

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym

Guidelines for diagnosis and treatment in hepatocellular carcinoma

Redaktorzy: Maciej Krzakowski, Jarosław Reguła

Halina Cichoż-Lach¹, Andrzej Cieszanowski^{2, 3}, Barbara Górnicka⁴, Michał Grąt⁵, Marek Hartleb⁶, Krzysztof Korzeniowski³, Maciej Krzakowski⁷, Tomasz Kubiowski⁸, Jarosław Reguła⁹, Joanna Podgórska^{2, 3}, Piotr Potemski¹⁰, Grzegorz Rosiak³, Tomasz Stokłosa⁴, Benedykt Szczepankiewicz⁴, Michał P. Wasilewicz¹¹, Tadeusz Wróblewski⁵, Piotr Wysocki¹², Krzysztof Zieniewicz⁵

¹Klinika Gastroenterologii z pracownią Endoskopową, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Zakład Radiologii 1, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

³Drugi Zakład Radiologii Klinicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁴Katedra Patomorfologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁵Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby, Warszawski Uniwersytet Medyczny

⁶Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁷Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Narodowy Instytut Onkologii im. M. Skłodowskiej-Curie — Państwowy Instytut Badawczy w Warszawie

⁸Klinika Onkologii i Immunoonkologii z Oddziałem Dziennym Terapii Onkologicznej, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej MSWiA

z Warmińsko-Mazurskim Centrum Onkologii w Olsztynie

⁹Klinika Gastroenterologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy; Klinika Gastroenterologii, Hepatologii i Onkologii Klinicznej CMKP, Warszawa

¹⁰Klinika Chemioterapii Nowotworów Uniwersytetu Medycznego w Łodzi, Wojewódzkie Wielospecjalistyczne Centrum Onkologii i Traumatologii im. M. Kopernika w Łodzi

¹¹Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego; Przykliniczna Poradnia Transplantologiczna, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 PUM, Szczecin

¹²Katedra i Klinika Onkologii, Uniwersytet Jagielloński — Collegium Medicum w Krakowie

Opracowane przez Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej i Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

Publikacja równoległa w: Krzakowski M, Reguła J, Cichoż-Lach H. Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku wątrobowokomórkowym. Gastroenterologia Kliniczna 2022; 14(1): 1–57.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| Streszczenie/abstract | 83 |
| Epidemiologia | 83 |
| Etiologia | 84 |
| Wirusy zapalenia wątroby..... | 84 |
| Metaboliczne stłuszczenie wątroby..... | 85 |
| Marskość wątroby o innej etiologii..... | 85 |
| Pierwotna profilaktyka | 85 |
| Nadzorowanie osób z grupy zwiększonego ryzyka | 86 |
| Populacje docelowe..... | 86 |
| Metody wykorzystywane w aktywnym nadzorze | 87 |
| Algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej podejrzanej o raka wątrobowokomórkowego u chorego z marską wątrobą | 89 |
| Ogólne zasady postępowania | 89 |
| Potencjalne trudności diagnostyczne w związku z rozmiarem zmiany guzkowej | 89 |
| Zasady strategii ponownego wzywania osoby ze zmianą ogniskową w wątrobie marskiej na badania kontrolne (szczegóły algorytmu)..... | 90 |
| Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego w wątrobie bez marskości | 91 |
| Diagnostyka obrazowa | 91 |
| Metody obrazowe..... | 93 |
| Ultrasonografia..... | 93 |
| Tomografia komputerowa i magnetyczny rezonans..... | 93 |
| Ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym | 93 |

| | |
|---|------------|
| Zmiany złośliwe inne niż rak wątrobowokomórkowy | 94 |
| Podjęcie raka wątrobowokomórkowego u osób bez czynników ryzyka | 94 |
| Ocena żyły wrotnej | 94 |
| Kwalifikacja do biopsji na podstawie badań obrazowych | 94 |
| Ocena odpowiedzi na leczenie | 95 |
| Rola konsyliów wielodyscyplinarnych | 95 |
| Patomorfologia | 95 |
| Elementy raportu patomorfologicznego | 95 |
| Ocena makroskopowa | 96 |
| Ocena mikroskopowa | 96 |
| Klasyfikacja patomorfologiczna raka wątrobowokomórkowego | 96 |
| Raki małe i raki zaawansowane | 97 |
| Diagnostyka różnicowa | 97 |
| Biopsja wątroby | 98 |
| Ocena materiału pooperacyjnego/potransplantacyjnego | 98 |
| Genetyka | 98 |
| Algorytm postępowania (stopniowanie zaawansowania i przyporządkowanie schematu leczenia) | 99 |
| Systemy określania zaawansowania | 99 |
| Przewidywanie wyników i przydział leczenia | 101 |
| Bardzo wczesny rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC 0) | 101 |
| Wczesny rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC A) | 103 |
| Pośredni rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC B) | 103 |
| Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC C) | 104 |
| Rak wątrobowokomórkowy w fazie schyłkowej (stadium BCLC D) | 104 |
| Koncepcja migracji chorych między grupami BCLC na różnym etapie leczenia oraz ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię | 104 |
| Leczenie chirurgiczne | 106 |
| Resekcja wątroby | 106 |
| Przeszczepianie wątroby | 107 |
| Metody miejscowego leczenia | 110 |
| Konsylia wielodyscyplinarne | 110 |
| Ablacja | 110 |
| Przetętnicza chemoembolizacja | 112 |
| Radioembolizacja | 114 |
| Leczenie systemowe | 115 |
| Zasady ogólne | 115 |
| Leczenie uzupełniające | 115 |
| Leczenie pierwszej linii w zaawansowanym stadium | 115 |
| Leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu | 116 |
| Leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu bewacyzumabu z atezolizumabem | 116 |
| Konflikt interesów | 117 |
| Piśmiennictwo | 117 |

Niniejsze wytyczne zawierają najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego przygotowane z uwzględnieniem wartości naukowych dowodów i kategorii rekomendacji. Zasady postępowania powinny być zawsze interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji, które obowiązują w Polsce. W przypadku wątpliwości należy ustalić obecne możliwości refundowania poszczególnych procedur. Jakość dowodów naukowych i kategorie rekomendacji określono według następujących kryteriów:

I. Jakość naukowych dowodów

I — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją

II — Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych (badania kohortowe bez losowego doboru)

III — Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych

IV — Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów

2. Kategorie rekomendacji

A — Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce

B — Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce

C — Wskazania określone indywidualnie

STRESZCZENIE

Rak wątrobowokomórkowy jest najczęstszym pierwotnym nowotworem wątroby. Częstość występowania raka wątrobowokomórkowego zwiększała się na świecie w ciągu ostatnich dekad. W Polsce rak wątrobowo komórkowy jest rozpoznawany u około 1500 chorych rocznie. Rokowanie chorych na raka wątrobowokomórkowego jest nadal niezadowalające. Chorobie można zapobiegać w znacznym stopniu przez skuteczniejszą kontrolę czynników ryzyka oraz nadzór nad osobami z marskością wątroby. Właściwe postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne może poprawić rokowanie chorych na raka wątrobowokomórkowego. Przedstawiamy aktualizowaną wersję wytycznych postępowania u osób z czynnikami ryzyka oraz rozpoznaniem raka wątrobowokomórkowego. Opracowanie zostało przygotowane przez przedstawicieli wszystkich specjalności medycznych zaangażowanych w postępowaniu u chorych na raka wątrobowokomórkowego.

