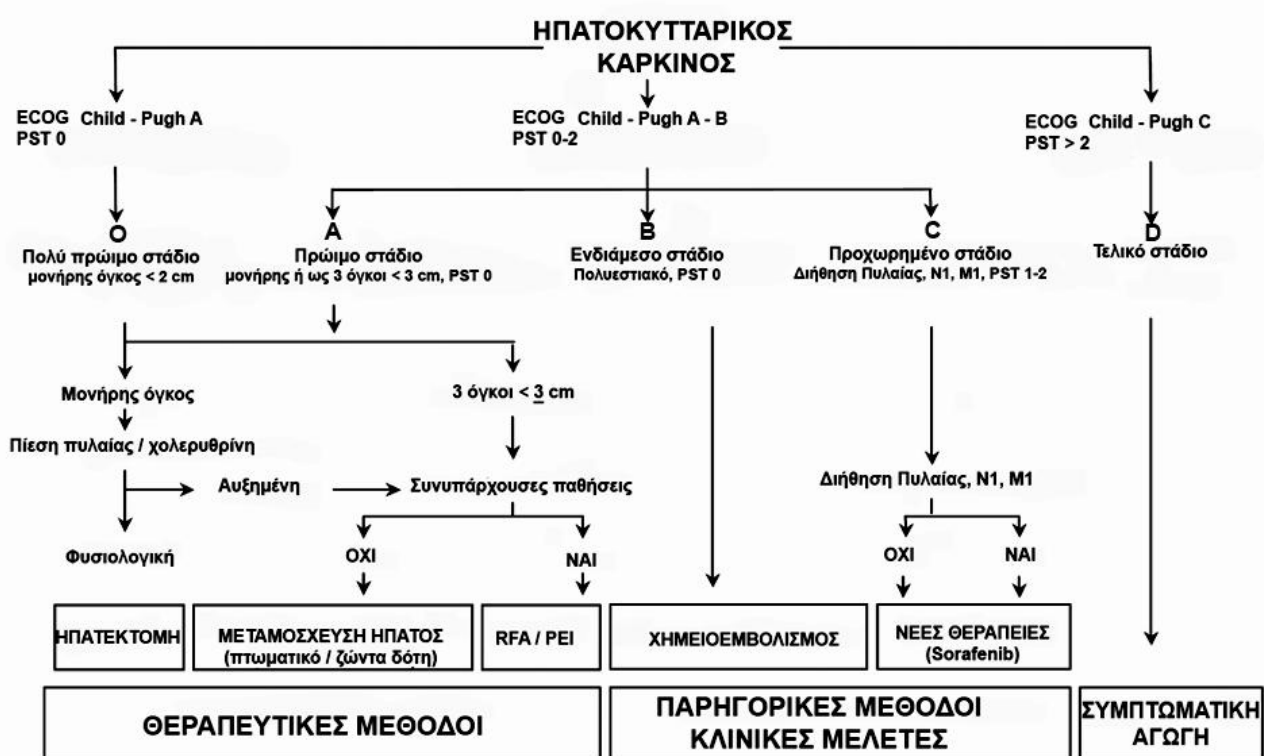
Μέθοδος	Αριθμός Όγκων	Μέγεθος Όγκου	Αγγειακή Επέκταση	Βαθμός Κακοήθειας	Ηπατική Επάρκεια	Μεταστάσεις	Συμπτώματα
CLIP	•	•	•		•		
CUPI	•	•	•	•	•	•	
AJCC	•	•	•	•		•	
Okuda		•			•		
JISS	•	•			•		
BCLC		•	•		•	•	•
Milan	•	•	•			•	
UCSF	•	•	•			•	

Chung H, Hepatol Res. 2007 Sep;37 Suppl 2:S210

Εικόνα 3. Συστήματα σταδιοποίησης για ασθενείς με ΗΚΚ

Η Αμερικανική, αλλά και η Ευρωπαϊκή εταιρεία μελέτης του ήπατος [American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), European Association for the

Study of the Liver (EASL)] έχουν υιοθετήσει το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του ήπατος της κλινικής της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) το οποίο έχει, επιπλέον, επικυρωθεί και από άλλες κλινικές μελέτες^{13, 14, 25}. Κατά το σύστημα BCLC, οι ασθενείς με ΗΚΚ κατηγοριοποιούνται σε πέντε στάδια (0, A, B, C, D), με βάση το στάδιο του όγκου (μέγεθος, αριθμός όζων, αγγειακή διήθηση, θετικοί λεμφαδένες, N και μεταστάσεις, M), την ηπατική λειτουργία (στάδιο Child-Pugh) και τη γενική κατάσταση [Performance Status, PST, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score]. Επιπλέον, περιλαμβάνει και κλινικές παραμέτρους, όπως η πυλαία υπέρταση, η χολερυθρίνη και οι συπάρχουσες παθήσεις, για το καθορισμό της προτεινόμενης θεραπευτικής αντιμετώπισης και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων. (Εικόνα 4)



Εικόνα 4. Το σύστημα σταδιοποίησης του καρκίνου του ήπατος της κλινικής της Βαρκελώνης (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC)). [Performance Status, PST, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score]

Οι περισσότεροι ασθενείς με ΗΚΚ πάσχουν και από ηπατική ανεπάρκεια και η θεραπευτική τους αντιμετώπιση πρέπει να γίνεται από ομάδα ειδικών ²⁶. Οι θεραπευτικές επιλογές για τον ΗΚΚ είναι μεταμόσχευση ήπατος, ηπατεκτομή, τοπικός θερμοκαυτηριασμός, χημειοεμβολισμός και χημειοθεραπεία και επιλέγονται με βάση την κλινική σταδιοποίηση κατά BCLC. Η μεταμόσχευση ήπατος και η ηπατεκτομή θεωρούνται δυνητικά θεραπευτικές προσεγγίσεις και είναι οι θεραπείες εκλογής σε ασθενείς με ΗΚΚ σε πρώιμο στάδιο ^{13, 14}.

Η ηπατεκτομή ενδείκνυται σε ασθενείς με ΗΚΚ χωρίς κίρρωση, με επαρκή όγκο του μελλοντικού ηπατικού κολοβώματος ($> 30\%$ standard liver volume, SLV) και καλή γενική κατάσταση. Στους ασθενείς αυτούς η ηπατεκτομή συνοδεύεται από θνητότητα $< 1\%$ και νοσηρότητα $< 15\%$ και προσφέρει πενταετή επιβίωση $> 50\%$ ²⁷. Σε ασθενείς με ΗΚΚ χωρίς κίρρωση, η μεταμόσχευση ήπατος σπάνια διενεργείται λόγω της έλλειψης μοσχευμάτων, της συσχέτισης της με περιεγχειρητική θνητότητα 10% , της ανάγκης χορήγησης ανοσοκαταστολής δια βίου, καθώς και της μη σημαντικής διαφοράς στην μοκροπρόθεσμη επιβίωση σε σχέση με την ηπατεκτομή. Τα ανωτέρω επιβεβαιώθηκαν σε μία πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη από την βάση δεδομένων της ELTR (European Liver Transplant Registry), από το 1994 μέχρι το 2005 ²⁸. Αναγνωρίστηκαν μόνο 105 ασθενείς με ΗΚΚ χωρίς κίρρωση που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος είτε λόγω αδυναμίας διενέργειας ηπατεκτομής για ανατομικούς λόγους, είτε λόγω υποτροπής στο ηπατικό κολόβωμα. Η πενταετής επιβίωση ήταν 59% σε ασθενείς χωρίς μακροσκοπική αγγειακή διήθηση και χωρίς θετικούς λεμφαδένες και δεν επηρεαζόταν από το μέγεθος ή την διαφοροποίηση του όγκου ²⁸.

