

Peter Popovič¹

Vloga radiologije v diagnostiki in zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma

The Role of Radiology in Diagnostics and Treatment of Hepatocellular Carcinoma

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: jetrnocelični karcinom, diagnostika, zdravljenje

Jetrnocelični karcinom je najpogostejši primarni maligni tumor jeter. Metode izbora za odkrivanje in sledenje jetrnoceličnemu karcinomu so ultrazvok, ultrazvok z uporabo kontrastnega sredstva, računalniška tomografija in magnetna resonanca. Razvrstitev bolnikov po Barcelonski klasifikaciji omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja, zato je zgodnja diagnostika jetrnoceličnega karcinoma izrednega pomena za preživetje te skupine bolnikov. Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplantacija jeter in radiofrekvenčna ablacija. V srednjem stadiju bolezni zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s sorafenibom ali s kombinacijo naštetih metod. V preglednem prispevku avtor prikazuje vlogo slikovnih preiskovalnih metod v sledenju in diagnostiki ter pomen različnih metod intervencijske radiologije v zdravljenju jetrnoceličnega karcinoma. Natančno je opisana slikovna diagnostika, izvedba posegov, zapleti posegov, rezultati zdravljenja in spremljanje bolnikov po posegu.

ABSTRACT

KEY WORDS: hepatocellular carcinoma, diagnostics, treatment

Hepatocellular carcinoma is the most common primary liver malignancy. Imaging modalities for detection and follow-up include ultrasound, contrast enhanced ultrasound, computed tomography and magnetic resonance imaging. Early detection of the hepatocellular carcinoma enables better treatment options for the patient. The prognosis and treatment planning is determined according to the Barcelona Clinic Liver Cancer classification. Early stage of the disease is treated with curative methods such as surgical resection, liver transplantation and radiofrequency ablation. The intermediate stage is treated with palliative methods like chemoembolization, radioembolization, chemotherapy with sorafenib or the combination of listed methods. In this review article, we present the role of imaging methods in the diagnostic and follow-up of the hepatocellular carcinoma and the role of interventional radiology methods. Imaging modalities, procedure performance, periprocedural complications and post-procedural follow-up are discussed.

¹ Doc. dr. Peter Popovič, dr. med., Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; peter.popovic@kclj.si

UVOD

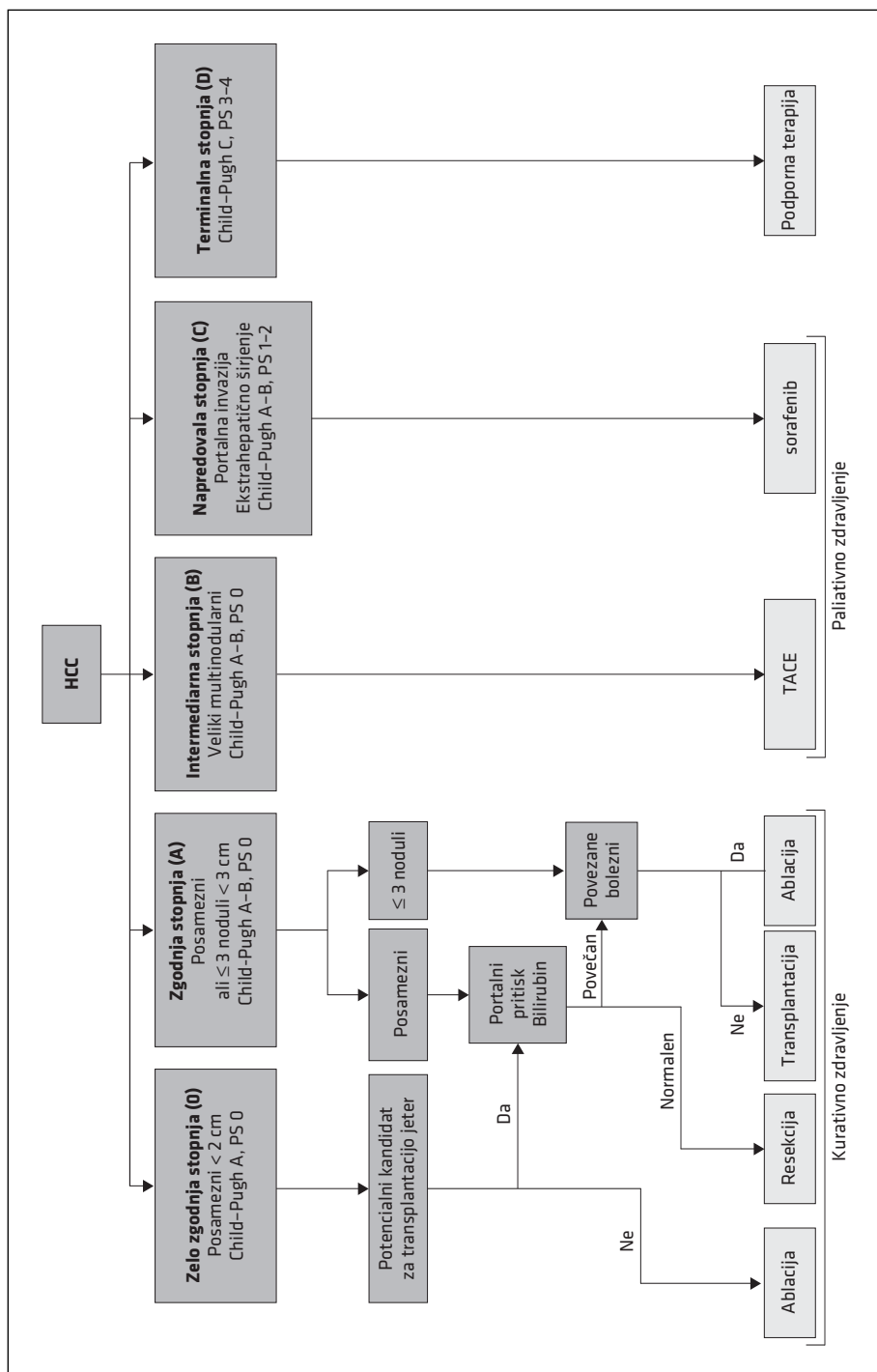
Jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) je peti najpogostejši rak in tretji vzrok smrti zaradi raka (1). V Sloveniji predstavlja manj kot 1 % na novo odkritih rakov, z incidenco 7,2/100.000 prebivalcev. V več kot 80 % nastane v cirotično spremenjenih jetrih. Mnogo pogostejši je pri moških, najpogostejše nastane v šestem desetletju življenja. Nevarnostni dejavniki za njegov nastanek obsegajo okužbo z virusoma kroničnih virusnih hepatitisov B in C, prirojene motnje metabolizma, hemokromatozo, sladkorno bolezen, nealkoholno maščobno infiltracijo jeter ter izpostavljenost alkoholu (1, 2). Prognoza bolnikov s HCC je odvisna od stadija bolezni in napovednih dejavnikov preživetja. Napovedni dejavniki preživetja upoštevajo stadij tumorja, funkcijo jeter, simptome, povezane z rakom (bolnikova zmogljivost, indeks Karnofsky), in učinek različnih metod zdravljenja. V preteklosti je bilo uporabljenih več modelov, najnovejše smernice Evropskega združenja za preučevanje jeter (European Association for the Study of the Liver, EASL) in Ameriškega združenja za preučevanje bolezni jeter (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) pa priporočajo Barcelonsko klasifikacijo (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) (slika 1) (1, 3). Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in izbiri načina zdravljenja. Pri HCC so poleg napovednih dejavnikov preživetja, ki jih upošteva klasifikacija BCLC, pomembni še drugi, kot so agresivnost, hitrost rasti in ožiljenost tumorja, etiologija osnovne bolezni ter dotedanje zdravljenje zaradi HCC. Celokupno petletno preživetje bolnikov s HCC je slabo, okrog 15 % (1, 3). Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni (20–30 % bolnikov) zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplatacija jeter in radiofrekvenčna ablacija (RFA), zaradi česar je zgodnja diagnostika izrednega pomena za preživetje te skupine bolni-

kov. V srednjem in napredovalem stadiju bolezni pa zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s sorafenibom ali kombinacija naštetih metod (3–5).