Słowa kluczowe: rak wątrobowokomórkowy, zapobieganie, rozpoznawanie, leczenie

ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma is the most frequent primary liver neoplasm. The incidence of hepatocellular carcinoma has been rising worldwide over the last decades. In Poland, it is diagnosed in approximately 1500 patients each year. The prognosis of patients with hepatocellular carcinoma is still unsatisfactory. The disease is preventable to a significant extent by more effective control of risk factors and surveillance of patients with liver cirrhosis. An adequate diagnostics and therapeutic procedures may improve the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma. We present updated guidelines for the management of patients with risk factors and diagnosis of hepatocellular carcinoma. The document has been prepared by representatives of all medical specialties involved in the management of patients with hepatocellular carcinoma.

Key words: hepatocellular carcinoma, prevention, diagnosis, treatment

Onkol Prakt Klin Edu 2022; 8, 2: 81–124

Epidemiologia

Halina Cichoż-Lach

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 7% wszystkich nowotworów złośliwych oraz około 75% pierwotnych nowotworów wątroby i jest jednocześnie najczęstszym pierwotnym nowotworem złośliwym tego narządu (90% przypadków) [1, 2]. Zwykle rozpoznaje się go u chorych z marskością wątroby, ale może również występować w wątrobie nieobjętej przebudową marską.

Rak wątrobowokomórkowy pozostaje globalnym wyzwaniem dla współczesnej onkologii z ciągle wzrastającą częstością występowania na całym świecie [3–5]. Obecnie HCC jest — w zależności od źródła — szóstym najczęściej wykrywanym nowotworem i czwartą wiodącą przyczyną zgonów wywołanych nowotworami [6] lub — odpowiednio — siódmym najczęstszym nowotworem i drugą przyczyną zgonów [7, 8]. W 2018 roku globalny wskaźnik zachorowalności na HCC wyniósł 9,3/100 000 mieszkańców [7]. Rocznie na świecie rozpoznaje się około 854 000 nowych zachorowań i notuje się 810 000 zgonów z tego powodu [1]. W latach 1990–2015 liczba nowo zdiagnozowanych przypadków HCC wzrosła o 75%, co wynika ze zmian struktury wieku i ogólnego zwiększenia populacji. Standaryzowane według wieku wskaźniki zapadalności na HCC wzrosły w wielu krajach o wysokim wskaźniku społeczno-demograficznym (np. USA, Kanada, Australia, Nowa Zelandia i większość kra-

jów europejskich). Natomiast niektóre kraje o dotychczas wysokim wskaźniku zapadalności na HCC (np. Chiny i wschodnia Afryka Subsaharyjska) odnotowały spadek zachorowalności o ponad 20% [1, 9]. Obecnie najwyższe wskaźniki zachorowalności i umieralności obserwuje się w Azji Wschodniej (ponad 50% przypadków w Chinach) i Afryce Subsaharyjskiej, które łącznie stanowią około 85% wszystkich przypadków HCC na świecie [10, 11]. Spośród wszystkich krajów na świecie najwyższą zapadalność na HCC — wynoszącą 93,7/100 000 mieszkańców — stwierdza się w Mongolii, natomiast liczba zachorowań jest największa w Chinach wskutek wysokiej zapadalności (18,3/100 000) w najliczniejszej populacji (1,4 miliarda) [7]. W Europie zapadalność na HCC jest niższa z wyjątkiem Europy Południowej, gdzie standaryzowany według wieku współczynnik zapadalności u mężczyzn wynosi 10,5/100 000 mieszkańców [12].

Główną przyczyną wzrostu zachorowań na HCC jest zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) w latach 1940–1960 w Europie i dekadę później w USA. Wzrost zachorowalności na HCC w USA był związany także z wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) oraz wzrostem zachorowalności na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) obecnie określaną mianem metabolicznego stłuszczenia wątroby (MAFLD, *metabolic associated fatty liver disease*) [13, 14]. W Japonii obserwowano wzrost zachorowalności na HCC do 1990 roku i był on następstwem epidemii infekcji HCV po

II wojnie światowej, zaś od roku 1990 notuje się systematyczny spadek zachorowań [15, 16].

Częstość występowania HCC rośnie wraz z wiekiem, osiągając szczyt około 70. roku życia [17, 18].

W większości krajów świata HCC występuje od 2 do 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet [2, 11]. Największe różnice między płciami obserwuje się w Europie, gdzie współczynniki wśród mężczyzn mogą być ponad 4-krotnie wyższe niż wśród kobiet (np. Francja — 5 razy częściej), a w innych krajach są zbliżone u obu płci [2].

Rak wątrobowokomórkowy wykazuje duże zróżnicowanie rasowe, co jest szczególnie widoczne w społeczeństwach wieloetnicznych (np. USA — największa zachorowalność u Indian i rdzennych mieszkańców Alaski wobec najniższej u białych nie-Latynosów) [19]. Szeroka zmienność występowania HCC w zależności od regionu geograficznego, wieku, płci, rasy i pochodzenia etnicznego jest w dużej mierze związana także z występowaniem głównych czynników ryzyka.

W ciągu ostatnich dziesięcioleci umieralność z powodu HCC wzrosła u mężczyzn w większości krajów europejskich, ale spadła w niektórych innych [12].

Długoterminowe prognozy dla HCC nie są korzystne — do 2025 roku liczba nowych zachorowań na świecie wzrośnie do ponad miliona osób rocznie [20, 21]. W USA od wczesnych lat 2000 HCC staje się najszybciej rosnącą przyczyną zgonów związanych z chorobą nowotworową i w 2030 roku HCC będzie trzecią wiodącą przyczyną zgonów na nowotwory [13, 14, 22]. Ostatnio występuje spadek zachorowań na HBV w krajach endemicznych, co jest następstwem szczepień niemowląt oraz dzieci, i przewidywany spadek zachorowań na HCC [23, 24]. Dalszego zmniejszenia częstości występowania HCC można oczekiwać również w związku ze stosowaniem doustnych leków hamujących aktywność replikacyjną HBV.

Dane dla Polski na podstawie Krajowego Rejestru Nowotworów z roku 2018 wskazują, że bezwzględna liczba nowych zachorowań na HCC i raka wewnątrzwątrobowych dróg żółciowych (ICC, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) łącznie wynosiła 1491, a zmarło 2100 osób. Współczynnik surowy zachorowań dla mężczyzn wynosił 4,9/100 000 (15. miejsce wśród nowotworów złośliwych) i 2,9/100 000 u kobiet (24. miejsce). Współczynniki standaryzowane dla populacji europejskiej wynosiły odpowiednio 5,9/100 000 oraz 2,8/100 000. Współczynnik surowy zgonów dla mężczyzn wynosił 6,5/100 000 (11. miejsce wśród nowotworów złośliwych), a dla kobiet 4,5/100 000 (13. miejsce). Współczynniki zgonów standaryzowane dla populacji europejskiej wynosiły odpowiednio 8,4/100 000 oraz 4,3/100 000 [25].

Rekomendacje

— Zapadalność na raka wątrobowokomórkowego wzrasta na świecie (II, A).

— Rak wątrobowokomórkowy jest jedną z głównych przyczyn zgonów z powodu nowotworów na świecie (II, A).