Η ηπατεκτομή ενδείκνυται και σε κιρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ αρχικού σταδίου, που έχουν μονήρη όγκο και καλή ηπατική αντιρρόπηση ^{13, 14}. Απαιτείται αυστηρή επιλογή των ασθενών πριν από την ηπατεκτομή με κριτήριο την ηπατική λειτουργία, το μέγεθος του μελλοντικού κολοβώματος και την γενική κατάσταση. Η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας βασίζεται στην ταξινόμηση κατά Child-Pugh και στην απουσία πυλαίας υπέρτασης (αιμοπετάλια $> 100.000/\text{ml}$, απουσία σπληνομεγαλίας κισσών, ασκίτη και διαφορά πίεσης μεταξύ πυλαίας και κάτω κοίλης φλέβας $< 10 \text{ mmHg}$). Η ηπατεκτομή ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς σταδίου A κατά Child-Pugh που δεν έχουν πυλαία υπέρταση. Οι ασθενείς σταδίου B και C κατά Child-Pugh παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικής ηπατικής ανεπάρκειας ακόμη και μετά από ελάσσονα ηπατεκτομή ή απλή λαπαροτομία. Η εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας μπορεί να γίνει και με τη μέτρηση της ηπατικής κάθαρσης του πράσινου της ινδοκυανίνης (Indocyanine Green, ICG), και όριο την κατακράτηση $< 10\%$ στα

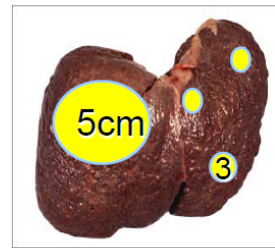
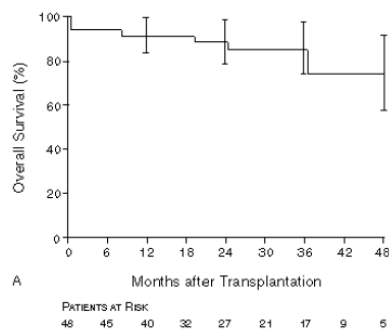
15' ²⁹. Σε κιρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ ο όγκος του μελλοντικού κολοβώματος πρέπει να είναι $> 40\%$ του SLV. Αν είναι μικρότερος τότε ενδείκνυται η διενέργεια προεγχειρητικού εμβολισμού της πυλαίας φλέβας (portal vein embolization, PVE) για να αυξηθεί ο όγκος του μελλοντικού κολοβώματος και να αποδειχθεί η ικανότητα του ήπατος να αναγεννάται ³⁰. Μία άλλη προσέγγιση είναι η δεξιά εκτεταμένη ηπατεκτομή 2 σταδίων μετά από απολίνωση της πυλαίας φλέβας και in situ διαχωρισμό του ήπατος (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation in Staged Hepatectomy, ALPPS). Η μέθοδος αυτή επιτυγχάνει την πολύ ταχύτερη και μεγαλύτερη αύξηση του μελλοντικού ηπατικού κολοβώματος, σε σχέση με την PVE και επιτρέπει την διενέργεια ηπατεκτομής σε ασθενείς με ΗΚΚ, διήθηση μεγάλων αγγείων και μικρό ηπατικό κολόβωμα ³¹.

Σε κιρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ η πλέον αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδος είναι η μεταμόσχευση ήπατος, ^{13, 32} διότι επιτυγχάνει πενταετή επιβίωση 70% , ³³ η οποία είναι παρόμοια με την πενταετή επιβίωση των ασθενών που δεν έχουν ΗΚΚ ³⁴. Αποδεκτοί υποψήφιοι για μεταμόσχευση είναι εκείνοι που έχουν μονήρεις όγκους ΗΚΚ με διάμετρο < 5 cm ή πολλαπλούς όγκους που πληρούν τα κριτήρια του Μιλάνου (< 3 όγκοι, < 3 cm, χωρίς μακροαγγειακή διήθηση ή εξωηπατική νόσο ³³. (Εικόνα 5) Λόγω του μεγάλου χρόνου αναμονής για μεταμόσχευση, εξαιτίας της έλλειψης μοσχευμάτων, ο ΗΚΚ μπορεί να αυξηθεί και να ξεπεράσει τα κριτήρια του Μιλάνου, με συνέπεια την απόσυρση του ασθενούς από την λίστα αναμονής. Τεχνικές – γέφυρες, όπως η τμηματική ηπατεκτομή, ο τοπικός θερμοκαυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) ή μικροκύματα (microwave ablation, MWA), και ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός (trans-arterial chemoembolization, TACE), χρησιμοποιούνται για να καθυστερήσουν την εξέλιξη του ΗΚΚ κατά την περίοδο της αναμονής για μεταμόσχευση ³⁵. Η μεταμόσχευση ήπατος από ζώντα δότη είναι μία εναλλακτική μέθοδος, η οποία αυξάνει τον αριθμό των μοσχευμάτων για ασθενείς με ΗΚΚ, μειώνει την περίοδο αναμονής και δίνει την δυνατότητα να ξεπεραστούν τα κριτήρια του Μιλάνου ³⁶.

Ασθενείς με ΗΚΚ, που δεν είναι αποδεκτοί για ηπατεκτομή ή μεταμόσχευση, αντιμετωπίζονται με παρηγορικές θεραπείες. Ασθενείς με ΗΚΚ αρχικού σταδίου μπορούν αν υποβληθούν σε τοπικό θερμοκαυτηριασμό με ραδιοσυχνότητες (radiofrequency ablation, RFA) ή μικροκύματα (microwave ablation, MWA) ^{37, 38}. Ο αρτηριακός χημειοεμβολισμός (trans-arterial chemoembolization, TACE) θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΗΚΚ ενδιαμέσου σταδίου (σταδίου Β κατά BCLC) και έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει τη μέση επιβίωση κατά 16-20 μήνες ^{13, 14}. Σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό ΗΚΚ, οι θεραπευτικές δυνατότητες είναι

περιορισμένες. Η συστηματική χημειοθεραπεία, η ορμονική θεραπεία και η ανοσοθεραπεία έχουν επιδείξει μικρή αποτελεσματικότητα και δεν αυξάνουν την συνολική επιβίωση³⁹. Σε ασθενείς με προχωρημένο ΗΚΚ και κίρρωση σταδίου Child-Pugh A, η θεραπεία με το Sorafenib, έναν αναστολέα κινασών με αντιαγγειογενετική δράση που μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, έδειξε μικρή παράταση της επιβίωσης^{40, 41}. Μετά την σχετική επιτυχία του Sorafenib έχουν αρχίσει κλινικές μελέτες με στόχο την αναστολή των ογκογενετικών μοριακών μηχανισμών του ΗΚΚ^{42, 43}.

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΓΙΑ ΗΚΚ Κριτήρια Μιλάνου



Μονήρης όγκος $\leq 5\text{cm}$
ή
2 ή 3 όγκοι, κανένας $> 3\text{cm}$
• όχι μακροσκοπική αγγειακή διήθηση
• όχι λεμφαδενικές μεταστάσεις