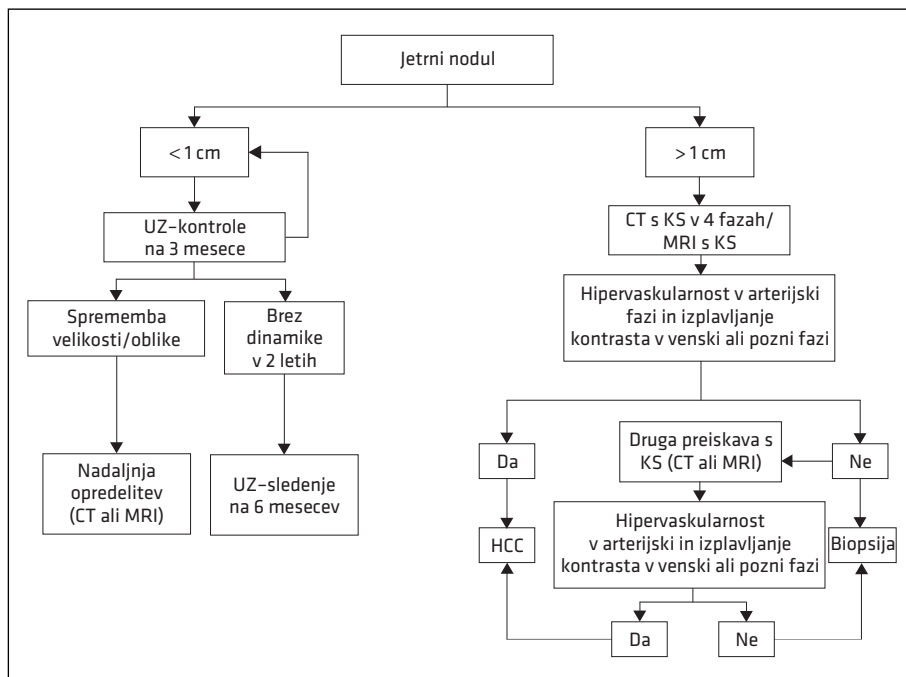
SLIKOVNE PREISKOVALNE METODE

Slikovna diagnostika HCC je zahtevna, predvsem zaradi pridružene jetrne ciroze. Metode izbora za odkrivanje in sledenje HCC so UZ, UZ z uporabo kontrastnega sredstva (angl. *contrast-enhancing ultrasound*, CEUS), CT in MRI. Občutljivost preiskav je odvisna od velikosti lezij in stopnje jetrne okvare. Diagnostični problem so predvsem lezije, manjše od 2 cm. Z načrtnim spremljanjem bolnikov z veliko verjetnostjo razvoja HCC (to so bolniki z jetrno cirozo, okužbo z virusom hepatitisa B in C) z UZ na šest mesecev odkrijemo HCC v zgodnejšem obdobju bolezni (slika 1) (1). Če v času sledenja najdemo novonastalo lezijo, ki je manjša od 1 cm, pri bolniku opravljamo kontrolne UZ na tri do štiri mesece. Če v naslednjih 24 mesecih ne pride do povečanja lezije, ponovno opravljamo sledenje na šest mesecev. Kombinacija slikovne diagnostike in določanja serumske vrednosti α -fetoproteina se ne izvaja več. V primeru povečanja lezije nad 1 cm se priporočata CT ali MRI jeter (1, 3, 4).

Spiralni CT s kontrastnim sredstvom (KS) v štirih fazah ali MRI s KS sta metodi izbora za karakterizacijo lezij in oceno stopnje razširjenosti bolezni. Tipičen vzorec obarvanja za HCC je hipervaskularna lezija v arterijski fazi preiskave in izplavljanje kontrasta v venski fazi preiskave. Priporočila EASL in AASLD navajajo, da lahko histološko diagnozo HCC postavimo s slikovnimi metodami, če je lezija velika nad 1 cm, se nahaja v cirotično spremenjenih jetrih in če ena slikovna preiskovalna metoda (CT ali MRI) prikaže tipičen vzorec obarvanja (slika 2, slika 3, slika 4) (1, 3, 5). Približno 85 % bolnikov s HCC ima tipičen vzorec obarvanja, pri preostalih bolnikih pa je potrebna



Slika 1. Barcelonska klasifikacija (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC) (1). HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), PS – stanje zmogljivosti (angl. *performance status*), TACE – transarterijska kemoembolizacija (angl. *transarterial chemoembolisation*).



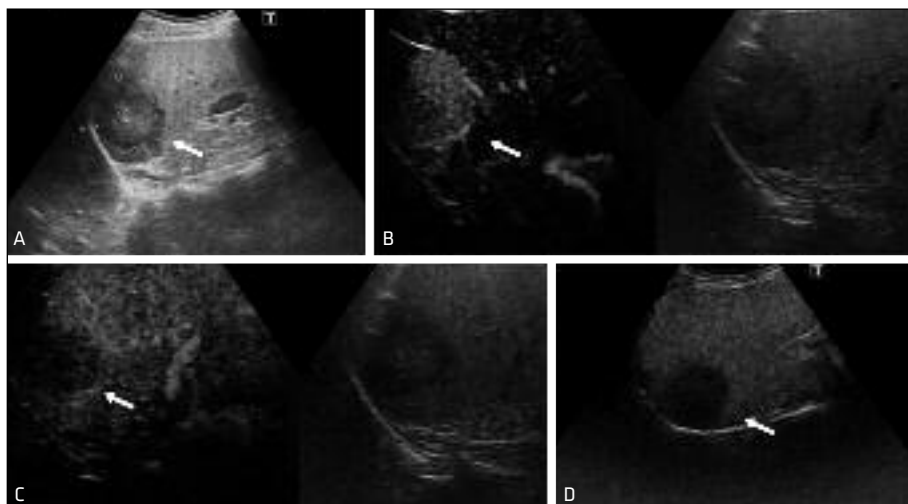
Slika 2. Priporočila za sledenje in diagnostiko jetrnoceličnega karcinoma (1). HCC – jetrnocelični karcinom (angl. *hepatocellular carcinoma*), KS – kontrastno sredstvo.

ocena z drugo slikovno preiskovalno metodo ali pa biopsija lezije (3, 5). Biopsijam se izogibamo zaradi možnosti krvavitve, razvoja bolezni in pogostega lažno negativnega izvida pri lezijah, manjših od 2 cm (ni prisotne stromalne invazije) (1, 3). V našem okolju so vse odločitve glede vodenja in zdravljenja bolnikov s HCC sprejete na multidisciplinarnem tedenskem jetrnem konziliju (držimo se priporočil AASLD in EASL). Priporočila AASLD in EASL izključujejo CEUS kot metodo za oceno razširjenosti bolezni, lahko pa se uporablja za karakterizacijo jetrnih lezij v visoko usposobljenih terciarnih centrih (1). Primerjava CT in MRI je bila narejena v številnih raziskavah, ki so pokazale, da je pri lezijah do 2 cm dinamično slikanje (z uporabo KS) z MRI natančnejša in občutljivejša metoda za odkrivanje in karakterizacijo HCC v primerjavi s CT (natančnost 88 % in 74 %; občutljivost 85 % in 69 %) (6, 7). Z uporabo jetrno-specifičnega KS

pa dodatno povečamo natančnost in občutljivost MRI (7).

Ultrazvok

UZ je metoda izbora za presejanje bolnikov, ki imajo višjo verjetnost nastanka HCC (1). Natančnost preiskave je močno odvisna od izkušenosti preiskovalca (občutljivost med 58 in 89 %, specifičnost nad 90 %). Občutljivost preiskave za diagnostiko zgodnjega HCC v cirotičnih jetrih je nizka, okrog 63 % (7, 8). Majhni HCC so ultrazvočno večinoma hipoehogeni, lahko pa so tudi izoehogeni ali hiperehogeni v primerjavi s preostalim jetrnim parenhimom. Večji HCC so heterogeni zaradi nekroz. Z barvnim dopplerskim UZ lahko potrdimo dobro prekravljenost lezije ter istočasno prikažemo arteriovenske obvoje. Z uporabo KS povečamo natančnost metode za karakterizacijo lezij (slika 3B, slika 3C, slika 3D).