Etiologia

Marek Hartleb

Czynnik etiologiczny HCC, który najczęściej jest również przyczyną marskości wątroby, można ustalić u ponad 90% chorych. Trudność w ustaleniu etiologii HCC może dotyczyć osób z utajonym zakażeniem HBV, marskością alkoholową w okresie długotrwałej abstynencji, marskością na podłożu NAFLD/MAFLD po zaniku objawów zespołu metabolicznego lub u chorych z rzadkimi zespołami metabolicznymi na tle niedoboru alfa₁-antytrypsyny lub kwaśnej lipazy lizosomalnej. Przyczyny HCC różnią się znacznie w zależności od regionu geograficznego. W Afryce i Azji Wschodniej najczęstszą przyczyną HCC (około 60%) jest infekcja HBV, a na półkuli zachodniej wirus ten odpowiada za około 20% przypadków HCC [1]. W niektórych regionach Afryki i Azji ważnym czynnikiem etiologicznym HCC jest obecność w pożywieniu aflatoksyny B1. W krajach zachodnich dominującymi przyczynami HCC są zakażenie HCV, alkohol oraz NAFLD/MAFLD. Roczne ryzyko rozwoju HCC w marskiej wątrobie wynosi od 1 do 8%, a w ciągu całego życia pojawia się u około 1/3 chorych na marskość wątroby [26]. Ryzyko HCC zwiększa płeć męska, wiek powyżej 60. roku życia, liczba płytek krwi poniżej 100 000, obecność żyłaków przełyku, duża sztywność wątroby w badaniu elastograficznym oraz wysokie ciśnienie wrotne w pomiarze bezpośrednim [3].

Wirusy zapalenia wątroby

Uszkodzenie genetyczne wywołane przez HBV jest bezpośrednim czynnikiem ryzyka HCC jeszcze przed rozwojem marskości wątroby. Wśród chorych zakażonych HBV szczególnie duże ryzyko HCC dotyczy osób z wysoką wiramią, antygenem HBe, długim czasem trwania zakażenia oraz genotypem C wirusa [3]. Roczne ryzyko nowotworzenia w przebiegu marskości wątroby wynosi 2,2–4,3%, natomiast u chorych bez marskości będących nieaktywnymi nosicielami antygeny powierzchniowego wirusa HBV (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) ryzyko szacuje się na 0,3% [27]. Palenie tytoniu i regularne spożywanie alkoholu zwiększają 9-krotnie ryzyko rozwoju HCC [28]. Dodatkowym czynnikiem ryzyka jest współistniejące zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu D (HDV, *hepatitis D virus*) i ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV, *human immunodeficiency virus*) [29].

W krajach zachodnich najczęstszą przyczyną marskości wątroby i HCC jest zakażenie HCV. U chorych z marskością wątroby na podłożu infekcji HCV roczne ryzyko

HCC wynosi od 3 do 8% i jest największe w przypadku zakażenia genotypami wirusa 1b i 3 [3, 30, 31]. U osób z zaawansowanym włóknieniem bez histologicznych cech marskości roczne ryzyko HCC jest mniejsze od 1% [3].

Metaboliczne stłuszczenie wątroby

Metaboliczne stłuszczenie wątroby (NAFLD, niealkoholowa choroba stłuszczeniowa wątroby) dotyczy 25% osób w populacjach krajów europejskich i częstość jej występowania wykazuje tendencję wzrostową. W krajach zachodnich obserwuje się wzrost zachorowań na HCC u chorych z otyłością, cukrzycą typu 2. i innymi objawami zespołu metabolicznego [3, 32, 33]. Zespół ten zwiększa też częstość występowania HCC u chorych zakażonych HBV lub HCV [3, 34]. Roczne ryzyko rozwoju HCC w NAFLD wynosi 0,25–7,6% [35]. W stadium marskości ryzyko zdecydowanie przekracza 1%, jednak jest mniejsze niż u chorych z marskością na tle infekcji HCV lub HBV [36, 37]. Metaboliczne stłuszczenie wątroby — z powodu częstego występowania — jest obecnie jednym z wiodących wskazań do transplantacji wątroby. Palenie tytoniu uważa się za czynnik zwiększający ryzyko HCC u chorych z NAFLD. U części chorych rak powstaje w wątrobie bez przebudowy marskiej, jednak zjawisko to występuje 25-krotnie rzadziej niż w stadium marskości [38].

Marskość wątroby o innej etiologii

Alkoholowa marskość wątroby odpowiada w Europie za 20–25% wszystkich przypadków HCC [39]. Roczne ryzyko wystąpienia raka u chorych z alkoholową marskością wątroby wynosi 1,3–3,0% [40]. Nadużywanie alkoholu jest czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo wystąpienia HCC w marskości o innej etiologii (zwłaszcza wirusowej).

Nadmiar żelaza wykazuje właściwości karcynogenne, a HCC pojawia się aż u 45% chorych z marskością wątroby spowodowaną dziedziczną hemochromatozą zależną głównie od mutacji genu HFE. Roczne ryzyko wystąpienia HCC u tych chorych szacuje się na 5% [41]. Zwiększone ryzyko HCC dotyczy też chorych z ostrymi porfiriąmi wątrobowymi, porfirią skórną późną oraz niedoborem alfa₁-antytrypsyny.

Przyczyną marskości wątroby mogą też być pierwotne zapalenie dróg żółciowych lub autoimmunologiczne zapalenie wątroby. Obie te przyczyny marskości stwarzają mniejsze ryzyko HCC (< 1% rocznie).

Pierwotna profilaktyka

Marek Hartleb

Metodą pierwotnej profilaktyki HCC są powszechne szczepienia przeciw HBV rekomendowane przez Świa-

tową Organizację Zdrowia, ponieważ okołoporodowe i wczesnonoworodkowe zakażenia HBV są istotnym źródłem zachorowań (zwłaszcza w krajach słabo rozwiniętych). Zalecenie powszechnych szczepień przeciw HBV dotyczy również krajów o niskiej częstości zakażeń (< 1%) i obejmuje także grupy dorosłych o zwiększonym ryzyku zakażenia HBV (pracownicy ochrony zdrowia oraz osoby uzależnione od leków odurzających, utrzymujące stosunki seksualne z wieloma partnerami oraz podróżujące do regionów świata o wysokim wskaźniku zakażeń HBV) [42].

Do działań profilaktycznych HCC należy zaliczyć stosowanie leków przeciwwirusowych (interferon pegylowany, adefowir, entekawir, telbivudyna, dwie postaci tenofowiru) zgodnie z wytycznymi określonymi przez międzynarodowe i krajowe towarzystwa hepatologiczne u chorych przewlekle zakażonych HBV. Wieloletnie stosowanie wymienionych leków istotnie zmniejsza ryzyko powstania HCC [42]. Przegląd systematyczny wskazuje, że 5-letnie ryzyko HCC w trakcie leczenia wynosi 0,5–6,9% u chorych bez marskości wątroby i 4,5–21,6% w przypadku wyrównanej marskości [43]. Tenofowir jest skuteczniejszy w prewencji HCC od entekawiru [44, 45].

U chorych z marskością wątroby na podłożu zakażenia HCV po terapii zakończonej osiągnięciem trwałej odpowiedzi wirusologicznej ryzyko HCC ulega redukcji, ale nie zanika i chorzy powinni nadal być objęci nadzorem w kolejnych latach. Rezydualne roczne ryzyko HCC po eliminacji HCV mieści się w granicach 0,3–2,4%, lecz zwykle nie przekracza 1,5% [46, 47].