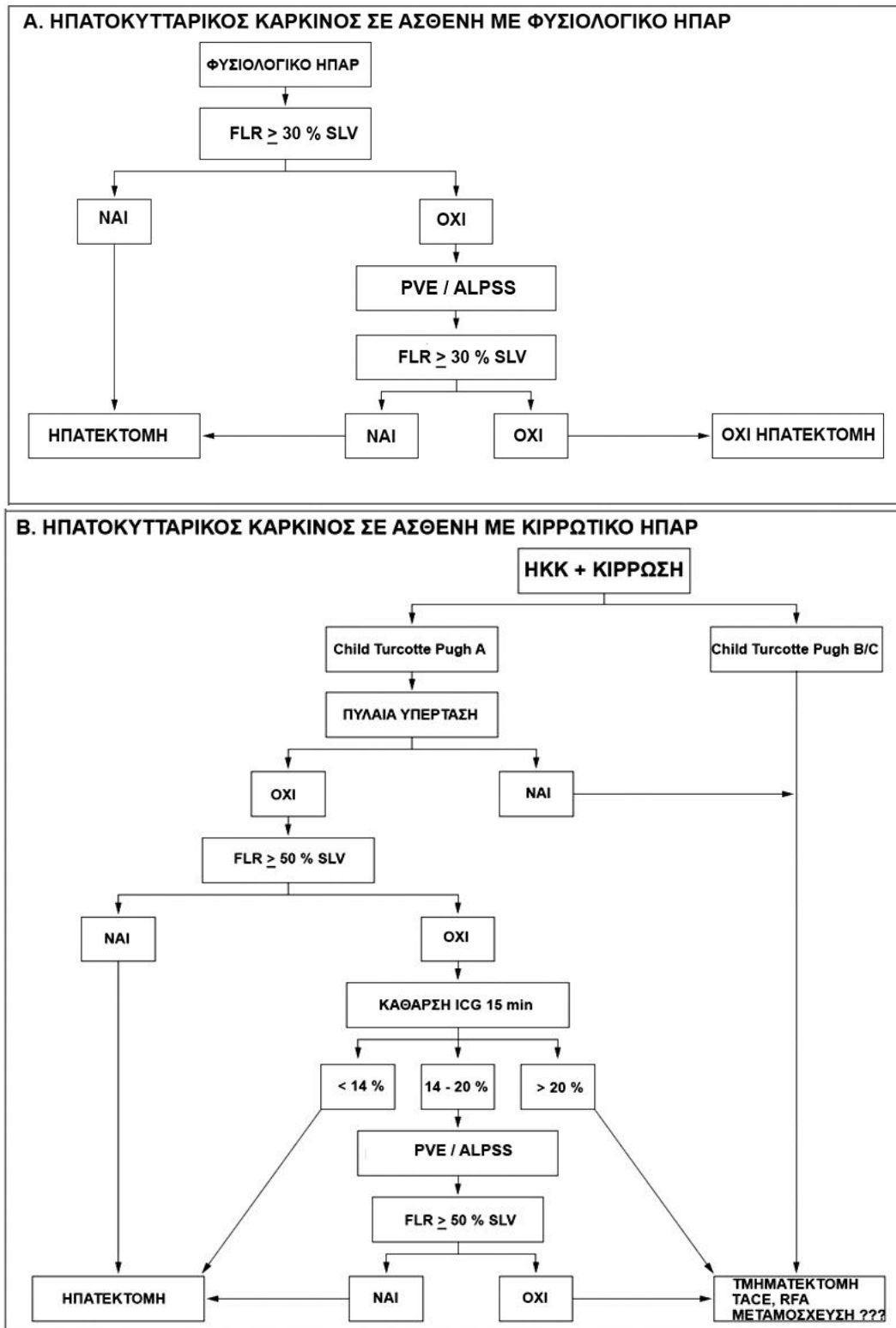
Επιβίωση $> 70\%$

στα 4 χρόνια

Υποτροπή 8%

Mazzaferro, *N Engl J Med*, 1996

Εικόνα 5. Τα κριτήρια του Μιλάνου για μεταμόσχευση ήπατος σε ασθενείς με ΗΚΚ και κίρρωση.



Αλγόριθμος αντιμετώπισης ΗΚΚ στην Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων
Α.Π.Θ.

Πρωτοπαθές ηπατικό επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα

Το πρωτοπαθές ηπατικό επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα (primary hepatic epithelioid hemangioendothelioma, HEHE), είναι σπάνιος αγγειακός όγκος ($< 1/10^6$ πληθυσμού). Η βιολογική συμπεριφορά του HEHE κυμαίνεται μεταξύ της βραδείας σχεδόν καλοήθους πορείας, τύπου αιμαγγειώματος, και της πολύ επιθετικής κακοήθους συμπεριφοράς, τύπου σαρκώματος⁴⁴. Το ηπατικό HEHE είναι συνήθως πρωτοπαθές, αλλά ο όγκος αναπτύσσεται και σε άλλους ιστούς, όπως τα μαλακά μόρια, ο τράχηλος, τα οστά, οι πνεύμονες και οι βρόγχοι.⁴⁵

Οι κλινικές εκδηλώσεις του HEHE είναι μη ειδικές και εκτείνονται από την ασυμπτωματική κατάσταση μέχρι την ηπατική ανεπάρκεια. Στα συμπτώματα περιλαμβάνονται το αίσθημα βάρους ή άλγος στην άνω κοιλία, καταβολή, ενώ τα συχνότερα σημεία είναι η ηπατοσπληνομεγαλία, η απώλεια βάρους και ο ίκτερος. Στα εργαστηριακά μπορεί να υπάρχει εικόνα πυλαίας υπέρτασης, λόγω διήθησης των κολπωδών τριχοειδών από τα νεοπλασματικά κύτταρα ή πίεση της πυλαίας φλέβας από τον όγκο, ενώ όλοι καρκινικοί δείκτες είναι φυσιολογικοί⁴⁶.

Στις απεικονιστικές μελέτες, με CT και MRI, το HEHE εμφανίζεται με δύο μορφές, την πρώιμη περιφερική και στην απώτερη διάχυτη. Στην πρώτη απεικονίζονται οζώδεις σχηματισμοί στην περιφέρεια του ήπατος που συνήθως εντοπίζονται και στους δύο λοβούς, ενώ στην διάχυτη μορφή καταλαμβάνεται ολόκληρο το ήπαρ και τελικά διηθούνται και τα μεγάλα αγγεία. Στο 20 % των περιπτώσεων υπάρχουν εστιακές επασβεστώσεις, ενώ υπάρχει και ρίκνωση της κάψας του Glisson, λόγω διήθησης και ίνωσης. Τελικά, η διάγνωση γίνεται με βιοψία στην οποία αναδεικνύεται η διήθηση του ηπατικού λοβίου από πλειομορφικά επιθηλιοειδή κύτταρα τα οποία επεκτείνονται κατά μήκος των κολπωδών τριχοειδών και διηθούν μικρούς κλάδους της πυλαίας και των ηπατικών φλεβών ή ακόμη και την κάψα του Glisson. Οι πυλαίες τριάδες και οι κεντρικές φλέβες διατηρούνται^{44, 45}. Σε

ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, τα νεοπλασματικά κύτταρα του ΗΕΗΕ εκφράζουν τους ενδοθηλιακούς δείκτες CD31, CD34 και αντιγόνο σχετιζόμενο με τον παράγοντα VIII. Στην σταδιοποίηση και στον αποκλεισμό γενικευμένης νόσου συμβάλλει τόσο το σπινθηρογράφημα οστών όσο και το FDG-PET ⁴⁶. Οι συχνότερες εξωηπατικές εντοπίσεις κατά την στιγμή της διάγνωσης είναι οι πνεύμονες, περιτόναιο, λεμφαδένες και οστά ^{44, 45}.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του ΗΕΗΕ δεν έχει αποσαφηνισθεί. Η βιβλιογραφία περιορίζεται σε 13 μικρές σειρές περιστατικών (με 5 ή περισσότερους ασθενείς), πολλές ανακοινώσεις περιπτώσεων και τρεις ανασκοπήσεις, όλες χωρίς λεπτομερή ανάλυση, μακρόχρονη παρακολούθηση και σύγκριση μεταξύ ομάδων που υποβλήθηκαν είτε σε συντηρητική είτε σε χειρουργική αντιμετώπιση ή δεν έλαβαν καμία θεραπεία ⁴⁶. Σε ανασκόπηση των Mehrabi και συν., 2006,⁴⁷ αναφέρεται ότι μεταξύ 1984 και 2006 δημοσιεύθηκαν 434 περιστατικά με ΗΕΗΕ, τα οποία αντιμετωπίστηκαν με μεταμόσχευση ήπατος (ΜΗ), 44.8 %, χωρίς θεραπεία, 24.8%, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, 21 % και ηπατεκτομή 9.4 %. Οι αντίστοιχες επιβιώσεις 1^{ου} και 5^{ου} έτους ήταν, ΜΗ 96 % και 54.5 %, χωρίς θεραπεία 39.3 % και 4.5 %, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία 73.3 % και 30 % και ηπατεκτομή 100 % και 75 %. Η ηπατεκτομή φαίνεται να έχει τα καλύτερα αποτελέσματα, αλλά μπορεί να εφαρμοσθεί μόνο στο 10 % των ασθενών με περιορισμένη νόσο, ενώ στο 90 % η νόσος είναι πολυεστιακή ⁴⁷. Ανάλογα είναι τα ευρήματα και μιας νεότερης μελέτης από τους Grotz και συν. 2010,⁴⁸ στην οποία η ηπατεκτομή έχει καλύτερα αποτελέσματα από τη ΜΗ, αλλά σε ασθενείς με μικρότερη έκταση της νόσου. Οσον αφορά τις μη χειρουργικές θεραπείες, όπως χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, χημειοεμβολισμός, καταστροφή με ραδιοσυχνότητες κ.α., τα υπάρχοντα στοιχεία δεν επαρκούν για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων ⁴⁹.