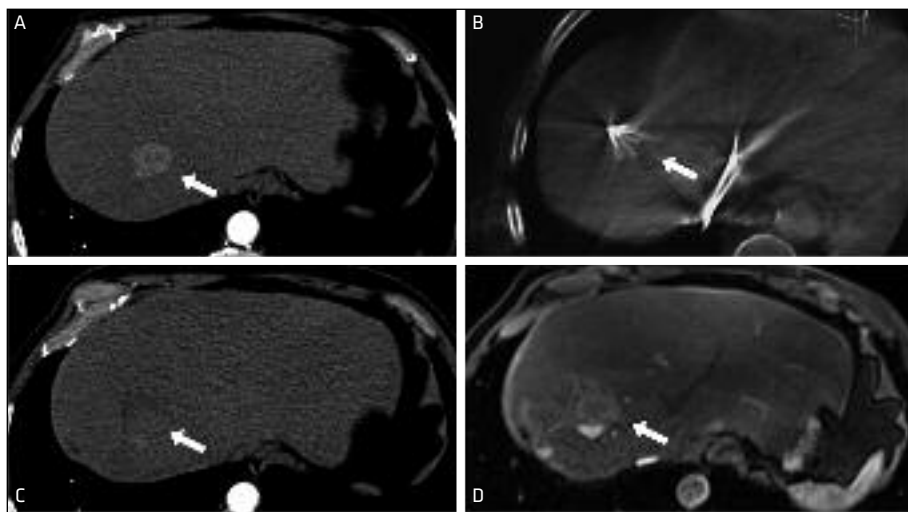


Slika 3. Jetrnocelični karcinom. UZ-slika pokaže 6 cm veliko hipoehogeno lezijo v 7. segmentu jeter (A). Hipervaskularna lezija v arterijski fazi UZ jeter s kontrastnim sredstvom (B). Lezija z izplavljanjem kontrasta v venski fazi (C). Lezija z izplavljanjem kontrasta v pozni fazi preiskave (D).

Računalniška tomografija

Najbolj pogosto uporabljena slikovna preiskovalna metoda za ugotavljanje in karakterizacijo HCC je CT. Na nativnem CT je večina HCC hipodenznih v primerjavi s preostalim

jetrnim parenhimom, razen v maščobno infiltriranih jetrih, kjer je lahko hiperdenzen. Po aplikaciji KS je zaradi večinoma arterijske prehrane v arterijski fazi hiperdenzen (dobro prekrvavljen) in izodenzen oz.



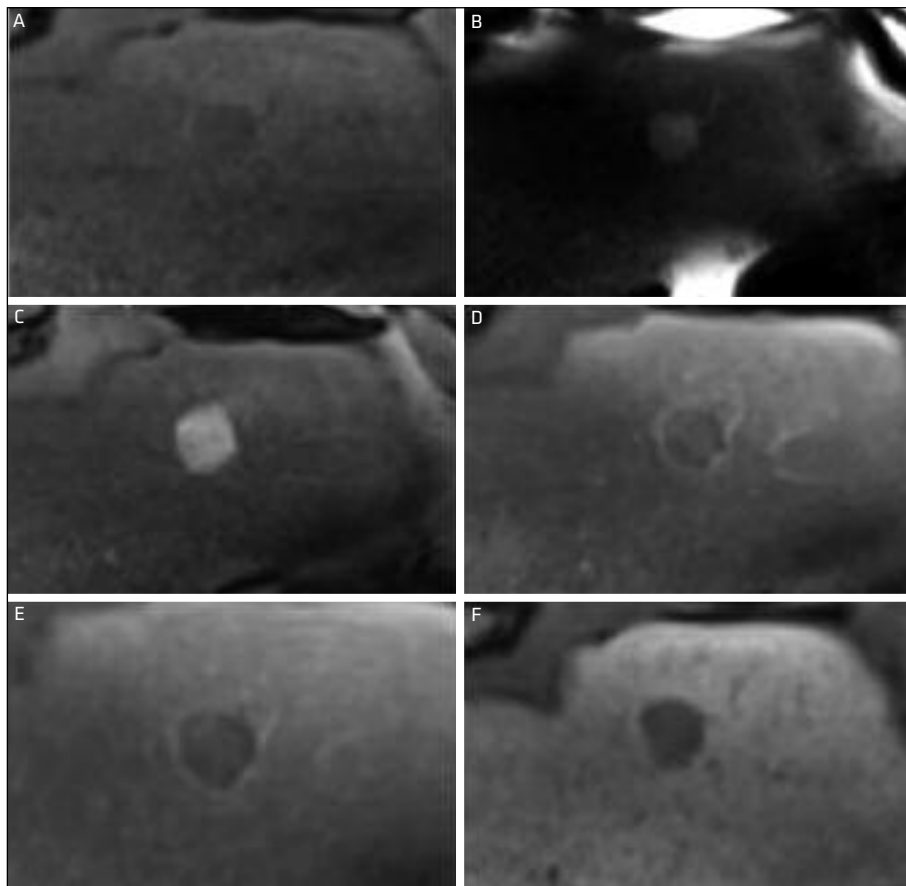
Slika 4. Jetrnocelični karcinom v zgodnjem stadiju bolezni. 55-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in 2,3 cm velikim jetrnoceličnim karcinomom. Zaradi pridruženih bolezni bolnik ni bil kandidat za kirurško zdravljenje. Hipervaskularna lezija v arterijski fazi CT jeter (A). Položaj elektrod med radiofrekvenčno ablacijo (označeno s puščico) (B). Kontrolni CT in MRI, ki čez en in štiri mesece pokažeta popolni odgovor na zdravljenje (odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji kontrastnega sredstva) (C, D).

hipodenzen (izplavljanje KS) v portalni fazi in pozni ravnotežni fazi preiskave (dve do tri minute po aplikaciji KS) (slika 4). Ob oceni velikosti in števila lezij je treba oceniti tudi prehodnost portalne vene in njenih vej ter širjenje bolezni izven jeter.

Magnetna resonanca

Jakost signala HCC je na MRI T1- in T2-poudarjenih slikah različna, odvisna od prekrvavljenosti tumorja, regresivnih sprememb,

vsebnosti glikogena v celicah in maščobne infiltracije. Najpogostejša kombinacija, prisotna v 54 % vseh primerov, je hipointenzivna lezija na T1- in hiperintenzivna lezija na T2-poudarjeni sliki (slika 5A, slika 5B). Občutljivost preiskave povečamo z uporabo različnih KS, ki se med seboj razlikujejo glede na porazdelitev med različnimi tkivi (biodistribucijo). Poznamo klasična paramagnetna izvenselična KS, ki prehajajo v intersticijski prostor, in jetrno-specifična



Slika 5. Multifokalni jetrnocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 55-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in štirimi lezijami. MRI jeter z jetrno-specifičnim kontrastnim sredstvom. T1-poudarjena sekvenca pred aplikacijo kontrastnega sredstva pokaže 3 cm veliko hipointenzivno lezijo v 4. segmentu jeter (A). Na T2-poudarjeni sekvenci je lezija hiperintenzivna (B). Na T1-poudarjeni sekvenci 25 sekund po aplikaciji kontrastnega sredstva je lezija hipervaskularna (C). Izplavljanje kontrastnega sredstva v venski fazi po 70 sekundah (D). Izplavljanje kontrastnega sredstva v pozni fazi po dveh minutah (E). Zaradi odsotnosti funkcionalnih hepatocitov lezija ne kopiči kontrasta v hepatobiliarni fazi preiskave, 20 minut po aplikaciji kontrastnega sredstva (F).

KS (Gd-EOB-DTPA), ki se kopičijo v hepatocitih in se izločajo v žolč (7). Značilno je, da so pri uporabi Gd-EOB-DTPA vse HCC-lezije hipointenzivne v hepatobiliarni fazi (slika 5F). Vzrok je odsotnost organskega anionskega prenašalca (angl. *organic anion-transporting polypeptide*, OATP), ki se nahaja na sinusoidalni strani funkcionalnih hepatocitov, ki so pri HCC odsotni (7). V primerjavi s CT lahko z MRI ocenjujemo celično sestavo lezije (predkontrastne T2- in T1-poudarjene sekvence, difuzijo in hepatobiliarno fazo pri uporabi jetrno-specifičnega KS) in ne samo prekrvavljenost lezije (dinamično slikanje).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje bolnikov s HCC mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, ki vključuje hepatologe, onkologe, radiologe, intervencijske radiologe in kirurge, saj lahko le tako zagotavljamo dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete tovrstnega zdravljenja. Razvrstitev bolnikov po klasifikaciji BCLC omogoča natančnejšo napoved poteka bolezni in zdravljenja (slika 1). Odločitev o optimalni metodi zdravljenja je odvisna od stopnje jetrne okvare, razširjenosti bolezni, števila in velikosti lezij, prehodnosti portalne vene in njenih vej ter splošnega statusa bolnika.

Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni (20–30 % bolnikov) zdravimo s kurativnimi metodami, kot so kirurška resekcija, transplantacija jeter in perkutana ablacija. V srednjem in napredovalnem stadiju bolezni bolnike s HCC zdravimo s paliativnimi metodami, kot so kemoembolizacija, radioembolizacija, sistemsko zdravljenje s so-rafenibom ali s kombinacijo naštetih metod (1, 3, 4). Pri RFA, transarterijski kemoembolizaciji (angl. *transarterial chemoembolisation*, TACE) in selektivni intraarterijski radioembolizaciji (angl. *selective intraarterial radionuclide therapy*, SIRT) gre za dokaj zapleteno tehniko invazivnega perkutanega in endovaskularnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen intervencijski radiolog.