Zmniejszenie ryzyka HCC wskutek eradykacji HCV osiągniętej za pomocą bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA, *direct acting antivirals*), które są aktualnie terapią standardową, jest przedmiotem kontrowersji. W pierwszych badaniach po terapii HCC uznanym za radykalne leczenie za pomocą DAA było związane z wcześniejszymi nawrotami raka w porównaniu do terapii interferonowych również zakończonych eradykacją zakażenia HCV [48, 49]. Agresywny przebieg choroby nowotworowej tłumaczono zaburzeniami immunologicznymi w wyniku nagłego zaniku wirerii po zastosowaniu DAA z następującą utratą nadzoru immunologicznego nad dotąd utajonymi ogniskami HCC. Innym wyjaśnieniem tego zjawiska jest stosowanie DAA u chorych z zaawansowaną marskością wątroby, którzy nie byłoby kwalifikowani do terapii interferonowej. Ostatnia metaanaliza badań wskazuje jednak na brak różnic w częstości występowania i liczbie nawrotów HCC między chorymi leczonymi DAA i interferonem [50], jednak wiele z tych badań było obciążonych nieprawidłowościami metodologicznymi [51]. Niemniej, u chorych z marskością wątroby i HCC, u których wyeliminowano HCV i zastosowano leczenie o założeniu radykalnym (resekcja chirurgiczna, termoablacja), należy prowa-

dział ścisły nadzór polegający na wykonywaniu badań obrazowych wątroby przez kolejne 2 lata w odstępach 3–4 miesiące i następnie co 6 miesięcy.

Spośród składników dietetycznych przeciwnowotworową aktywność ma spożywanie kawy. U osób pijących kawę codziennie ryzyko HCC jest zredukowane niezależnie od etiologii raka o 51% [52]. Wyniki dużego badania przeprowadzone u około 0,5 miliona Europejczyków (EPIC, *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) sugeruje, że 4 lub większa liczba wypijanych filiżanek kawy chroni w większym stopniu przed rozwojem HCC niż spożywanie mniej niż 2 filiżanek (redukcja ryzyka o 75%) [53]. Picie kawy zmniejsza też ogólną umieralność chorych z przewlekłymi chorobami wątroby [54].

Spośród leków hamujący wpływ na nowotworzenie wątrobowe mogą wykazywać lipofilne statyny oraz metformina lub aspiryna, co jednak wymaga potwierdzenia [55–57]. Częstość występowania HCC u osób otyłych z NAFLD zmniejszają zabiegi bariatryczne [58].

Rekomendacje

- W ramach pierwotnej profilaktyki raka wątrobowokomórkowego zaleca się szczepienia przeciw wirusowemu zapaleniu wątroby typu B wszystkim noworodków i osób należących do grup zwiększonego ryzyka (II, A).
- U wszystkich noworodków matek zakażonych wirusem zapalenia wątroby typu B zaleca się podanie pierwszej szczepionki oraz immunoglobuliny przeciw wirusowi zapalenia wątroby typu B do 48 godzin po porodzie (II, A).
- Istotne jest unikanie czynników ryzyka przez szerzenie wiedzy o drogach transmisji zakażeń wirusami zapalenia wątroby i możliwościach ich zapobiegania, upowszechnienie świadomości następstw i wdrożenie zasad przeciwdziałania przewlekłemu nadużywaniu alkoholu, zachęcanie do modyfikacji stylu życia w celu zapobiegania otyłości, zespołowi metabolicznemu i metabolicznemu stłuszczeniu wątroby (II, A).
- Znaczenie prewencyjne dla rozwoju raka wątrobowokomórkowego ma eradykacja zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C i każde inne leczenie swoiste etiologicznie, którego efektem jest zahamowanie aktywności zapalnej wątroby, jednak w okresie marskości wątroby nadzór onkologiczny powinien być kontynuowany niezależnie od aktywności aminotransferaz (II, A).

Nadzorowanie osób z grupy zwiększonego ryzyka

Marek Hartleb

Badaniami w kierunku wykrywania wczesnych postaci HCC obejmuje się grupy zwiększonego ryzyka rozwoju nowotworu. Duże ryzyko rozwoju HCC i wysoka

śmiertelność spowodowana nowotworem oraz dostępność metod leczenia uzasadniają tworzenie programów badań nadzorczych, których celem jest zmniejszenie umieralności. Badania są zasadne u chorych należących do klasy A oraz B w skali Childa i Pugh'a, lecz nie są konieczne u chorych klasy C, którzy nie są kandydatami do leczenia transplantacyjnego [3]. Do badań nie należy kierować osób z NAFLD obciążonych powikłaniami cukrzycowymi lub sercowo-naczyniowymi, które mają niekorzystne znaczenie rokownicze [27].

W krajach zachodnich nie przeprowadzono dotychczas badań z randomizacją dowodzących spadku umieralności chorych z marskością na podłożu infekcji HCV lub NAFLD w następstwie prowadzenia badań nadzorczych. Metaanaliza badań obserwacyjnych przeprowadzona na 4735 chorych poddanych nadzorowi wskazuje na przeżycie 50,8% chorych podczas 3-letniej obserwacji (w grupie kontrolnej 6115 chorych bez badań nadzorczych przeżycie — 27,9%; iloraz szans 1,9; $p < 0,001$) [59, 60]. Przewaga wykonywania badań nadzorczych utrzymywała się, ale ulegała zmniejszeniu po uwzględnieniu wyprzedzenia czasowego (*lead-time*) skutkującego dłuższym przeżyciem związanym wyłącznie z rozpoznawaniem HCC w stadium wcześniejszym u chorych nadzorowanych (3-letnie przeżycie — 39,7% wobec 29,1%; $p < 0,001$). Poza wydłużeniem przeżycia badania nadzorcze przyczyniły się do ponad dwukrotnego wzrostu wykrywalności wczesnych postaci HCC (więcej o 163 przypadków HCC na 1000 chorych z marskością w porównaniu z liczbą rozpoznanych HCC poza programem) [60]. Wydłużenie przeżycia chorych z HCC jest związane z wykrywaniem raka we wcześniejszym stadium rozwoju i wykorzystaniem większych możliwości leczenia. Obliczono, że badania nadzorcze są efektywne kosztowo w przypadku chorych z marskością klasy A według klasyfikacji Childa-Pugh'a i rocznym ryzykiem HCC przekraczającym 1,5%, a u nosicieli HBV bez marskości jest większym od 0,2%. Koszty postępowania diagnostycznego i terapeutycznego wpływające na wydłużenie długości życia skorygowanego o jego jakość (QALY, *quality-adjusted life year*) są akceptowalne (wynoszą w Wielkiej Brytanii od 40,300 do 42,900 funtów, a w USA około 50,000 dolarów) [61, 62].

Populacje docelowe

Populacją, która powinna być objęta aktywnym nadzorem, są chorzy z marskością wątroby niezależnie od etiologii. Badania nadzorcze u chorych z marskością wątroby powinny być kontynuowane po eradykacji HCV oraz u osób stosujących leki hamujące replikację HBV [27]. Towarzystwa naukowe zalecają również prowadzenie programów wykrywania u chorych zakażonych HCV, u których stwierdzono włóknienie wątroby w stopniu 3.