Εχουν διατυπωθεί επιφυλάξεις για την ένδειξη της ΜΗ στη θεραπεία του ΗΕΗΕ λόγω της μακράς επιβίωσης σημαντικού αριθμού ασθενών, το υψηλό ποσοστό εξωηπατικής νόσου (μέχρι 45 %), την έλλειψη προγνωστικών κλινικών και

ιστολογικών κριτηρίων και το υψηλό ποσοστό υποτροπής στο μόσχευμα (μέχρι 32 %) ^{45, 50, 51}. Η ομάδα του Pittsburgh δημοσίευσε τη πρώτη σειρά ΜΗ σε ΗΕΗΕ, με 16 ασθενείς, στην οποία η πενταετής επιβίωση ήταν 71 % και η ελεύθερη νόσου πενταετής επιβίωση ήταν 60 % ⁵². Επιπλέον, η επινέμηση των λεμφαδένων των πυλών του ήπατος, καθώς και η αγγειακή διήθηση δεν επηρέασε την επιβίωση. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώθηκαν από δύο μεγάλες σειρές ΜΗ σε ΗΕΗΕ που περιλαμβάνονται στα αρχεία δεδομένων UNOS και ELITA-ELTR ^{50, 53}. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα της ELITA-ELTR προέρχονται από 59 ασθενείς με μέση παρακολούθηση 79 μηνών και έδειξαν συνολικές επιβιώσεις 5^{ου} και 10^{ου} έτους 83 % και 74 % και ελεύθερες νόσου επιβιώσεις 5^{ου} και 10^{ου} έτους 82 % και 64 %, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα αυτά δεν επηρεάστηκαν από την ύπαρξη θετικών πυλαίων λεμφαδένων (στο 30 % των ασθενών), «περιορισμένης» εξωηπατικής νόσου (17 %) ή από προηγούμενες συντηρητικές και χειρουργικές θεραπείες (30 %). Αντίθετα, η συνύπαρξη μικρο και μακρο-αγγειακής διήθησης (49 %) επηρέασε σημαντικά την επιβίωση ⁵⁰. Τα αποτελέσματα του UNOS προέρχονται από 128 ΜΗ σε ΗΕΗΕ, μέση παρακολούθηση 24 μηνών και έδειξαν συνολικές επιβιώσεις 1^{ου} και 5^{ου} έτους 80 % και 64 %, αντίστοιχα ⁵³.

Το πρωτοπαθές ηπατικό επιθηλιοειδές αιμαγγειοενδοθηλίωμα είναι τελικά θανατηφόρο. Με βάση τα ανωτέρω, η μεταμόσχευση ήπατος ενδείκνυται σε επιλεγμένους ασθενείς με ΗΕΗΕ και εκτεταμένη πολυεστιακή νόσο, ενώ σε ασθενείς με περιορισμένη νόσο στο ήμισυ του ήπατος, η ηπατεκτομή φαίνεται να παρέχει ισοδύναμα αποτελέσματα. Η ΜΗ σε ΗΕΗΕ παρέχει αποτελέσματα ανάλογα με εκείνα της ΜΗ για κίρρωση. Δεν έχουν αποσαφηνισθεί οι ενδείξεις και επιλογή χρόνου.

Ηπατικές μεταστάσεις νευροενδοκρινικών όγκων

Οι νευροενδοκρινικοί όγκοι (NEO) είναι μία ευρεία ομάδα νεοπλασμάτων που προέρχονται από τα νευροενδοκρινικά κύτταρα του γαστρεντερικού σωλήνα και του παγκρέατος ⁵⁴. Συχνότεροι NEO είναι το καρκινοειδές, που προέρχεται συνήθως από τον τελικό ειλέο και εκκρίνει σεροτονίνη, καθώς νεοπλάσματα του παγκρέατος που εκκρίνουν ινσουλίνη, γλουκαγόνο, γαστρίνη και άλλα νευροπεπτίδια ⁵⁴. Οι NEO συνήθως είναι βραδέως αναπτυσσόμενα νεοπλάσματα στα οποία η διάγνωση γίνεται στη μεταστατική φάση (40 -80 % των ασθενών), με το ήπαρ να είναι η κύρια θέση μεταστάσεων (40 – 93 %), ενώ ακολουθούν τα οστά (12 – 20 %) και οι πνεύμονες (8 – 10 %) . Η επιβάρυνση της κλινικής εικόνας των ασθενών με NEO επέρχεται λόγω κατάληψης του ήπατος από μεταστάσεις που συνοδεύεται από ηπατομεγαλία, δυσφορία και κακή ποιότητα ζωής. Από την άλλη πλευρά, οι μεταστάσεις των NEO παραμένουν περιορισμένες στο ήπαρ για μεγάλο χρονικό διάστημα με πενταετή επιβίωση που πλησιάζει 30 %, ακόμη και χωρίς θεραπεία ⁵⁵.

Πολλές θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν προταθεί για τους ασθενείς με ηπατικές μεταστάσεις νευροενδοκρινικών όγκων (HM-NEO), με σκοπό την ελάττωση του νεοπλασματικού φορτίου και της μεταβολικής δραστηριότητας, όπως αρτηριακός χημειοεμβολισμός (TACE), καταστροφή με ραδιοσυχνότητες (RF) ή μικροκύματα (MWA) και συντηρητική αγωγή με ανάλογα της σωματοστατίνης ή χημειοθεραπεία ⁵⁶. Η ηπατεκτομή εθεωρείτο παρηγορική θεραπεία για ασθενείς με μεγάλο νεοπλασματικό φορτίο και μη ελεγχόμενη συμπτωματολογία στους οποίους μπορούσε να αφαιρεθεί το 80-90 % των μεταστάσεων ^{57, 58}. Νεότερες εξελίξεις στην επιλογή και σταδιοποίηση των ασθενών με HM-NEO επέφεραν τον επαναπροσδιορισμό του ρόλου της χειρουργικής θεραπείας. Ειδικότερα, η MH προτείνεται για την θεραπεία ασθενών με περιορισμένο νεοπλασματικό φορτίο και αναμενόμενη μακρά επιβίωση, είτε λόγω νεαρής ηλικίας είτε λόγω «καλοήθους» βιολογικής συμπεριφοράς του νεοπλάσματος ⁵⁵.

Οι περισσότερες αναφορές για MH σε HM-NEO περιορίζονται σε μικρό αριθμό ασθενών. Η πενταετής επιβίωση είναι συνήθως μεγαλύτερη από 50 %, αλλά η

ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι πολύ μικρότερη. Σε μία πρόσφατη Γαλλική πολυκεντρική μελέτη, οι Le Treut και συν.,⁵⁹ παρουσίασαν τα αποτελέσματα ΜΗ σε ΗΜ-ΝΕΟ σε 85 ασθενείς. Η πενταετής συνολική επιβίωση ήταν 47 % και η η ελεύθερη νόσου επιβίωση 20 %. Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με ΗΜ-ΝΕΟ από τον γαστρεντερικό σωλήνα ή από άγνωστη πρωτοπαθή εστία είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους με πρωτοπαθή εστία στο πάγκρεας ή στο δωδεκαδάκτυλο. Οι ασθενείς με τον υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής ήταν εκείνοι που είχαν ηπατομεγαλία, είχαν υποβληθεί σε επέμβαση στην άνω κοιλία και η πρωτοπαθής εστία ήταν στο πάγκρεας. Ασθενείς με δύο από τους ανωτέρω παράγοντες κινδύνου είχαν πενταετή επιβίωση 20 %, ενώ εκείνοι που είχαν ένα παράγοντα κινδύνου είχαν πενταετή επιβίωση 75 %¹⁸. Ανάλογες προσπάθειες ταξινόμησης και σταδιοποίησης των ασθενών ΗΜ-ΝΕΟ έγιναν και από άλλες ομάδες, χωρίς προς το παρόν να έχει προκύψει βελτίωση των αποτελεσμάτων.

Συνοπτικά, μπορεί να λεχθεί ότι η ΜΗ βελτιώνει τα συμπτώματα των ασθενών με λειτουργικές μεταστάσεις νευροενδοκρινικών όγκων, αλλά η υποτροπή είναι συχνή. Δεν έχουν αποσαφηνισθεί οι ενδείξεις και η χρονική στιγμή που πρέπει να γίνεται η ΜΗ.

Περιπυλαίο χολαγγειοκαρκίνωμα.

Τα αρχικά αποτελέσματα της ΜΗ για περιπυλαίο χολαγγειοκαρκίνωμα (ΠΧΚ) ήταν απογοητευτικά, με απώτερη επιβίωση μικρότερη από 20 %. Αυτό ίσχυε ακόμη και όταν όγκος ήταν πολύ μικρός, καθώς και όταν επρόκειτο για τυχαίο εύρημα σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε ΜΗ για πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα⁶⁰. Τα στοιχεία αυτά υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχει ασθενής με ΠΧΚ που μπορεί να υποβληθεί σε ΜΗ αρκετά νωρίς ώστε να μην χρειάζεται νέο-συμπληρωματική θεραπεία .