Perkutana ablacija

Nekrozo tumorja je moč doseči z izpostavitvijo tumorskih celic kemični substanci (etanolu, očetni kislini) ali spremembi temperature (RFA, mikrovalovna ablacija (angl. *microwave ablation*, MWA)). Pristop k ablaciji je lahko perkutan, odprt (kirurški) ali laparoskopski. Poseg naredimo v lokalni anesteziji in sedaciji pod kontrolo anesteziologa ali pa v splošni anesteziji. Najpogostejše uporabljani perkutani metodi sta sklerozacija z alkoholom (angl. *percutaneous ethanol injection*, PEI) in RFA. V zadnjem času je vse več poročil o učinkovitosti MWA. Za ablacijo primerni bolniki so le tisti, pri katerih je mogoče z zdravljenjem zajeti vso bo-lezen.

Perkutana sklerozacija z alkoholom

Tehnika

Pri PEI pod UZ-kontrolo apliciramo absolutni alkohol neposredno v tumor. Poseg opravljamo v lokalni anesteziji. S tem postopkom povzročimo koagulacijsko nekrozo oz. razkroj tumorja. Slaba stran opisanega postopka je, da ga je treba ponavljati v nekajdnevnih razmikih (4).

Rezultati raziskav

Pri bolnikih v zgodnjem stadiju HCC, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje, so rezultati zdravljenja podobni RFA. Najbolj se PEI obnese pri solitarnih HCC s premerom do 2 cm, kjer dosežemo nekrozo tumorja v 90 %, pri velikosti tumorja 2–3 cm v 70 % in pri tumorjih velikosti 3–5 cm le v 50 % (4, 9, 10). Predvidevajo, da je slabša razporeditev alkohola v leziji in s tem slabši učinek zdravljenja posledica prisotnosti fibroznih sept in tumorske kapsule. Petletno preživetje je 47–53 % (4). Pomanjkljivost metode je velik odstotek lokalne ponovitve bolezni, pri lezijah nad 3 cm do 43 % (4, 9). V zadnjem času se je vse bolj uveljavila RFA, posledično se PEI v klinični praksi uporablja vse manj. PEI je zato metoda izbora pri bolnikih

v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje ali RFA.

Radiofrekvenčna ablacija

Tehnika

RFA je postopek, ki ga izvajamo pod kontrolo CT, CT s stožčastim snopom (angl. *cone beam computed tomography*, CBCT), UZ ali kombinacije teh metod, pri čemer CT omogoča natančno postavitev igel, dober nadzor nad uničenjem tumorja, objektivno kontrolo in spremljanje uspeha zdravljenja (slika 3B). RFA je lokalna termoablacijska metoda. Večinoma se uporablja za kurativno ali paliativno zdravljenje HCC v zgodnjem ali vmesnem stadiju bolezni in za zdravljenje zasevkov. Radiofrekvenčni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki nastaja ob nihanju delcev. Toplota, ki se sprosti, povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle, preko katere apliciramo izmenični tok. Optimalna temperatura za koagulacijo tumorja je 80–100 °C (10, 11). Poseg izvajamo s sondo, ki ima pet igel, ki se dežnikasto izvlečejo, in s katerimi lahko uničimo tumor velikosti do 5 cm ter zagotovimo 1 cm širok varnostni rob (slika 3B). Postopek se lahko uporablja tako v paliativnem kot kurativnem zdravljenju HCC ter v kombinaciji s kemoembolizacijo. Pomanjkljivost metode je hladilni učinek žil v bližini tumorja (premera >3 mm), ki ohlajajo konice elektrode in s tem zmanjšujejo učinek (11). Posledica je ostanek vitalnega dela tumorja ob robu lezije. Prednost RFA je visoka lokalna učinkovitost, nepoškodovan jetrni parenhim v okolici ablacijske cone in možnost ponovitve posega v primeru nepopolne ablacije.

Rezultati raziskav

Pet randomiziranih raziskav in tri metaanalize randomiziranih preiskav, ki so primerjale RFA in PEI pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, so potrdile boljšo lokalno kontrolo bolezni (dveletna lokalna ponovitev bolezni ob RFA je 2–18 %, pri PEI pa

11–45 %) in boljše preživetje bolnikov po RFA (10). Idealen bolnik za zdravljenje z RFA ima tumor velikosti do 2 cm s Child-Pugh A stopnjo jetrne okvare (4, 10). Pri takšnem bolniku lahko pričakujemo 70 % petletno preživetje. Salmi in sodelavci so v prospektivni raziskavi poročali o 96 % klinični uspešnosti bolnikov, zdravljenih z RFA (pri tumorjih velikosti 1,2–3,5 cm), z lokalnim napredovanjem tumorja za 4 % v enem letu in 14 % v 5 letih, z 92 % enoletnim in 63 % petletnim preživetjem (12). Odprto vprašanje pa ostaja primerjava RFA in kirurške resekcije pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni. Dve randomizirani raziskavi iz leta 2006 in 2010 sta podali različne rezultate (13, 14). V eni raziskavi je bilo preživetje enako, v drugi pa boljše v skupini kirurške resekcije. V literaturi še vedno ni dovolj podatkov, ki bi govorili v prid RFA, da bi ta lahko zamenjala kirurško resekcijo kot metodo izbora v zgodnjem stadiju bolezni. RFA je metoda izbora pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni, ki niso kandidati za kirurško zdravljenje.

Zapleti

Obstaja več profilaktičnih tehnik, s katerimi zmanjšamo zaplete posega: uporaba splošne anestezije in s tem boljša kontrola dihanja, izvajanje posega pod CT- ali CBCT-kontrolo, izvajanje posega na boku, TACE pred posegom in hidrodisekcija. Hidrodisekcijo izvajamo s perkutano aplikacijo 5 % dekstroze (500–800 ml) med jetra in prepono, perikard ali črevo, s čimer odrinemo jetra stran in omogočimo varen poseg. Ob ustreznem načrtovanju posega in profilaktičnih tehnikah so zapleti posega redki. Najhujši zaplet posega je jetrna odpoved (1–2 %), ki je lahko tudi vzrok smrti (<1 %). Ostali zapleti so lahko: krvavitev pri koagulopatijah (2–4 %), absces (najpogosteje pri bolnikih s predhodnimi posegi na papili (<5 %)), poškodba interkostalnih živcev pri posteriorno ležečih tumorjih (<1 %), poškodba žolčnika in žolčnih vodov (1 %), sindrom tumorske lize pri ve-

likem področju ablacije (1 %) in pnevmotoraks pri transpleuralnem pristopu (<5 %) (4, 9, 13, 14).

Mikrovalovna ablacija

Tehnika

Mikrovalovna ablacija je lokalna termoablaacijska metoda. Večinoma se uporablja kurativno za zdravljenje HCC v zgodnjem stadiju bolezni. Elektromagnetni valovi tkiva ne poškodujejo neposredno, temveč s toploto, ki povzroči koagulacijsko nekrozo v neposredni okolici igle. Optimalna temperatura za koagulacijo tumorja je nad 60 °C (9).

Rezultati raziskav

Prednost MWA v primerjavi z RFA je, da je učinek metode v bližini žil večji, ker ni toplotno-hladilnega učinka, da je področje ablacije večje in čas ablacije krajši. Pacella in sodelavci so poročali o 34 % petletnem preživetju pri 432 bolnikih v zgodnjem stadiju HCC (15). Rezultati zdravljenja so v nekaterih raziskavah primerljivi z RFA, vendar randomiziranih raziskav ni, tako da se MWA ne priporoča kot alternativa RFA pri bolnikih v zgodnjem stadiju bolezni (1, 4, 15, 16).

Krioablacija in ireverzibilna elektroporacija

Krioablacija se ne uporablja za zdravljenje jetrnih lezij zaradi možnosti razvoja kriošoka, ki je življenjsko ogrožajoče stanje in povzroči večorgansko odpoved in sistemsko koagulopatijo. Ireverzibilna elektroporacija je metoda, kjer skozi perkutano vstavljeno elektrodo v tumor pošiljamo električne impulze, ki povzročijo ireverzibilno poškodbo celične membrane in porušenje homeostaze, posledica je celična smrt zaradi apoptoze. Prednosti metode so, da ni poškodbe okoliških struktur (žil, žolčnih vodov) in toplotno-hladilnega učinka, kar omogoča zdravljenje tumorjev na mestih, ki niso primerna za RFA (9). Pomanjkljivost metode je, da poteka v splošni anesteziji in z globoko živčno-mišično blokado. Metoda je še

vedno v raziskovalni fazi, dolgoročnih rezultatov zdravljenja ni.