Tabela 1. Grupy chorych o podwyższonym ryzyku raka wątrobowokomórkowego wymagające nadzoru ultrasonograficznego

| Obecność marskości wątroby niezależnie od przyczyny (jeśli czynnik etiologiczny został wyeliminowany lub znajduje się pod kontrolą) | |
|--|--|
| Skala Childa i Pugh'a A i B | Skala Childa i Pugh'a C — oczekujący na transplantację wątroby |
| Nieobecność marskości wątroby | |
| Zakażenie HBV — aktywne zapalenie wątroby lub pozytywny wywiad rodzinny HCC | Zakażenie HCV — zaawansowane włóknienie (skala METAVIR 3) |

HBV (*hepatitis B virus*) — wirus zapalenia wątroby typu B; HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; HCV (*hepatitis C virus*) — wirus zapalenia wątroby typu C

oraz u chorych zakażonych HBV bez marskości wątroby, lecz z obecnością HCC w rodzinie lub u osób pochodzenia azjatyckiego i afrykańskiego [3, 27]. Grupy chorych, które powinny zostać objęte badaniami nadzorczymi, wymieniono w tabeli 1.

Metody wykorzystywane w aktywnym nadzorze

Największe doświadczenie dotyczy wykorzystania ultrasonografii (USG) i stężenia surowiczego alfa-fetoproteiny (AFP). Wykonywanie USG w połączeniu z oznaczaniem stężenia AFP w odstępach 6-miesięcznych pozwala na ponad 2-krotnie częstsze wykrywanie wczesnych postaci HCC w porównaniu z obserwacją (iloraz szans 2,16; 95% CI 1,80–2,60). W przypadku zastosowania wyłącznie USG iloraz szans jest podobny i wynosi 2,04 (95% CI 1,55–2,68) i nie zmniejszał liczby przypadków HCC kwalifikowanych do resekcji, ablacji lub transplantacji [60].

Czułość USG w wykrywaniu HCC wynosiła w różnych badaniach 60–90%, a swoistość około 90%. Zaletami USG jest nieinwazyjność, dostępność i niski koszt, ale ograniczenia obejmują subiektywność oceny badacza oraz istotnie mniejszą wydolność diagnostyczną metody u osób otyłych oraz w przypadku małych zmian ogniskowych w wątrobie marskiej (czułość rozpoznawania zmian o średnicy < 2 cm wynosi 63%) [63]. Przeprowadzenie odpowiednich szkoleń zwiększa częstość wykrywania małych HCC [3]. U osób otyłych lepszą metodą w badaniach nadzorczych mógłby być magnetyczny rezonans, jednak ze względu na koszty tego badania na razie nie jest ono rekomendowane. Biorąc pod uwagę ryzyko rozwoju HCC i średni czas podwojenia wielkości guza, zaleca się wykonywanie USG w odstępach 6-miesięcznych, niezależnie od etiologii choroby wątroby. W zależności od indywidualnej oceny ryzyka HCC można ustalać odstępy czasowe między 4 a 8 miesięcy.

Aktualnie nie rekomenduje się prowadzenia aktywnego nadzoru u chorych z małym lub umiarkowanym włóknieniem wątroby ze względu na małe ryzyko rozwoju HCC, co dotyczy również osób z obecnymi czynnikami ryzyka (podeszły wiek, płeć męska, wywiad rodzinny, przewlekła infekcja HBV).

W przypadku wykrycia w USG guzka o średnicy mniejszej od 1 cm zaleca się powtarzanie badania w odstępach 3-miesięcznych w celu oceny dynamiki wzrostowej zmiany. Jeżeli po 24 miesiącach nie dojdzie do powiększenia się zmiany, to można powrócić do postępowania standardowego (wykonywanie USG w odstępach 6-miesięcznych). W przypadku stwierdzenia w badaniu przesiewowym guzka o średnicy > 1 cm zaleca się wykonanie badania kontrastowego wysokiej jakości, którym jest 4-fazowa tomografia komputerowa (TK) lub dynamiczny MR. Ultrasonografia kontrastowa (CEUS, *contrast-enhanced ultrasonography*) nie jest badaniem rekomendowanym na tym etapie diagnostyki. Jeżeli w badaniach kontrastowych u chorego z marskością wątroby sposób wzmocnienia i wypłukiwania kontrastu z guza jest typowy dla HCC, to nie ma potrzeby rozszerzania diagnostyki i wykonywania celowanej biopsji. Jeżeli natomiast zmiana ogniskowa w badaniu kontrastowym nie jest w pełni typowa dla HCC, to należy skorzystać z alternatywnego badania kontrastowego (TK lub MR). W przypadku, gdy drugie badanie nie dostarczy podstaw do rozpoznania HCC, rekomenduje się wykonanie celowanej biopsji gruboigłowej guza [3].

Alfa-fetoproteina jest glikoproteiną płodową o masie cząsteczkowej około 70 kDa, której stężenie po porodzie szybko spada, a u zdrowych dorosłych stwierdza się jej śladowe stężenia < 5 ng/ml (z wyjątkiem ciąży). Jest surowiczym markerem HCC, ale stężenia AFP mogą wzrastać także w nowotworach dróg żółciowych (CCC, *cholangiocarcinoma*), żołądka, płuca lub jądra. Stężenie AFP wykazuje korelację z wielkością HCC i stopniem odróżnicowania komórkowego. Użyteczność AFP — stosowanego pojedynczo — w wykrywaniu HCC u chorych z marskością wątroby lub w połączeniu z USG jest kontrowersyjna. Ograniczeniem wartości AFP jest niedostateczna czułość diagnostyczna, która dla guzów o średnicy > 3 cm wynosi 57% i spada do 25% w przypadku guzów mniejszych [64]. Rozpoznawanie dużych guzów jest sprzeczne z ideą badań nadzorczych, w których poszukuje się postaci HCC kwalifikujących się do leczenia radykalnego. Istniejące badania wskazują, że AFP zwiększa o 6–9% czułość diagnostyczną USG w wykrywaniu wczesnych postaci HCC [65]. Najczęściej

stosowanym punktem odcięcia w badaniach było 20 ng/ml. Łączne stosowanie AFP i USG wykrywa HCC w fazie kwalifikującej się do leczenia resekcyjnego z czułością 79–89% i swoistością 83–87% [66].

Swoistość diagnostyczną ogranicza wpływ na stężenie AFP procesów zapalno-martwiczych i regeneracyjnych w wątrobie. Badania wskazują, że u 17–20% chorych z marskością na podłożu infekcji HCV bez obecności HCC stężenia AFP przekraczają 20 ng/ml [67, 68]. W badaniu klinicznym HALT-C obserwowano spadek stężenia AFP równoległy do spadku wirerii podczas leczenia przeciwwirusowego, co potwierdza związek stężenia AFP z aktywnością procesu zapalnego w wątrobie [68]. Wartość diagnostyczna AFP może być większa u chorych z prawidłowymi wartościami aminotransferaz, po eradykacji HCV lub u osób stosujących leki hamujące replikację HBV. U chorych z marskością wątroby będących nosicielami HBsAg i stosujących przynajmniej przez rok entekawir stężenie AFP wynoszące 13 ng/ml było optymalnym punktem odcięcia odróżniającym chorych z i bez HCC (czułość 50%, swoistość 98,8%) [69]. W innym badaniu u 1531 chorych zakażonych HBV (22% z marskością) stosujących entekawir czułość i swoistość AFP (próg diagnostyczny 6 ng/ml) wynosiły — odpowiednio — 81% i 80% z negatywną wartością predykcijną wynoszącą 99% [70]. Zatem pojawiły się sugestie, aby u chorych z wygaszoną aktywnością zapalną w wątrobie stosować niskie progi stężenia AFP, a do badania USG kierować wyłącznie chorych z przekroczonymi wartościami progowymi. Przyjęcie takiej strategii wymaga jednak dużych badań w populacjach krajów zachodnich.