Η πρώτη προοπτική μελέτη ΜΗ σε ΠΧΚ, με νέο-συμπληρωματική θεραπεία, οργανώθηκε στη Mayo Clinic, το 1993,⁶¹ με αυστηρά κριτήρια στην επιλογή των ασθενών: α) ανεγχείρητο, με ηπατεκτομή, ΠΧΚ με διάμετρο < 3 cm, αλλά χωρίς περιορισμό στο μήκος της στένωσης του χοληδόχου πόρου, β) εξ' ορισμού ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ΠΧΚ δεν είχαν ένδειξη ηπατεκτομής. Το πρωτόκολλο περιελάμβανε αρχικά εξωτερική ακτινοθεραπεία και στην συνέχεια εσωτερική ακτινοθεραπεία με ενδοσκοπική τοποθέτηση stent από ιρίδιο 111. Η θεραπεία αυτή προκαλεί σημαντική νέκρωση του ηπατικού παρεγχύματος και των χοληφόρων με συνέπεια ίκτερο και χολαγγειίτιδες που χρειάζονται εξωτερική διαδερμική παροχέτευση. Στην συνέχεια οι ασθενείς λαμβάνουν χημειοθεραπεία με capecitabine, κάθε 2 – 3 εβδομάδες. Ακολουθεί λαπαροσκοπική σταδιοποίηση για να αποκλεισθεί η επινέμηση των επιχωρίων λεμφαδένων, του περιτοναίου και της επιφανείας του ήπατος. Οι ασθενείς που είχαν αρνητική λαπαροσκόπηση υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος. Από το 1994 μέχρι το 2010, 193 ασθενείς υποβλήθηκαν στο ανωτέρω πρωτόκολλο και 168 έφθασαν μέχρι τη λαπαροσκοπική σταδιοποίηση. Η τελευταία ήταν θετική στο 21 % των ασθενών, οι οποίοι αποκλείστηκαν. Τελικά, υποβλήθηκαν σε ΜΗ 125 ασθενείς, 83 από πτωματικό δότη, 41 από συγγενή ζώντα δότη και 1 σε domino. Η πενταετής επιβίωση ήταν 73 %. Οι ασθενείς με πρωτοπαθή σκληρυντική χολαγγειίτιδα και ΠΧΚ είχαν ελαφρά καλύτερη επιβίωση από εκείνους με σποραδικό ΠΧΚ.⁶² Οι ασθενείς με ΠΧΚ που υποβλήθηκαν σε ΜΗ είχαν σαφώς καλύτερη επιβίωση από εκείνους στους οποίους είχαν εξαιρέσιμο ΠΧΚ και έγινε ηπατεκτομή, στην ίδια κλινική⁶³. Παρά το γεγονός αυτό, συστήνεται η ηπατεκτομή σε ασθενείς με εξαιρέσιμο ΠΧΚ, λόγω της έλλειψης ηπατικών μοσχευμάτων, αλλά και της πολυπλοκότητας, του κόστους και των δυσχερειών που έχει η συμπληρωματική θεραπεία του πρωτοκόλλου της ΜΗ⁶¹.



ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW Jr, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202:401–407.
2. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl.* 2010 Aug;16(8):930-42.
3. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
4. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2012; 379: 1245-55.
5. Beasley RP. Hepatitis B virus. The major etiology of hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 1988;61:1942-56.
6. Chen CJ1, Yu MW, Liaw YF. Epidemiological characteristics and risk factors of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 1997;12:S294-308.
7. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132:2557-76.
8. Ντουράκης ΣΠ. Μεταμόσχευση ήπατος σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009, 26(1):7-22.
9. Sherman M. Primary malignant neoplasms of the liver. In: Dooley JS, Lok ASF, Burroughs AK, Heathcote EJ, editors. *Sherlock's diseases of the liver and biliary system.* 12th ed. Chapter 35. Blackwell; 2011. pp. 681–703.
10. Daoudaki M, Fouzas I. Hepatocellular carcinoma. *Wien Med Wochenschr.* 2014 Nov;164(21-22):450-5.
11. Forner A, Vilana R, Ayuso C, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2008;47:97–104.



12. Schirmacher P, Bedossa P, Roskams T, et al. Fighting the bushfire in HCC trials. *J Hepatol.* 2011;55:276–7.
13. European Association for the Study of the Liver, European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012;56:908–43
14. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma:an update. *Hepatology.* 2011;53:1020–2.
15. Behne T, Copur MS. Biomarkers for hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol.* 2012;2012:1–7.
16. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:639–51.
17. Lim C, Farges O. Primary malignant tumors of the liver. In:Garden OJ, Parks RW, editors. *Hepatobiliary and pancreatic surgery. A companion to specialist surgical practice.* 5th ed.,Edinburgh: Saunders-Elsevier; 2014. Chapter 5, pp. 80–108
18. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. “AJCC Cancer Staging Manual”, American Joint Committee on Cancer. 7th ed. Springer; 2010.
19. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer.* 1985;56:918–28.
20. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999;19:329–38.
21. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology.* 1998;28:751–5.
22. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. 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;94:1760–176.
23. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging



system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol.* 2003;38:207–15.

24. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire. *J Hepatol.* 1999;31:133–41.

25. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology.* 2005;41:707–15.

26. Colombo M, Raoul JL, Lencioni R, et al. Multidisciplinary strategies to improve treatment outcomes in hepatocellular carcinoma: a European perspective. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013;25:639–51.

27. Smoot RL, Nagorney DM, Chandan VS, et al. Resection of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis. *Br J Surg.* 2011;98:697–703.

28. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol.* 2012;57:297–305.

29. Scheingraber S, Richter S, Igna D, et al. Indocyanine green disappearance rate is the most useful marker for liver resection. *Hepatogastroenterology.* 2008 Jul-Aug;55(85):1394-9.

30. Palavecino M, Chun YS, Madoff DC, et al. Major hepatic resection for hepatocellular carcinoma with or without portal vein embolization: perioperative outcome and survival. *Surgery.* 2009;145:399–405.

31. Vennarecci G, Laurenzi A, Santoro R, et al. The ALPPS procedure: a surgical option for hepatocellular carcinoma with major vascular invasion. *World J Surg.* 2014;38:1498–503.

32. Fouzas I, Sotiropoulos GC, Sgourakis G, et al. Five-year survival after monotherapy for hepatocellular carcinoma in the setting of cirrhosis. *Transplant Proc.* 2008;40:3204–5.

33. Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C, et al. Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience. *Liver Transpl.* 2011;17:S44–57.

34. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. On behalf of the OLT for HCC consensus group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular



- carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:11–22.
35. Heckman JT, Devera MB, Marsh JW, et al. Bridging locoregional therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:3169–77.
36. Fouzas I, Sotiropoulos GC, Lang H, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma in patients exceeding the UCSF criteria. *Transplant Proc.* 2008;40:3185–8.
37. Cho YK, Kim JK, Kim WT, et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis. *Hepatology.* 2010;51:1284–90.
38. Poggi G, Montagna B, DI Cesare P, et al. Microwave ablation of hepatocellular carcinoma using a new percutaneous device: preliminary results. *Anticancer Res.* 2013;33:1221–7.
39. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? *Oncologist.* 2006;11:790–800.
40. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP investigators study group sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359:378–90.
41. Shin JW, Chung YH. Molecular targeted therapy for hepatocellular carcinoma: current and future. *World J Gastroenterol.* 2013;19:6144–55.
42. Zhu AX, Duda DG, Sahani DV, et al. HCC and angiogenesis: possible targets and future directions. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8:292–301.
43. Shen YC, Lin ZZ, Hsu CH, et al. Clinical trials in hepatocellular carcinoma: an update. *Liver Cancer.* 2013;2:345–64.
44. Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, et al. Epithelioid haemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and follow-up study of 32 cases. *Hum Pathol.* 1984;15:839–852.
45. Ishak K, Goodman Z, Stocker J. Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In *Atlas of tumor pathology. Third series, fascicle 31.* ed. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, USA, 1999:282-307.