Transarterijska kemoembolizacija

Tehnika

TACE je poseg intervencijske radiologije z lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo kemoterapevtika v kombinaciji z nosilcem. Pri konvencionalni kemoembolizaciji (angl. *conventional transarterial chemoembolisation*, cTACE) intraarterijsko apliciramo mešanico Lipiodola in citostatika (po navadi doksorubicin ali mitomicin), ki ji sledi embolizacija z različnimi delci (polivinil alkohol, resorbilna želatinasta pena (angl. *gel-foam*)). V zadnjem času se pri nas in v svetu za kemoembolizacijo vse bolj uporabljajo nova embolizacijska sredstva (angl. *drug-eluting beads*, DEB), to so polivinil alkoholni delci s pripeto sulfonatno skupino, ki nase zelo dobro vežejo citostatik doksorubicin, in počasi (do deset dni) kontrolirano sproščajo citostatik v tumorju (slika 6B, slika 6C) (17). Posledica je močan lokalni citotoksični in ishemični učinek, zaradi česar je nekroza tumorja obsežnejša, ob manjših sistemskih stranskih učinkih. Poseg se imenuje DEB-kemoembolizacija (DEBTACE) (18).

Aplikacijo naredimo preko superselektivno uvedenega katetra v arterijo, ki dominantno prehranjuje tumor. Semiselektivno in superselektivno kemoembolizacijo nam omogoča uporaba mikrokatserske tehnike. Uporaba 3D CBCT-tehnologije je priporočena za natančno potrditev prehranjevalne arterije (slika 6C). Poseg izvajamo v lokalni anesteziji z antibiotično zaščito. Največji odmerek kemoterapevtika (doksorubicina) na poseg je do 150 mg. Pri cTACE je kemoterapevtik po navadi apliciran skupaj s 5–20 ml Lipiodola, pri DEBTACE pa je vezan na delce velikosti 75–100 ali 100–300 µm (18, 19). V primeru zvišane koncentracije bilirubina ali nevtropenije odmerek zmanjšamo na polovico. Zelo pomembno je, da mešanico apliciramo počasi, priporočena hitrost je

1 ml/min (pripravljen volumen mešanice je okrog 20 ml). Končni cilj posega je aplikacija celotne pripravljene mešanice. Če pride pred aplikacijo celotne količine mešanice do upočasnitve ali prekinitve pretoka v arteriji, aplikacijo ustavimo, da se izognemo refluksu mešanice. Poseg lahko izvajamo v vnaprej določenih intervalih ali po individualni presoji. V večini evropskih in ameriških centrov izvajamo kemoembolizacijo po individualni presoji, glede na odgovor tumorja na zdravljenje. Po dveh posegih TACE naredimo kontrolni CT ali MRI, dva meseca po zadnjem posegu (slika 6D, slika 6B). V primeru delnega odgovora na zdravljenje po dveh posegih kemoembolizacije ali v primeru progresije netarčne lezije se odločimo za dodaten poseg. Zdravljenje s TACE zaključimo v primeru, da ne dosežemo objektivnega odgovora na zdravljenje po dveh ciklikih kemoembolizacije, če pride do kliničnih in funkcionalnih sprememb (poslabšanje stopnje jetrne okvare, poslabšanje splošnega statusa bolnika, izvenjetno širjenje bolezni, maligna tromboza portalne vene) in razvoja kontraindikacij za poseg (tabela 1).

Rezultati raziskav

Največ izkušenj z znotrajžilnim zdravljenjem jetrnih lezij imamo prav pri zdravljenju HCC, pri katerem je TACE že vrsto let metoda izbora za paliativno zdravljenje bolnikov v srednjem stadiju bolezni (1, 17). Izvajamo jo lahko tudi pri bolnikih v zgod-

njem stadiju bolezni, kadar druge kurativne metode zdravljenja niso možne, kot možnost premostitvenega posega pred transplantacijo jeter (če bo do časa transplantacije preteklo več kot šest mesecev) ali kadar je cilj zdravljenja zmanjšanje tumorja in s tem doseganje kriterijev za transplantacijo jeter ali kirurško resekcijo.

Do leta 2002 ni bilo podatkov o izboljšanju stopnje preživetja pri uporabi TACE v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem. Vendar sta v letu 2002 dve pomembni raziskavi pokazali statistično značilno večje preživetje bolnikov, zdravljenih s cTACE, v primerjavi z najboljšim podpornim zdravljenjem bolnikov z dobro ohranjeno jetrno funkcijo (19, 20). Pričakovano srednje preživetje bolnikov s HCC v srednjem stadiju bolezni je okrog 11–16 mesecev, po zdravljenju s cTACE pa okrog 20 mesecev (razpon 14–45 mesecev) (21). Leta 2006 so Takayasu in sodelavci objavili podatke o veliki raziskavi, opravljeni na 8.510 bolnikih s HCC, ki so bili zdravljeni s cTACE (23). Skupna mediana preživetja je bila 34 mesecev; stopnja preživetja pri enem letu je bila 82 %, pri treh letih 47 %, pri petih letih 26 % in pri sedmih letih 16 %.

Kljub temu da vsa priporočila temeljijo na rezultatih zdravljenja s cTACE, ga danes v vsakdanji klinični praksi nadomešča DEBTACE. Leta 2007 so Varela in sodelavci poročali o uporabnosti, varnosti in učinkovitosti DEBTACE pri 27 bolnikih s HCC (24). Poročali so o objektivnih odzivih na

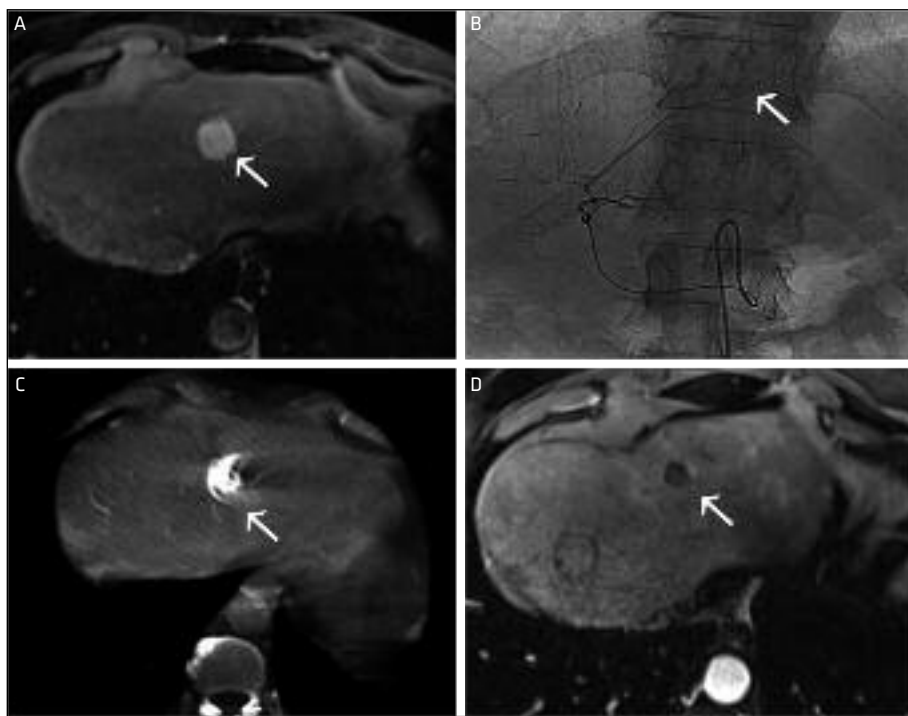
Tabela 1. Kontraindikacije za kemoembolizacijo.

Absolutne	Relativne
Dekompenzirana ciroza jeter (Child-Pugh > 8)	velikost > 10 cm
Obsežen tumor v levem in desnem jetrnem režnju	zapora žolčnih vodov ali vstavljena opornica
Hepatofugalni pretok v portalni veni	nezdravljene varice z visokim tveganjem krvavitve
Glomerulna filtracija < 30 ml/min	akutna srčno-žilna obolenja
Tehnične kontraindikacije (nezmožnost kateterizacije, nezdravljena arteriovenska fistula)	akutna pljučna obolenja

zdravljenje pri 66,6 % bolnikov, pri čemer so upoštevali smernice EASL in AASLD. Postembolizacijski sindrom so opazili pri 41 % bolnikov po prvem zdravljenju in 18 % bolnikov po drugem zdravljenju.