Aktualnie *European Association for the Study of the Liver* (EASL) nie zaleca rutynowego wykonywania pomiarów stężenia AFP ze względu na generowanie dużej liczby wyników nieprawdźwie negatywnych i pozytywnych, które uruchamiają diagnostykę uwzględniającą badania inwazyjne (biopsja). Mimo braku rekomendacji oznaczenia AFP są często wykonywane w praktykach lekarskich, zwłaszcza w przypadku niezadowolającej jakości badania USG. W niektórych krajach rekomenduje się rutynowe oznaczenia dekarboksylowanej protrombiny we krwi jako markera alternatywnego dla AFP (nie jest rekomendowany przez EASL). Obiecującymi markerami w trakcie bieżących badań są frakcja AFP wiążąca się z aglutyniną soczewicy (AFP-L3), mikroRNA-122 lub czynnik wzrostowy — midkina.

Rekomendacje

- U chorych z marskością wątroby, niezależnie od czynnika etiologicznego, zaleca się prowadzenie nadzoru ultrasonograficznego ukierunkowanego na wykrywanie wczesnych postaci raka wątrobowokomórkowego (II, A).
- W wybranych przypadkach nadzorem ultrasonograficznym można objąć chorych z zaawansowanym

włóknieniem bez przebudowy marskiej wątroby, zwłaszcza jeśli dotyczy to osób zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B i C oraz chorych z wrodzoną hemochromatozą związaną z mutacją w genie HFE (II, A).

- Z nadzoru mogą zostać wyłączone osoby z współwystępującą chorobą mającą niekorzystny wpływ na czas przeżycia oraz zaawansowaną marskością wątroby (klasa C według skali Childa-Pugha), które nie zostały zakwalifikowane do leczenia transplantacyjnego (IV, A).
- Badania ultrasonograficzne wątroby w ramach nadzoru onkologicznego wykonuje się w odstępach 6-miesięcznych (w zależności od indywidualnej oceny ryzyka wystąpienia raka wątrobowokomórkowego odstępów czasowe można ustalać między 4 a 8 miesięcy) (II, A).
- W przypadku osób z otyłością oraz u wszystkich z technicznie niesatysfakcjonującym badaniem ultrasonograficznym zaleca się oznaczenie stężenia alfa-fetoproteiny, a w przypadku wyniku należącego do „szarej strefy” zaleca się wykonanie kontrastowego badania obrazowego wątroby (IV, A).
- U chorych z metabolicznym stłuszczeniem wątroby bez marskości nie zaleca się prowadzenia nadzoru ultrasonograficznego ze względu na małe ryzyko raka wątrobowokomórkowego (II, A).
- U chorych z marskością wątroby na podłożu infekcji wirusem zapalenia wątroby typu C po eliminacji wirusa osiągniętej w wyniku stosowania leków przeciwwirusowych o bezpośrednim działaniu ryzyko raka wątrobowokomórkowego zostaje istotnie zredukowane, ale nie zanika, dlatego u takich chorych zaleca się kontynuację nadzoru ultrasonograficznego (II, A).
- W przypadku wykrycia podczas standardowego nadzoru ultrasonograficznego zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy < 1 cm zaleca się intensyfikację nadzoru przez 2 lata (ultrasonografia USG w odstępach 3 miesięcy) (IV, A).
- W przypadku wykrycia podczas standardowego nadzoru ultrasonograficznego zmiany ogniskowej w wątrobie o średnicy > 1 cm lub wzrostu rozmiarów guzka podczas zintensyfikowanego nadzoru zaleca się wykonanie wysokiej jakości kontrastowego badania obrazowego (4-fazowa tomografia komputerowa lub dynamiczny rezonans magnetyczny). Stwierdzenie typowych dla raka wątrobowokomórkowego cech radiologicznych w kontrastowych badaniach radiologicznych upoważnia do rozpoznania nowotworu bez wykonywania celowanej biopsji (III, A).
- W przypadku nietypowej dla raka wątrobowokomórkowego charakterystyki guza w kontrastowych badaniach obrazowych zaleca się wykonanie celowanej gruboigłowej biopsji guza (III, A).

Algorytm postępowania w przypadku stwierdzenia zmiany ogniskowej podejrzanego o raka wątrobowokomórkowego u chorego z marską wątrobą

Michał Wasilewicz

Ogólne zasady postępowania

Diagnostyka zmian w wątrobie, które mogą mieć charakter HCC, powinna być indywidualizowana w zależności od wielkości i liczby oraz lokalizacji zmian, stanu miąższu wątroby, stanu klinicznego, wyników i jakości badań obrazowych, doświadczenia personelu oraz zakresu dostępnych opcji terapeutycznych. Proponowane algorytmy diagnostyczne mogą nie uwzględniać wszystkich wymienionych czynników. Niemniej jednak, skuteczność w stawianiu precyzyjnej diagnozy stanowi wysoki priorytet, a jakość świadczeń dla chorych z HCC rośnie wraz z zakresem i precyzją metod diagnostycznych oraz terapeutycznych i doświadczeniem specjalistycznego zespołu wielodyscyplinarnego.

U chorych z marskością wątroby rozpoznanie HCC najczęściej opiera się na obrazowaniu wielofazowym TK lub MR z kontrastem, co przedstawia proponowany algorytm postępowania diagnostycznego (ryc. 1). Biopsja zmiany jest wskazana zawsze, gdy w diagnostyce obrazowej uzyskuje się niejednoznaczny obraz (bez wszystkich typowych cech radiologicznych HCC), co szczególnie dotyczy zmian o średnicy < 1–2 cm z uwagi na mniejszą czułość badań obrazowych z kontrastem [3]. W pozostałych sytuacjach klinicznych u chorych z marskością wątroby badanie patomorfologiczne nie jest wymagane przy typowym wzorze wzmocnienia pokontrastowego w badaniach TK/MR. Biopsję zmiany w wątrobie można rozważyć, jeżeli wymagany jest wyższy poziom pewności rozpoznania (statystycznie wzrasta on o dodatkowe około 5%) z uwagi na konkretną sytuację kliniczną chorego, uwzględniając jednak minimalne ryzyko powikłań gruboigłowej biopsji dobrze unaczynionego guza wątroby. W wyspecjalizowanych ośrodkach hepatookologicznych wprowadza się niekiedy bardziej aktywną strategię wykonywania biopsji zmian podejrzanego o HCC u chorych w celach badawczych (np. w ramach badań klinicznych i prowadzenia oceny eksperymentalnych opcji leczenia [3]).