46. Lerut JP, Bonaccorsi-Riani E, Goffette P. Liver Transplantation and Vascular Disorders. In DeLeve LD, Garcia-Tsao G, “Vascular Liver Disease. Mechanisms and Management”, Springer, 2011, chapter 17, pp. 255-277.
47. Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Hallscheidt P, et al. Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107:2108-2121.
48. Grotz TE, Nagorney D, Donohue J, et al. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma: is transplantation the only treatment option? *HPB (Oxford)*. 2010 Oct;12(8):546-53.
49. Liu YI, Brown SS, Elihu A, Bonham CA, Concepcion W, Longacre TA, Kamaya A. Hepatic epithelioid hemangioendothelioma. *Dig Dis Sci*. 2011 Feb;56(2):303-6.
50. Lerut JP, Orlando G, Adam R, et al. The place of liver transplantation in the treatment of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: report of the European liver transplant registry. *Ann Surg*. 2007;246:949–57.
51. Demetris AJ, Minervini M, Raikow RB, Lee RG. Hepatic epithelioid haemangioendothelioma – biological questions based on pattern of recurrence in an allograft and tumor immunophenotype. *Am J Surg Path*. 1997;21:263–70.
52. Madariaga JR, Marino IR, Karavia DD, et al. Longterm results after liver transplantation for primary hepatic epithelioid haemangioendothelioma. *Ann Surg Oncol*. 1995;2:483–7.
53. Rodriguez JA, Becker NS, O'Mahony CA, Goss JA, Aloia TA. Long-term outcomes following liver transplantation for hepatic hemangioendothelioma: the UNOS experience from 1987 to 2005. *J Gastrointest Surg*. 2008 Jan;12(1):110-6.
54. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(suppl 1):3–7.
55. Mazzaferro V, Pulvirenti A, Coppa J. Neuroendocrine tumors metastatic to the liver: how to select patients for liver transplantation? *J Hepatol*. 2007 Oct;47(4):460-6.
56. van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine



cancers: defining selection criteria to improve survival. Liver Transpl 2006;12:448–456.

57. Que FG, Nagorney DM, Batts KP, Linz LJ, Kvols LK. Hepatic resection for metastatic neuroendocrine carcinomas. Am J Surg 1995;169:36–42.

58. Yao KA, Talamonti MS, Nemcek A, Angelos P, Chrisman H, Skarda J, et al. Indications and results of liver resection and hepatic chemoembolization for metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumors. Surgery 2001; 130:677–682.

59. Le Treut YP, Gregoire E, Belghiti J, Boillot O, Soubrane O, Manton G, et al. Predictors of long-term survival after liver transplantation for metastatic endocrine tumors: an 85-case French multicentric report. Am J Transplant 2008;8:1205-1213.

60. Ghali P, Marotta PJ, Yoshida EM, Bain VG, Marleau D, Peltekian K, et al. Liver transplantation for incidental cholangiocarcinoma: analysis of the Canadian experience. Liver Transpl 2005;11:1412-1416.

61. Gores GJ, Nagorney DM, Rosen CB. Cholangiocarcinoma: is transplantation an option? For whom? J Hepatol 2007;47:455-459.

62. Rea DJ, Rosen CB, Nagorney DM, Heimbach JK, Gores GJ. Transplantation for cholangiocarcinoma: when and for whom? Surg Oncol Clin N Am 2009;18:325-337.

63. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, Haddock MG, Alberts SR, Kremers WK, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. Ann Surg 2005;242:451-458.



Ηπατοκυτταρικός καρκίνος: επίπτωση και παθογενετικοί μηχανισμοί

Γεώργιος Ναλμπαντίδης, Γαστρεντερολόγος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί το 80% των πρωτοπαθών κακοήθων νεοπλασμάτων του ήπατος, τον πέμπτο συχνότερο καρκίνο στους άνδρες και τον έβδομο στις γυναίκες. Οι περισσότερες περιπτώσεις καταγράφονται παγκοσμίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Σε ετήσια βάση υπολογίζονται περίπου 500 000 νέοι ασθενείς και 680 000 θάνατοι παγκοσμίως. Στην Ασία και στην Αφρική καταγράφονται 20-100 περιπτώσεις νόσου ανά 100 000 πληθυσμό κάθε χρόνο, ενώ στις Η.Π.Α και στη Δυτική Ευρώπη λιγότερες από 10 ανά 100 000 κάθε έτος. Στην Ελλάδα για το έτος 2008 υπολογίστηκαν (με βάση στατιστικά μοντέλα, τα οποία προέκυψαν από δεδομένα για το διάστημα 1998-2007) 660 νέες περιπτώσεις όσου σε άνδρες και 350 σε γυναίκες, ενώ αντίστοιχος αριθμός θανάτων ήταν 920 και 480. Σε ποσοστό 90% ο ΗΚΚ αναπτύσσεται σε έδαφος κίρρωσης.

Παράγοντες κινδύνου για τη νόσο αποτελούν οι χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες, η κατάχρηση αλκοόλ και καπνού, η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης, η μη αλκοολική στεατοηπατίτιδα, η κατανάλωση αφλατοξίνης, η έκθεση σε συγκεκριμένες φαρμακευτικές ουσίες, η έκθεση σε ορισμένες οργανικές και ανόργανες ενώσεις και η γενετική προδιάθεση. Ο ΗΚΚ αποτελεί την πρώτη περίπτωση καρκίνου του οποίου τα μέτρα συχνότητας μειώθηκαν μετά από εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού πληθυσμών έναντι του ιού της ηπατίτιδας Β. Είναι αξιοσημείωτο ότι η κατανάλωση καφέ και σόγιας ενδεχόμενα ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης ΗΚΚ.

Η παθογένεση της νόσου είναι πολύπλοκη και αφορά τόσο γενετικούς όσο και επιγενετικούς μηχανισμούς από τη δράση περιβαλλοντικών παραγόντων και της

χρόνιας ηπατικής βλάβης. Σε γενικές γραμμές μεταβολικοί παράγοντες, ανοσολογικές διαταραχές, τοξίνες και ιοί προκαλούν κυτταρικό θάνατο και αναγέννηση των ηπατικών κυττάρων, κίρρωση, υπερπλασία ή δυσπλασία και επιγενετικές τροποποιήσεις, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση ογκογονιδίων και την απενεργοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων, που τελικά οδηγούν στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Ο υψηλός ρυθμός κυτταρικής αναγέννησης οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο μεταλλάξεων, απαλοιφών, ανευπλοειδίας ή ενίσχυσης ορισμένων γονιδίων.

Ο DNA ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) ενσωματώνει το DNA του σε αυτό των κυττάρων-ξενιστών και προκαλεί χρωμοσωμική αστάθεια και απώλεια ετεροζυγωτίας σε ογκοκατασταλτικά γονίδια, εκφράζει τη μη δομική πρωτεΐνη HBV Χ, απενεργοποιεί το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 και το ρυθμιστή p55^{sen} (ο οποίος ρυθμίζει αρνητικά την κυτταρική αύξηση), αναστέλλει την καταστολή που ασκεί το p53 επί του γονιδίου της αFP, αναστέλλει την ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη ρετινοβλαστώματος, επιτείνει την έκφραση του παράγοντα IGF2 και του υποδοχέα IGF1R, όπως επίσης και τις ενδοκυττάριας οδούς μεταγωγής σημάτων ras/raf/MAPK και NF-κB. Επιπρόσθετα επηρεάζει κινάσες που σχετίζονται με την απόπτωση, όπως την P13K και την AKT. Τέλος ο HBV επηρεάζει την οδό β-catenin και δημιουργεί αντίσταση στην απόπτωση που προκαλούν ορισμένες κυτταροκίνες.

Από την άλλη πλευρά ο RNA ιός της ηπατίτιδας C (HCV) δεν ενσωματώνεται στο γενετικό υλικό του κυττάρου-ξενιστή, ωστόσο οι πρωτεΐνες του NS3 και NS5 αναστέλλουν το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53, την απόπτωση που προκαλούν οι παράγοντες Fas και TNFα, δημιουργεί αντίσταση στη δράση ορισμένων κυτταροκινών απόπτωσης και ενεργοποιεί την ενδοκυττάρια οδό σηματοδότησης MAPK/ERK.

Σχηματικά τα γεγονότα που οδηγούν στην ηπατοκαρκινογένεση μπορούν να διαχωριστούν σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Τα πρώτα περιλαμβάνουν



φαινόμενα τα οποία καταλήγουν σε μη ελεγχόμενο πολλαπλασιασμό και αναστολή της απόπτωσης. Στα δεύτερα περιλαμβάνονται τα σχετικά με την αγγειογένεση, τη διήθηση ιστών και τις μεταστάσεις. Ο έλεγχος αυτών των διαδικασιών διέπεται από διαφορετικές ενδοκυττάρειες οδούς και τελικά απαιτούνται διαφορετικές θεραπευτικές στοχευτικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση του ΗΚΚ.