Prospektivna randomizirana raziskava (Malagari in sodelavci) je pokazala višji objektivni odgovor pri DEBTACE v primerjavi s cTACE (26,8 % in 14 %), nižji odstotek ponovitev po 12 mesecih (78,3 % in 45,7 %) in statistično značilno podaljšanje časa do napredovanja bolezni (42,4 in 36,2 mesecev, $p = 0,008$) s primerljivim toksičnim profilom (25). Lamer in sodelavci so leta 2012 objavili rezultate randomizirane, kontrolirane raziskave PRECISION V na 212 bolnikih s HCC v srednjem stadiju bolezni,

zdravljenih z DEBTACE in cTACE (26). Poročali so o boljšem odgovoru na zdravljenje in statistično značilno manj stranskih učinkih pri bolnikih, zdravljenih z DEBTACE. V istem letu sta bili objavljene dve opazovalni raziskavi, ki sta poročali o visokem srednjem preživetju (43 in 48 mesecev) izbrane skupine (dobra selekcija) bolnikov v srednjem stadiju bolezni, zdravljenih z DEBTACE (27, 28). Srednje preživetje bolnikov v srednjem stadiju bolezni, zdravljenih z DEBTACE v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana, je 34 mesecev, kar je primerljivo z vodilnimi visoko specializiranimi centri za zdravljenje jetrnih lezij v Evropi in Ameriki (srednje preživetje 28–37 mesecev).



Slika 6. Jetrnocelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 58-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in štiriimi lezijami v jetrih. Hipervaskularna lezija v arterijski fazi MRI jeter (označeno s puščico) (A). Angiografija pred superselektivno aplikacijo mešanice delcev in doksorubicina v vejo za 4. jetrni segment (B). Potrditev pravilne lege katetra s CT med angiografijo (CT s stožčastim snopom) (C). Kontrolni MRI (narejen tri mesece po zaključenem zdravljenju) v arterijski fazi dinamičnega slikanja pokaže popoln odgovor na zdravljenje (odsotnost obarvanja tumorja po aplikaciji kontrastnega sredstva (označeno s puščico)) (D).

Zapleti

TACE ima široko paleto možnih stranskih učinkov, vendar so ti v večini primerov z ustreznim podpornim zdravljenjem obvladljivi in je poseg ponovljiv, dokler bolnik ustreza vključitvenim kriterijem zanj. Stranski učinki so povezani z različnimi dejavniki tveganja, kot so stopnja jetrne okvare, morfologija HCC (vključno z velikostjo in lokacijo tumorja), prisotnost ali odsotnost tromboze portalne vene, sintetična funkcija jeter, prisotnost drugih sočasnih bolezni, odmerek kemoterapevtika, selektivnost posega in izkušnost izvajalca. Pogost nezaželen dogodek je postembolizacijski sindrom (prisoten v 60%), ki se kaže s povišano telesno temperaturo, levkocitozo, bolečino, slabostjo in bruhanjem (18). V večini primerov ob ustrezni uporabi zdravil hitro izzveni. Najhujši zapleti posega so jetrna odpoved, ledvična odpoved in sindrom razpada tumorja, ki pa so redki, pojavijo se v manj kot 1% (18, 19). Ostali redki zapleti so hepatopatija, vnetje žolčnika, krvavitev, pankreatitis, gastritis in absces. Zapleti pri DEBTACE in superselektivnem posegu so manj pogosti kot pri cTACE ali lobarnem posegu. 30-dnevna smrtnost po posegu po podatkih iz literature je <1% (25, 26).

Selektivna intraarterijska radioterapija – radioembolizacija Tehnika

Alternativna metoda zdravljenja bolnikov v srednjem in napredovalnem stadiju HCC je SIRT. Gre za poseg intervencijske radiologije za lokalno perkutano intraarterijsko aplikacijo smolnatih mikrosfer (s premerom 20–60 µm), ki vsebujejo radioaktivni izotop itrij-90 (⁹⁰Y) (slika 5). ⁹⁰Y je čisti β-sevalec, ki razpade v stabilni cirkonij-90. Njegova fizikalna razpolovna doba znaša 64,2 ur. Obsevanje v povprečju prodre 2,5 mm globoko v tkivo, z maksimalnim dosegom 11 mm (30). Omejeno prodiranje v tkivo omogoča večje lokalne odmerke obsevanja, pri čemer je tveganje za jetrno nekrozo, povzročeno

z obsevanjem, manjše kot pri terapiji z zunanjim obsevanjem. Smolnate mikrosfere (s premerom 20–60 µm) se v splošnem razlikujejo od steklenih mikrosfer (s premerom 20–30 µm) po nižji specifični aktivnosti, nižji specifični teži ter večjem številu delcev na zdravljenje (31).

Poseg se opravi v lokalni anesteziji na mizi RTG-aparata, ki je opremljen z opremo za digitalno subtraksijsko angiografijo. Poseg poteka v dveh delih, zaradi česar je potrebna dvojna hospitalizacija. V času prve hospitalizacije je treba embolizirati gastroduodenalno arterijo in desno želodčno arterijo za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči (slika 7C). Po selektivni kateterizaciji arterij, ki prehranjuje jetrni režanj, v katerem so tumorji, sledi aplikacija makroagregatov albumina, na katerega je vezan tehneций (^{99m}Tc). Po aplikaciji bolnika premestimo na oddelk za nuklearno medicino, kjer naredimo CT-emisije posameznih fotonov, za izključitev komunikacije s prebavnim traktom in pljuči. V primeru, da ni komunikacije s pljuči in prebavnim traktom, bolnika naročimo na poseg aplikacije ⁹⁰Y čez 7–14 dni. V tem času skupaj s fiziki izračunamo individualno dozo radioaktivnega ⁹⁰Y (v GBq) na osnovi telesne teže, višine bolnika ter volumna jeter in tumorjev. Pri drugi hospitalizaciji ponovno naredimo angiografijo celiakalnega trunkusa. Ko potrdimo primerno lego katetra v eni od hepatičnih arterij, počasi apliciramo ⁹⁰Y in pazimo, da ne pride do refluksa. Pri radioembolizaciji sodelujeta dva zdravnika (specialist radiologije in za aplikacijo ⁹⁰Y specialist nuklearne medicine).

Rezultati raziskav

Salem in sodelavci so pri 198 bolnikih dokazali podoben čas preživetja pri bolnikih z neresektabilnim HCC, ki so jih zdravili s cTACE ali z radioembolizacijo (29). Primerjalna analiza je pokazala, da je pri bolnikih z velikostjo tumorja nad 5 cm, ki so bili zdravljeni s SIRT, čas do napredovanja bolezni

daljši in preživetje boljše ($p < 0,05$). V vsakdanji klinični praksi s SIRT zdravimo bolnike, ki so slabi kandidati za TACE, oz. bolnike v napredovalem stadiju bolezni. Srednje preživetje bolnikov v srednjem stadiju bolezni je 17,2 meseca, pri bolnikih v napredovalem stadiju ali s trombozo portalne vene pa 10,3 meseca, kar je primerljivo z rezultati raziskave SHARP (bolniki v napredovalem stadiju, zdravljeni s sorafenibom) (30–33). Zaradi pomanjkanja rezultatov randomiziranih raziskav se SIRT ne priporoča kot standardna metoda zdravljenja, potrebne so nadaljnje raziskave. Poseg lahko izvajamo v sklopu raziskav ali pa pri izbrani skupini bolnikov, ki so slabi kandidati za TACE, in v primeru napredovanja bolezni po TACE ali zdravljenju s sorafenibom.

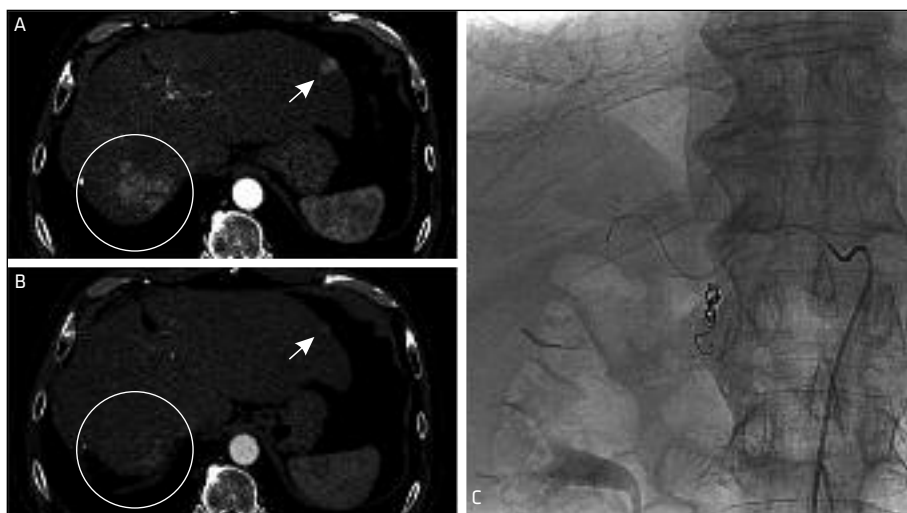
Zapleti

Zaplete in stranske učinke posega zmanjšamo z ustrezno pripravo bolnika na poseg in premedikacijo. Hujši zapleti posega so povezani z obsevanjem netačnega tkiva,

kot so radiacijski pnevmonitis, holecistitis, pankreatitis, gastritis, hepatitis in ulkusi v poteku prebavnega trakta. Postradioembolizacijski sindrom vključuje bolečino v trebuhu (23–56 %), vročino (3–12 %), slabost in bruhanje (20–32 %) (31, 32). Steroidi in antiemetiki lahko zmanjšajo pojavnost postradioembolizacijskega sindroma. Metoda je v primerjavi s TACE varnejša pri bolnikih s trombozo portalne vene brez zapletov, kot so abscesi in jetrna odpoved (32).