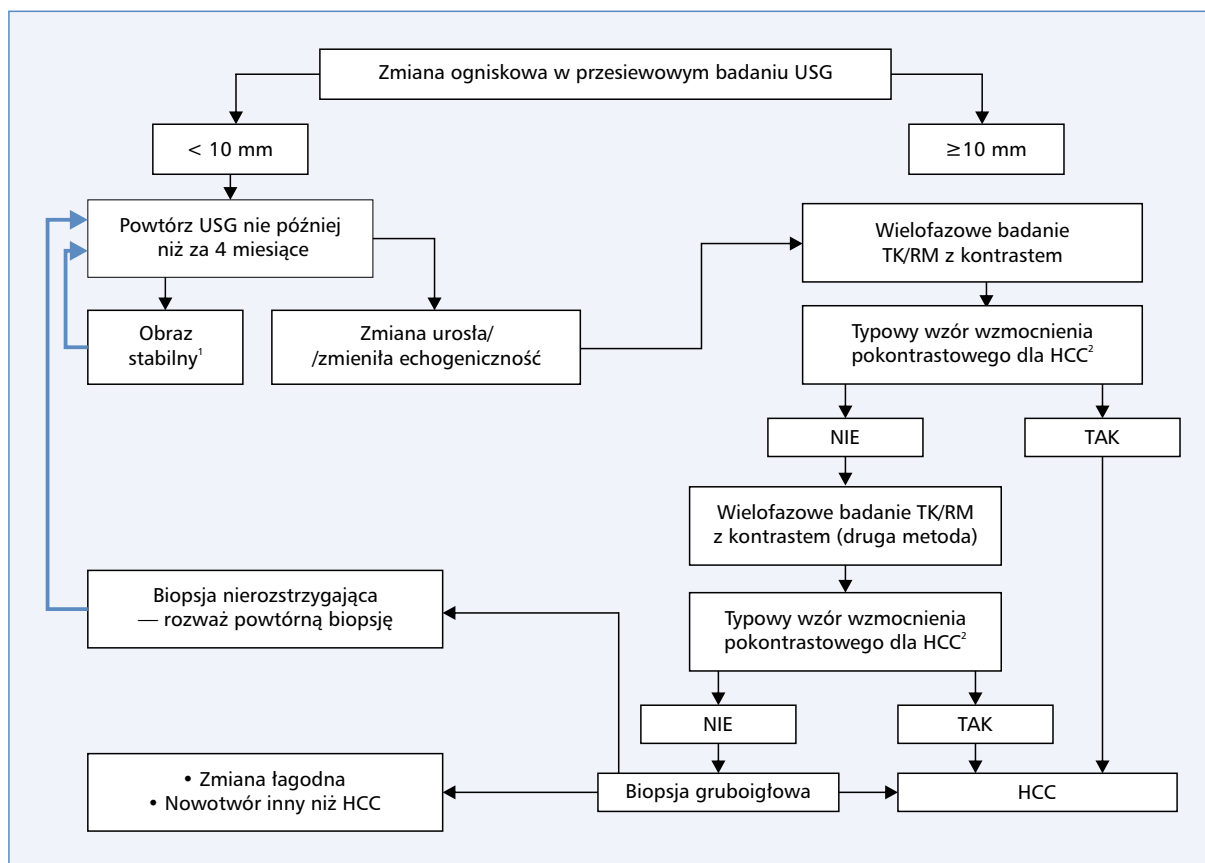
W wątrobie bez marskości samo badanie obrazowe nie jest uważane za wystarczające i do ustalenia rozpoznania HCC wymagana jest ocena patomorfologiczna. W niektórych przypadkach rozpoznanie marskości wątroby może być trudne – proces diagnostyczny HCC u osób, u których marskość jest niepewna, powinien być prowadzony jak u chorych bez marskości. Dlatego też

zaleca się wykonanie biopsji wątroby, której zaletą jest dostarczenie dodatkowych informacji na temat tkanki wątroby otaczającej guz [3].

Potencjalne trudności diagnostyczne w związku z rozmiarem zmiany guzkowej

Typowe radiologiczne cechy HCC występują tylko u niewielkiej liczby chorych z małymi guzami (< 2 cm) niezależnie od zastosowanej metody obrazowania [71]. Trzeba pamiętać, że HCC niewykazujący wczesnego wzmocnienia pokontrastowego w fazie tętnicznej (APHE, *arterial phase hyperenhancement*) w obrazowaniu nie może być uważany za mniej agresywny niż typowy HCC [72]. Pominięcie innych metod diagnostycznych po pierwszym niejednoznacznym wyniku wielofazowej TK, przyjmując niejako rutynowo 6-miesięczny okres obserwacji, bez próby ustalenia ostatecznej diagnozy jest zdecydowanie błędem, nawet przy bardzo małych zmianach. Opóźnienie ostatecznego rozpoznania zmiany podejrzanego o HCC do momentu, gdy średnica przekroczy 2 cm, prowadzi w późniejszym okresie do zwiększonej liczby nawrotów i niepowodzeń terapii, niezależnie od metody leczenia (ablacja lub resekcja) [73], ponieważ rozwój lokalnych mikroprzerzutów satelitarnych oraz naciekanie drobnych naczyń (stwierdzone na poziomie obrazu mikroskopowego) wzrasta wykładniczo niezależnie od rozmiaru zmiany pierwotnej > 2 cm [74]. Ważne jest poszukiwanie dokładniejszych metod diagnostycznych do różnicowania małych zmian ogniskowych (< 2 cm) w miąższu wątroby.

Stwierdzenie obecności najmniejszych guzków (średnica < 10 mm), znalezionych niejako przypadkowo w czasie kontrolnego obrazowania planowego dla innych zmian o wielkości ≥ 10 mm, nie powinno nas skłaniać od razu do wdrażania omówionej poniżej strategii ponownego wzywania chorego (*recall policy*) na badania kontrolne. Nieobecność typowych cech obrazowych HCC w drobnych zmianach nie powinna wpływać na planowaną strategię leczenia, ale powinny być uwzględniane przy planowaniu resekcji lub ablacji większych zmian ogniskowych. Optymalne postępowanie w przypadku guzków < 1 cm wykazujących typowy wzór HCC nie zostało jeszcze opracowane [3]. Zgodnie z radiologiczną klasyfikacją zmian ogniskowych LI-RADS (*The Liver Imaging-Reporting and Data System*), nie można ustalić ostatecznej diagnozy HCC w tak niewielkim guzku, ale należy je uznać za prawdopodobny guz HCC < 1 cm średnicy [75]. Nie ma jeszcze w tej kwestii wydanych jednoznacznych zaleceń międzynarodowych. Panel ekspertów EASL zaleca wtedy indywidualne podejście do sytuacji klinicznej chorego i przedyskutowanie dalszego postępowania przez specjalistyczny zespół interdyscyplinarny [3].



Rycina 1. Algorytm postępowania ze zmianą ogniskową mięszu wątroby wykrytą podczas rutynowego badania kontrolnego ultrasonograficznego jamy brzusznej u chorych z dokonaną marskością wątroby, uwzględniający tzw. strategię ponownego wzywania na kolejne badania (recall policy) w celu potwierdzenia lub wykluczenia ogniska HCC [opracowano na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL)] [3]; ¹Zmiana < 10 mm, która nie zmienia się w kolejnych 3 badaniach co 4 miesiące, w kolejnym roku może już być kontrolowana co 6 miesięcy, pod warunkiem zachowania nadal stabilnego charakteru; ²Definiowany przez obecność intensywnego wzmocnienia zmiany po podaniu kontrastu w fazie tętnicznej badania oraz obecny tzw. efekt wypłukania (wash-out) w fazie żylny i/lub opóźnionej badania. HCC (hepatocellular carcinoma) — rak wątrobowokomórkowy; MR — magnetyczny rezonans; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Zasady strategii ponownego wzywania osoby ze zmianą ogniskową w wątrobie marskiej na badania kontrolne (szczegóły algorytmu)