Ενδεικτική βιβλιογραφία

Ναλμπαντίδης Γ, Αυγερινός Α, Αβραμίδης Ι και συν. Επιβίωση ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο στην Ελλάδα. Παρελθόν, παρόν και σημασία σταδιοποίησης κατά BCLC σε πραγματικές συνθήκες. Αρχ Ελλ Ιατρ 2014, 31: 468-476

Ναλμπαντίδης Γ, Ταλουμτζή Χ, Ηλίας Α. Παράγοντες κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Αρχ Ελλ Ιατρ 2011, 28: 336-344

Nalmpantidis G, Avgerinos A, Avramidis I, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma in Northern Greece. The role of HBV infection and the value of sorafenib in intermediate stage of disease. ESMO: Barcelona: 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer, 2014, A839.



Χειρουργική Διαχείριση Κακοήθων νεοπλασμάτων Ήπατος Ο ρόλος της Απεικόνισης

Λουκάς Κ. Δαγδηλέλης

Ακτινολόγος

Διευθυντής ΕΣΥ

Ακτινολογικού Τμήματος Νοσοκομείου «Γεώργιος Παπανικολάου»

Θεσσαλονίκης

Στα κακοήθη νεοπλάσματα του ήπατος περιλαμβάνονται με σειρά συχνότητας η Μεταστατική Νόσος του ήπατος, το Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα, και το Χολαγγειοκαρκίνωμα. Άλλες πολύ σπάνιες κακοήθειες εξεργασίες είναι το πρωτοπαθές αγγειοσάρκωμα και το λέμφωμα.

Μεταστατική Νόσος Ήπατος

Η απεικόνιση μεταστατικών εστιών γνωστού ή άγνωστου πρωτοπαθούς νεοπλάσματος γίνεται με υπερηχογράφημα, με αξονική τομογραφία και Μαγνητική Τομογραφία, με συγκρίσιμη ευαισθησία και ειδικότητα.

Δεν υπάρχουν σταθερά υπερηχογραφικά κριτήρια για μεταστατική νόσο. Το μέγεθος των εστιών και η αντίθεση τους με το ηπατικό παρέγχυμα είναι οι μόνοι παράγοντες που καθορίζουν την ευαισθησία του υπερηχογραφήματος με το κατώφλι ανίχνευσης να βρίσκεται στο μέγεθος του 0,5 εκ. Η απεικόνιση υποηχογενούς άλω και η ακουστική σκιά περιγράφονται ως ειδικότερα σημεία.

Η διαφορική διάγνωση γίνεται συνήθως με μεγάλη ειδικότητα από ηπατικές κύστεις, πολλαπλά αιμαγγειώματα, αδενώματα και εστιακή οζώδη υπερπλασία. Σε σπάνιες περιπτώσεις απαιτείται ιστολογική διάγνωση με απεικονιστικά καθοδηγούμενη βιοψία σε μη διαγνωσμένη πρωτοπαθή εστία.

Για την προεγχειρητική χαρτογράφηση των μεταστάσεων του ήπατος, αρκεί συνήθως η χρήση της αξονικής τομογραφίας σε πυλαία-φλεβική φάση αιμάτωσης. Η τριφασική δυναμική μελέτη είναι απαραίτητη μόνο σε πρωτοπαθή νεοπλάσματα με υπεραγγειούμενες αρτηριακά μεταστάσεις (μελάνωμα, νευροενδοκρινείς όγκοι, αδενοκαρκίνωμα νεφρού).

Το τυπικό χαρακτηριστικό της μεταστατικής εστίας είναι συνήθως υπόπυκνη βλάβη με ή χωρίς περιφερική σκιαγραφική ενίσχυση. Σε περιπτώσεις βαριάς λιπώδους διήθησης του ήπατος και σε γνωστή ή πιθανή αλλεργία προτιμάται η μαγνητική τομογραφία.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η μόνη μέθοδος που προσφέρει μεγαλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ είναι η χειρουργική εξαίρεση και η μεταμόσχευση ήπατος. Επομένως η πρόωμη απεικονιστική ανίχνευση του απαιτεί τακτικό απεικονιστικό έλεγχο στους υψηλού κινδύνου πληθυσμούς.

Το ακριβέστερο απεικονιστικό σημείο για τον χαρακτηρισμό ενός όζου ως Ηπατοκυτταρικό Καρκίνωμα, είναι η απεικόνιση **αρτηριακής νεοαγγείωσης**. Συγκρίσιμη είναι η ευαισθησία και η ειδικότητα του υπερηχογραφήματος με σκιαγραφικό, με την τριφασική δυναμική αξονική ή μαγνητική τομογραφία με ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας, με ποσοστά της τάξης του 85-95% για βλάβες άνω του 1 εκατοστού. Η μαγνητική τομογραφία με χρήση ηπατοκυτταρικού σκιαγραφικού και ακολουθιών διάχυσης, είναι σε θέση να ανιχνεύσει το μεγαλύτερο ποσοστό εστιών ΗΚΚ με διάμετρο < 1εκ. Μικρότερες βλάβες ανιχνεύονται σε επόμενο επανέλεγχο.

Χολαγγειοκαρκίνωμα

Το ενδοηπατικό ΧΚΚ είναι συνήθως μονήρης μάζα η οποία εμφανίζει δεσμοπλαστικό τμήμα με αποτέλεσμα να μη παρουσιάζει αρτηριακή ή πρόωμη σκιαγραφική ενίσχυση στην δυναμική τριφασική αξονική ή μαγνητική τομογραφία. Οι εστίες αυτές εμπλουτίζονται αργά, διάχυτα και σε καθυστερημένη φάση, λόγω της αργής εξωκυττάριας διάχυσης των σκιαγραφικών στο δεσμοπλαστικό στρώμα.

Η διάταση των ενδοηπατικών χολαγγείων, η οποία είναι αποτέλεσμα του κεντρικού χολαγγειοκαρκινώματος των εξωηπατικών χοληφόρων, ανιχνεύεται αποτελεσματικά με το υπερηχογράφημα. Ο καθορισμός του σταδίου του εξωηπατικού ΧΚΚ κατά Bismuth και η χειρουργική του εξαιρεσιμότητα επιτυγχάνονται σε ποσοστό 80% με την Μαγνητική Χολαγγειοπαγκρεατογραφία (MRCP), ενώ η ανίχνευση αγγειακής ή ηπατικής διήθησης απεικονίζεται με πολυτομική αξονική τομογραφία τριών φάσεων, με ευαισθησία 92%, θετική προγνωστική αξία 100% και αρνητική προγνωστική αξία 94%.

Για τον καθορισμό της αγγειακής διήθησης σε κακοήθεις εξεργασίες του ήπατος, σπάνια είναι απαραίτητη η **CT- ή MR αγγειογραφία** για διευκρίνιση αγγειακής

δήθησης σε αμφίβολες περιπτώσεις, όταν πληρούνται όλα τα υπόλοιπα σημεία εξαιρεσιμότητας.

Χειρουργική χαρτογράφηση, Εξαιρεσιμότητα και Αγγειακή ανατομία

Ο ρόλος της απεικόνισης συνίσταται στην: ακριβή χαρτογράφηση της έκτασης των εστιών κακοήθειας, στην ανίχνευση σημείων μη εξαιρεσιμότητας (αγγειακή διήθηση, εξωηπατική επέκταση, λεμφαδενική διήθηση) και στην εκτίμηση του υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος. Όλες οι απεικονιστικές μέθοδοι είναι συγκρίσιμες για την προεγχειρητική χαρτογράφηση των εστιών νεοπλασίας του ήπατος, με εξαίρεση το διεγχειρητικό υπερηχογράφημα, το οποίο υπερέχει στατιστικά σημαντικά στην ανίχνευση επιπλέον βλαβών κατά 23-50% των υπολοίπων μεθόδων, με αποτέλεσμα αλλαγή του χειρουργικού σχεδιασμού στο 10-50% των περιπτώσεων.