KOMBINIRANO ZDRAVLJENJE Radiofrekvenčna ablacija in transarterijska kemoembolizacija

Maluccio in sodelavci so leta 2005 objavili ugotovitve primerjalne raziskave kirurške resekcije in cTACE z RFA pri bolnikih s HCC (34). Kirurško resekcijo je prestalo 40 bolnikov, cTACE in RFA pa 33 bolnikov. Stopnja skupnega preživetja v skupini s cTACE in RFA pri enem letu je bila 97 %, pri treh letih 77 % in pri petih letih 56 %, v skupini s kirurškim posegom pa pri enem letu



Slika 7. Jetnocyelični karcinom v srednjem stadiju bolezni. 62-letni moški s Child-Pugh A cirozo jeter in tremi lezijami v jetrih. Dve hipervaskularni leziji v arterijski fazi CT jeter (označeno s krogom in puščico) (A). Kontrolni CT (narejen tri mesece po zaključenem zdravljenju) v arterijski fazi dinamičnega slikanja pokaže močno volumsko zmanjšana tumorja (delni odgovor na zdravljenje (označeno s krogom in puščico)) (B). Položaj katetra pred aplikacijo mešanice radioaktivnega itrija v vejo za desna jetra (vidne so spirale po embolizaciji gastroduodenalne arterije) (C).

81 %, pri treh letih 70 % in pri petih letih 58 %. Avtorji so prišli do zaključka, da je cTACE v kombinaciji z RFA učinkovita pri zdravljenju posameznih HCC do velikosti 7 cm in dosega podobne stopnje skupnega preživetja kot kirurška resekcija pri izbranih bolnikih. Morimoto in sodelavci so objavili ugotovitve raziskave pri 37 bolnikih s posameznimi HCC v velikosti 3–5 cm, ki so jih zdravili bodisi s cTACE in RFA bodisi samo z RFA (35). Ugotovili so, da je RFA v kombinaciji s cTACE učinkovitejša od same RFA, z manjšim številom posegov in pri zmanjševanju stopnje lokalnega napredovanja tumorja.

Transarterijska kemoembolizacija in sorafenib

TACE inducira ishemične ali hipoksične spremembe, ki povzročijo povečano sproščanje žilnega endotelnega rastnega dejavnika (angl. *vascular endothelial growth factor*, VEGF), ki spodbuja angiogenezo in rast tumorja (36). Zvišanje serumskega VEGF je povezano s slabšimi rezultati preživetja pri bolnikih s HCC. Sorafenib je multikinazni zaviralec, ki zavira angiogenezo in proliferacijo žilja in je zdravilo izbora za zdravljenje HCC v napredovalem stadiju bolezni (33). Kombinirano zdravljenje s TACE in sorafenibom je možna strategija za izboljšanje učinkovitosti TACE pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni. Obstajajo trije načini kombiniranega zdravljenja: uvedba sorafeniba po TACE, sočasno TACE in sorafenib ali sorafenib s prekinitvami pred in po TACE. Rezultati raziskav (START, SOCRATES, SPACE), ki so kombinirale DEBTACE ali cTACE in sorafenib, pri bolnikih v srednjem in napredovalem stadiju niso potrdile podaljšanja časa do napredovanja bolezni ali celokupnega preživetja, so pa potrdile varnost kombiniranega zdravljenja (37, 38). V prihodnosti pričakujemo še več raziskav, ki bi potrdile najboljši način kombiniranega zdravljenja z dokazanim boljšim preživetjem bolnikov v srednjem ali napredovalem stadiju bolezni.

Selektivna intraarterijska radioembolizacija in sorafenib

Rezultati zdravljenja s SIRT pri bolnikih v srednjem stadiju bolezni, ki so slabi kandidati za TACE, in pri bolnikih v napredovalem stadiju so primerljivi z zdravljenjem s sorafenibom (39). Trenutno poteka več raziskav kombiniranega zdravljenja s SIRT in sorafenibom pri bolnikih v srednjem in napredovalem stadiju bolezni (SORAMIC, SIRveNIB) (40, 41). Prvo poročilo raziskave SORAMIC, objavljeno v letu 2015, je potrdilo varnost kombiniranega zdravljenja s SIRT in sorafenibom (41). Končne rezultate raziskav pričakujemo v letih 2016 in 2017.

OCENA ODGOVORA TUMORJA NA ZDRAVLJENJE

Merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje

Merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) temeljijo samo na oceni velikosti tumorja (42). Vse solidne tarčne lezije se merijo v najdaljši osi, bezgavke pa po krajši. Večino meritev se izvede v aksialni ravnini. Popoln odgovor na zdravljenje je definiran z izginotjem vseh tarčnih in netarčnih lezij. Vse patološke bezgavke (merljive in nemerljive) morajo biti manjše od 10 mm po krajši osi. Delni odgovor je definiran z vsaj 30 % zmanjšanjem vsote premerov vseh tarčnih lezij v primerjavi z izhodiščno vsoto premerov, napredovanje bolezni pa z vsaj 20 % relativnim povečanjem vsote premerov tarčnih lezij, hkrati z absolutnim povečanjem vsote premerov za 5 mm, pri čemer se za referenco vzame najmanjši premer v celotni raziskavi (vključno z izhodiščnim) (slika 7B).

Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje

Modificirana merila RECIST (mRECIST) za oceno odgovora HCC na zdravljenje, izdana leta 2009, vitalne lezije opredeljujejo kot

Tabela 2. Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje uporabljamo za oceno odziva jetrnoceličnega karcinoma na zdravljenje. mRECIST – Modificirana merila za ocenjevanje odgovora solidnih tumorjev na zdravljenje (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

mRECIST	
Popoln odgovor	izginotje celotne hipervaskularnosti (vitalnega dela) znotraj tumorja v vseh tarčnih lezijah
Delni odgovor	vsaj 30 % zmanjšanje vsote premerov vitalnega dela v vseh tarčnih lezijah
Stabilna bolezen	vsak primer, ki ne šteje kot delni odgovor ali kot napredovanje bolezni
Napredek bolezni	vsaj za 20 % povečanje vsote vseh premerov vitalnih delov vseh tarčnih lezij

tiste, ki so v arterijski fazi na dinamičnih CT ali MRI hipervaskularne (prekrvavljene) (43). Na podlagi teh predpostavk je popoln odgovor na zdravljenje definiran kot popolno izginotje vitalnosti vseh tarčnih lezij (slika 5C, slika 5D, slika 6D) (tabela 2).

Merila Choi

Merila Choi so bila opredeljena za določanje odgovora napredovalih gastrointestinalnih stromalnih tumorjev na zdravljenje z imatinibom, ki deluje kot kompetitivni zaviralec tirozinkinaznega receptorja (44). Pri oceni se upošteva tako sprememba velikosti tumorja kot sprememba atenuacijskih vrednosti znotraj tumorja (v Hounsfieldovih enotah (HE)) ter pojav novih lezij. Popoln odgovor na zdravljenje je definiran z izginotjem vseh tarčnih lezij, delni odgovor na zdravljenje pa je definiran kot $\geq 10\%$ zmanjšanje velikosti tumorja ali $\geq 15\%$ zmanjšanje atenuacijskih vrednosti znotraj tumorja na CT, brez novih lezij.

Sledenje po radiofrekvenčni ablaciji

Vrednotenje in spremljanje stopnje dosežene nekroze z ablacijskim zdravljenjem spremljamo s slikovno diagnostiko. Priznani standardni metodi za ocenjevanje učinka zdravljenja sta CT ali MRI s KS. Po RFA je velikost lezije zaradi tumorske nekroze v prvih mesecih večja kot pred zdravljenjem. Slike preiskav, pridobljene štiri tedne po RFA, kažejo uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira

po aplikaciji KS (merila mRECIST). Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju (popoln odgovor) z RFA vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece prvih 24 mesecev, naprej na šest mesecev.