Στην λειτουργική εξαιρεσιμότητα των ηπατικών βλαβών τόσο η αξονική τομογραφία, όσο και η μαγνητική τομογραφία συνεισφέρουν στην εκτίμηση του υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος. Με τη χρήση υπολογιστικών αλγορίθμων και 3D επεξεργασίας των δεδομένων της πολυτομικής αξονικής τομογραφίας είναι δυνατή η εκτίμηση τόσο του ανατομικού όσο και του αγγειακά λειτουργικού όγκου του υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος. Ειδικότερα σε περιπτώσεις ηπατεκτομής επι κίρρωσης του ήπατος, το υπολειπόμενο ηπατικό παρέγχυμα που απαιτείται πρέπει να είναι μεγαλύτερο του 40%.

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στην απεικόνιση τυχόν αγγειακών παραλλαγών του ήπατος, όπως έκτοπη έκφυση κλάδων της ηπατικής αρτηρίας, έκτοπων κλάδων ηπατικών φλεβών, η γνώση των οποίων επαναπροσδιορίζει το χειρουργικό σχεδιασμό της ηπατεκτομής. Γι αυτό η αγγειογραφική απεικόνιση του ήπατος στην περίπτωση αυτή είναι απαραίτητη είτε με αξονική ή με μαγνητική αγγειογραφία.

Η απεικόνιση μετεγχειρητικών επιπλοκών αφορά ηπατικά αιματώματα, χολώματα και αποστήματα. Η αξονική τομογραφία με χορήγηση *peros* καθώς και προ και μετα ΕΦ σκιαγραφικό σε τριφασική μελέτη είναι η ενδεδειγμένη μέθοδος απεικόνισης καθότι απεικονίζει το σύνολο της περιτοναϊκής κοιλότητας και τα κατώτερα τμήματα του θώρακος.

Επικουρική ή κύρια Επεμβατική Ακτινολογία

Προεγχειρητικός Εκλεκτικός Εμβολισμός κλάδου Πυλαίας(PVE):

Προκαλεί αντιδραστική υπερτροφία του υγιούς ήπατος με σκοπό την αύξηση του λειτουργικού του όγκου. Γίνεται κυρίως σε περιπτώσεις ηπατεκτομής για ΗΚΚ.

Διαδερμική νέκρωση νεοπλασμάτων με απεικονιστική καθοδήγηση(ablative

methods): Γίνεται με εφαρμογή Κρυοθεραπείας, Ραδιοσυχνοτήτων, Μικροκυμάτων ή Laser μέσω ειδικής βελόνης εκπομπής. Τα αποτελέσματα του όσον αφορά την τοπική υποτροπή και την 5ετη επιβίωση τείνουν να είναι συγκρίσιμα σε εστίες < 3εκ.

Πλεονέκτημα της είναι ότι μπορεί να εφαρμοστεί επανειλημμένα και σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση.

Διαρτηριακός Χημειοεμβολισμός (TACE):

Χρησιμοποιείται στον εμβολισμό με χημειοθεραπευτικά μέσα και λιπιδόλη των εστιών ΗΚΚ. Πρόσφατες έρευνες έδειξαν καλύτερη αποτελεσματικότητα σε συνδυασμό με εφαρμογή διαδερμικής νέκρωσης.

Απεικονιστικά καθοδηγούμενη τοποθέτηση ραδιενεργών σφαιρών.

Ενδείκνυται στην αντιμετώπιση μη εξαιρέσιμων μεταστατικών εστιών. Γίνεται με την απεικονιστική καθοδήγηση αξονικής τομογραφίας.

Διαδερμική Παροχέτευση Χοληφόρων:

Ενδείκνυται προεγχειρητικά για την αποσυμφόρηση του χοληφόρου συστήματος σε χειρουργικά εξαιρέσιμο ΧΚ, μόνο σε ασθενείς με μεγάλες βιοχημικές διαταραχές ή με συμπτώματα χολαγγειίτιδος. Επίσης εφαρμόζεται παρηγορικά για την τοποθέτηση εξωτερικής παροχέτευσης ή εσωτερικής παροχέτευσης με τοποθέτηση αυτοεκπτυσόμενης ενδοπρόθεσης, σε αποτυχία ή αντένδειξη ενδοσκοπικής παροχέτευσης.

Στοχευμένες θεραπείες στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Αντώνιος Αυγερινός, Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Α΄

Γαστρεντερολογικής κλινικής Γ.Ν.Θ. «Γεώργιος Παπανικολάου»



Η πρόοδος που έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στην κατανόηση της παθογένειας του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (ΗΚΚ) έχει δώσει ώθηση στη μελέτη παραγόντων που επιλεκτικά στοχεύουν οδούς ή μονοπάτια ενδοκυττάριας σηματοδότησης και φιλοδοξούν να αλλάξουν ριζικά το τοπίο στη συστηματική αντιμετώπιση του ΗΚΚ. Η σοραφενίμπη (sorafenib) αποτέλεσε τον πρώτο παράγοντα που έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία του ΗΚΚ στην Ευρώπη, του μη δυνάμενου να εξαιρεθεί ΗΚΚ στις Η.Π.Α, Καναδά και Ιαπωνία, αλλά και σε χώρες της Ασίας, Αφρικής και Λατινικής Αμερικής. Σε αδρές γραμμές η μοριακή θεραπεία στοχεύει στις λειτουργίες επιβίωσης-πολλαπλασιασμού των ηπατικών κυττάρων ή εμποδίζει τη δράση αυξητικών και αγγειογενετικών παραγόντων. Πλέον της σοραφενίμπης έχουν δοκιμαστεί οι ακόλουθοι παράγοντες σε κλινικές δοκιμές ποικίλων φάσεων: Sunitinib, Bribanib, Erlotinib, Cetuximab, Bevacizumab, TSU-68, Lapatinib και ο συνδυασμός Sorafenib-Doxorubicin. Οι ενδοκυττάριας οδοί σηματοδότησης που έχουν αποτελέσει στόχο είναι: Ras/Raf/MEK/ERK, P13K/AKT/mTOR, Wnt/ β -catenin, c-MET, Hedgehog, αγγειογένεση, EGFR, VEGF, IGF-1 και τελομεράση. Μέχρι το 2010 είχαν καταγραφεί 16 μελέτες φάσης 2 ή 3. Εντούτοις οι περισσότερες ήταν ανομοιογενείς αναφορικά με τα κριτήρια επιλογής των ασθενών, τα κύρια καταληκτικά σημεία και τη μέθοδο εκτίμησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Η σοραφενίμπη αποτελεί παράγοντα που χορηγείται από το στόμα. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι ελαττώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό,



αναστέλλει την αγγειογένεση και αυξάνει την απόπτωση. Σε ενδοκυττάριο επίπεδο αναστέλλει πολλές κινάσες σερίνης/θρεονίνης, αλλά και τυροσίνης (λ.χ. του υποδοχέα VEGFR -1, -2 και -3, του PDGFR και KIT). Η μελέτη SHARP καθιέρωσε στη θεραπευτική φαρέτρα τη σοραφενίμπη. Στη μελέτη αυτή το εν λόγω φάρμακο αύξησε (στατιστικά σημαντικά) την επιβίωση κατά 3 μήνες. Μια παρόμοια μελέτη σχεδιάστηκε για Ασιατικούς πληθυσμούς. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2 και αφορούσαν κυρίως το πεπτικό σύστημα, το δέρμα και τη γενική κατάσταση των ασθενών. Συγκεκριμένα οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η διάρροια, η απώλεια βάρους, οι δερματικές βλάβες χεριών-ποδιών και η αλωπεκία, η ανορεξία και αλλαγές στη φωνή. Συνολικά παρατηρήθηκαν στο 80% των ασθενών. Από τις ανεπιθύμητες ενέργειες αυτές που εμφάνισαν τοξικότητα βαθμού 3 ήταν η διάρροια και οι δερματικές αντιδράσεις χεριών-ποδιών, σε μικρότερη ωστόσο συχνότητα. Ακόμα πιο σημαντικής βαρύτητας (βαθμού 3 ή 4) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η υποφωσφαταιμία και η θρομβοπενία.

Η σύγχρονη τάση στη μελέτη της στοχευμένης θεραπείας στον ΗΚΚ είναι η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του συνδυασμού σοραφενίμπης με άλλους παράγοντες, όπως και η μετάθεση της χρήσης της σε πρωιμότερα στάδια νόσου, με βάση το σύστημα BCLC. Επιπλέον είναι ανάγκη να ταυτοποιηθούν υποομάδες ασθενών που μπορεί να ωφεληθούν περισσότερο από την πρώιμη θεραπεία και να



αναπτυχθούν βιοδείκτες που θα την επιτρέπουν και θα υποβοηθούν στην άρτια παρακολούθηση των ασθενών αυτών.