Sledenje po transarterijski kemoembolizaciji

Dva meseca po dveh posegih kemoembolizacije CT ali MRI s KS kažeta uspešno, popolno ablacijo kot nekrotično območje, ki se ne opacificira po aplikaciji KS (merila mRECIST). Če se pri kemoembolizaciji uporabi Lipiodol, se oceni vzorec kopičenja Lipiodola. Popolno homogeno kopičenje predstavlja popoln odziv na zdravljenje, neenakomerno kopičenje pa delni odziv. Artefakti zaradi Lipiodola lahko otežijo oceno CT-slike. V takih primerih je koristno slikanje z MRI z gadolinijevim KS. Potreba po ponovitvi zdravljenja mora temeljiti na tumorskem odzivu in sposobnosti za nadaljnje prenašanje zdravljenja s TACE. Pri nepopolnih odzivih je treba zdravljenje ponoviti, če to dovoljuje bolnikovo stanje – navadno v šestih do osmih tednih od predhodnega zdravljenja. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s TACE vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece.

Sledenje po selektivni intraarterijski radioembolizaciji

Ocena odgovora na zdravljenje s SIRT je zahtevna. Za razliko od RFA in TACE, ki

povzročita nekrozo tumorja, je pri SIRT smrt tumorske celice posledica β -sevanja s tumorsko nekrozo ali brez nje. Zaradi tega se za oceno odgovora na zdravljenje uporabljajo kombinacija kriterijev Choi, RECIST in mRECIST. Priporočeni protokol sledenja po uspešnem zdravljenju s SIRT vključuje preglede s CT ali MRI na tri do štiri mesece.

ZAKLJUČEK

Pri lezijah velikosti nad 1 cm, ki se nahajajo v cirotično spremenjenih jetrih, je po priporočilu EASL in AASLD za diagnozo HCC potrebna ena slikovno preiskovalna metoda s tipičnim vzorcem obarvanja (CT ali MRI). Bolnike v zgodnjem stadiju bolezni zdravimo z RFA, kadar je kirurško zdravljenje kontraindicirano. Kemoembolizacija je

metoda izbora v srednjem stadiju bolezni. V sklopu raziskav ali pa pri izbrani skupini bolnikov, ki so slabi kandidati za TACE, in v primeru napredovanja po TACE ali sorafenibu lahko izvajamo SIRT. V prihodnosti veliko pričakujemo od kombiniranega zdravljenja različnih metod intervencijske radiologije in sistemskega zdravljenja s sorafenibom. Pri RFA, TACE in SIRT gre za dokaj zapleteno tehniko invazivnega perkutane in znotrajžilnega zdravljenja s tveganji in stranskimi učinki, zato mora poseg opraviti izkušen intervencijski radiolog. Zdravljenje tovrstnih bolnikov mora ostati v domeni multidisciplinarnega tima, saj lahko le tako zagotavljamo dobrobit za bolnike in zmanjšamo zaplete tovrstnega zdravljenja.

LITERATURA

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 (4): 908–43.
2. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis.* 1999; 19: 329–38.
3. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology.* 2011; 53: 1020–2.
4. Lencioni R. Loco-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010; 52 (2): 762–73.
5. Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014; 63: 844–55.
6. Rimola J, Forner A, Tremosini S, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm in cirrhosis. Diagnostic accuracy assessing fat, capsule and signal intensity at dynamic MRI. *J Hepatol.* 2012; 56 (6): 1317–23.
7. Choi JZ, Lee JM, Sirlin CB. CT and MR imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: part I. Development, growth, and spread: key pathologic and imaging aspects. *Radiology.* 2014; 273: 635–54.
8. Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian pacific association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int.* 2010; 4 (2): 439–74.
9. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Liu DM, et al. Locoregional radiological treatment for hepatocellular carcinoma; which, when and how? *Cancer Treat Rev.* 2012; 38 (1): 54–62.
10. Shen A, Zhang H, Tang C, et al. Systematic review of radiofrequency ablation versus percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma up to 3 cm. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 793–800.
11. 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.
12. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology.* 2012; 262: 1022–33.
13. Wang JH, Wang CC, Hung CH, et al. Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56: 412–8.
14. Huang J, Yan I, Cheng Z, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC confirming to the Milan criteria. *Ann surg.* 2010; 252: 903–12.
15. Pacella CM, Francica G, Di Lascio FM, et al. 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): 2615–21.
16. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology.* 2002; 223: 331–7.
17. Zhang ZM, Guo JX, Zhang ZC, et al. Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (13): 1685–9.
18. Lencioni R, Chen XP, Dagher L, et al. Treatment of intermediate/advanced hepatocellular carcinoma in the clinic: how can outcomes be improved? *Oncologist.* 2010; 15 Suppl 4: 42–52.
19. Llovet JM, Real MI, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002; 359: 1734–9.
20. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2002; 35: 1164–71.
21. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology.* 2003; 37 (2): 429–42.
22. Raoul JL, Sangro B, Forner A, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer Treat Rev.* 2011; 37 (3): 212–20.
23. Takayasu K, Arii S, Ikai I. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology.* 2006; 131 (2): 461–9.
24. Varela M, Real MI, Burrel M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007; 46: 474–81.
25. Malagari K, Pomoni M, Kelekis A, et al. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33 (3): 541–51.

26. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. 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.
27. Malagari K, Pomoni M, Moschouris H, et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35 (5): 1119–28.
28. Burrell M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (TACE) using DCBeads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012; 56 (6): 1330–5.
29. Salem R, Lewandowski RJ, Mulcahy MF, et al. Radioembolization for hepatocellular carcinoma using Yttrium-90 microspheres: a comprehensive report of long-term outcomes. *Gastroenterology*. 2010; 138: 52–64.
30. Ibrahim SM, Lewandowski RJ, Sato KT, et al. Radioembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a clinical review. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 1664–69.
31. Salem R, Mazzaferro V, Sangro B. Yttrium 90 radioembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma: biological lessons, current challenges, and clinical perspectives. *Hepatology*. 2013; 58: 2188–97.
32. Sangro B, Iñarrairaegui M, Bilbao JL. Radioembolization for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012; 56: 464–73.
33. Bruix J, Raoul JL, Sherman M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC): subanalysis of sharp trial based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage. *J Hepatol*. 2009; 50: 28–9.
34. Maluccio M, Covey AM, Gandhi R, et al. Comparison of survival rates after bland arterial embolization and ablation versus surgical resection for treating solitary hepatocellular carcinoma up to 7 cm. *J Vasc Interv Radiol*. 2005; 16 (7): 955–61.
35. Morimoto M, Numata K, Kondou M, et al. Midterm outcomes in patients with intermediate-sized hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial for determining the efficacy of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization. *Cancer*. 2010; 116: 5452–60.
36. Wang B, Xu H, Gao ZQ, et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma after transcatheter arterial chemoembolization. *Acta Radiol*. 2008; 49: 523–29.
37. Lencioni R, Llovet JM, Han G, et al. Sorafenib or placebo in combination with transarterial chemoembolization (TACE) with doxorubicin-eluting beads (DEBDOX) for intermediate stage hepatocellular carcinoma (HCC): phase II, randomized, double-blind SPACE trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30 (Suppl 4): LBA154.
38. Han G, Yang J, Shao G, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolization in Chinese patients with hepatocellular carcinoma: a subgroup interim analysis of the START trial. *Future Oncol*. 2013; 9: 403–10.
39. Sangro B, Carpanese L, Cianni R et al. Survival after yttrium-90 resin microsphere radioembolization of hepatocellular carcinoma across Barcelona clinic liver cancer stages: a European evaluation. *Hepatology*. 2011; 54 (3): 868–78.
40. Mahvash SA, Avritscher R, Chasen B, et al. Yttrium-90 resin microspheres as an adjunct to sorafenib in patients with unresectable HCC: a retrospective study for evaluation of survival benefit and adverse events. *J Vasc Interv Radiol*. 2013; 24: 535.
41. Rieke J, Bulla K, Kolligs F, et al. Safety and toxicity of radioembolization plus Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma: analysis of the European multicentre trial SORAMIC. *Liver Int*. 2015; 35 (2): 620–6.
42. Tirkes T1, Hollar MA, Tann M, et al. Response criteria in oncologic imaging: review of traditional and new criteria. *Radiographics*. 2013; 33 (5): 1323–41.
43. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 2010; 30 (1): 52–60.
44. Choi H. Response evaluation of gastrointestinal stromal tumors. *Oncologist*. 2008; 13 (Suppl 2): 4–7.