Ponowne wzywanie chorych (recall policy) ze zmianami ogniskowymi w wątrobie marskiej na kolejne badania kontrolne ma kluczowe znaczenie dla powodzenia procedur nadzoru onkologicznego. Składa się ze zdefiniowanego algorytmu (ryc. 1), którego należy przestrzegać, gdy rutynowe badania kontrolne USG (zasadniczo powtarzane przez doświadczonych w ocenie mięszu wątroby ultrasonografistów) wykażą nieprawidłowy obraz. Zasady prowadzenia chorych z marskością wątroby, którzy z definicji mają istotnie większe ryzyko zachorowania na HCC niezależnie od pierwotnej etiologii uszkodzenia wątroby, uwzględniać muszą idealny cel nadzoru, co obejmuje identyfikację ogniska HCC w potencjalnie bardzo wczesnym stadium (średnica zmiany nie powinna przekroczyć

2 cm) z uwagi na możliwość zastosowania radykalnego leczenia [3, 76]. W przypadku nadzoru HCC nieprawidłowy wynik kontrolnego badania USG może oznaczać wykrycie nowej zmiany ogniskowej albo zmianę obrazu (zwiększenie rozmiarów, zmiana echogeniczności) znanej już zmiany w wątrobie pozostającej w obserwacji [77].

Liczne badania patomorfologiczne i radiologiczne wykazują, że przeważająca większość guzków < 1 cm, które można wykryć w marskości wątroby, nie jest złośliwa, a skuteczne uzyskanie materiału do badania patomorfologicznego (szczególnie przezskórnie pod kontrolą USG) ze zmian o niewielkich rozmiarach stanowi wyzwanie nawet dla doświadczonych klinicystów [74, 78]. Początkowy wzrost we wczesnych fazach choroby zwykle ma powolny charakter (nawet w HCC), a całkowita odpowiedź na leczenie jest prawie zawsze osiągalna w przypadku zmian do 2 cm [79, 80]. Dlatego właśnie w takich sytuacjach najważniejsza jest obserwa-

cja najmniejszych zmian (ryc. 1). Z założenia natomiast, każdy uwidoczniony guzek (szczególnie nowo wykryty) większy niż 1 cm, powinien odpowiadać nieprawidłowemu wynikowi badania przesiewowego, który uzasadnia pogłębienie diagnostyki. Stwierdzenie każdej takiej nowej zmiany guzkowej powinno uruchamiać strategię cyklicznej kontroli i wykonywania weryfikujących nieinwazyjnych badań obrazowych (TK, MR lub CEUS), a w razie wątpliwości przeprowadzenie biopsji zmiany. Jeżeli nie można wystarczająco jednoznacznie ustalić rozpoznania za pomocą nieinwazyjnych kryteriów radiologicznych — przykładowo — z powodu obecności jedynie części typowego dla HCC wzoru wzmocnienia pokontrastowego, zaleca się wykonanie biopsji. Jeżeli nawet biopsja nie wykazuje nowotworu złośliwego, to zaleca się powtórne pobieranie materiału do badania patomorfologicznego, a w przypadku, gdy jest to utrudnione bądź wręcz niemożliwe, powinno się przynajmniej wprowadzić ścisłą kontrolę obrazową co 3–4 miesiące [78]. Ponowna biopsja jest również zalecana w przypadku wzrostu lub zmiany wzoru wzmocnienia stwierdzonego podczas obserwacji, ale gdy obrazowanie nadal nie pozwala na rozpoznanie HCC. Po wstępnym wykryciu podejrzanego guzka, większość ekspertów zaleca dalszą ocenę w ośrodku specjalizującym się w diagnostyce i leczeniu HCC [3].

Diagnostyka raka wątrobowokomórkowego w wątrobie bez marskości

Klasyczne cechy w badaniach obrazowych HCC rozwijającego się w wątrobie bez marskości nie różnią się od obserwowanych w przypadku marskości. Wiadomo, że HCC w wątrobach bez marskości jest zwykle większych rozmiarów w momencie rozpoznania, ponieważ chorzy nie są włączani do programów nadzoru, a sam nowotwór zwykle pozostaje długo bezobjawowy. Jednak swoistość cech APHE oraz wypłukiwanie w fazie wrotnej i/lub opóźnionej (czasem — dodatkowo — późny efekt „pseudotorebki”) są mniejsze niż w przypadku zmian w wątrobie marskiej, ponieważ częściej spotyka się inne rozpoznania alternatywne (np. gruczolak wątrobowokomórkowy lub obecność przerzutów ze zmian bogato unaczynionych). Uzasadnione są zalecenia ekspertów dotyczące konieczności potwierdzenia patomorfologicznego rozpoznania HCC w przypadku zmian rozwijających się w wątrobach bez marskości [3].

Rekomendacje

— Rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego u chorych z marskością wątroby powinno opierać się na kryteriach nieinwazyjnych, a w określonych sytuacjach należy uzupełnić diagnostykę oceną patomorfologiczną (II, A).

- U chorych bez marskości wątroby rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego powinno być potwierdzone badaniem patomorfologicznym (II, A).
- Ze względu na wysoką czułość badania oraz możliwość oceny całego mięszu wątroby, w celu weryfikacji charakteru zmiany guzkowej wykrytej w badaniu ultrasonograficznym, w pierwszej kolejności należy wykonać wielofazowe badanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego z kontrastem (II, A).
- Osoby z wysokim ryzykiem rozwoju raka wątrobowokomórkowego (wszyscy chorzy z marskością wątroby), u których stwierdzono w badaniu ultrasonograficznym guzki w mięszu wątroby o średnicy < 1 cm, powinni być obserwowani w odstępach ≤ 4 miesięcy (3 badania ultrasonograficzne rocznie) (II, A). Jeżeli nie ma wzrostu wielkości lub liczby guzków, których echogeniczność nie ulega zmianie, to od drugiego roku regularnej obserwacji odstęp między kolejnymi kontrolnymi badaniami ultrasonografii można ewentualnie wydłużyć do 6 miesięcy (III, B).
- U chorych z marskością wątroby rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego w przypadku guzków o średnicy ≥ 1 cm można postawić na podstawie nieinwazyjnych kryteriów radiologicznych, a w określonych sytuacjach klinicznych wątpliwości uzupełnić diagnostykę o ocenę patomorfologiczną (II, A).
- W przypadku niejednoznacznych wyników badań patomorfologicznych lub niezgodności między ich wynikami histopatologicznymi i charakterem wzrostu guza lub zmiany wzorca jego wzmocnienia pokontrastowego w badaniach obrazowych, stwierdzonego podczas obserwacji, gdy obrazowanie nadal nie pozwala na rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego, zaleca się powtórne pobranie biopsji z obserwowanego guza (III, A).

Diagnostyka obrazowa

Andrzej Cieszanowski, Joanna Podgórska

Diagnostyka obrazowa HCC oparta jest przede wszystkim na zjawisku odmiennego unaczynienia zmian nowotworowych w porównaniu z pozostałym mięszem wątroby. W diagnostyce z wykorzystaniem badań TK lub MR konieczne jest wykonanie badania wielofazowego z zastosowaniem dożylnego podania środka kontrastującego, który obejmuje 4 fazy:

1. bez wzmocnienia kontrastowego;
2. późną tętniczą (około 25 sekund od początku iniekcji kontrastu);
3. żyły wrotnej (około 55 sekund od początku iniekcji kontrastu);
4. opóźnioną (3–5 minut po iniekcji kontrastu).

W przypadku większości zmian unaczynienie pochodzi głównie od gałęzi tętnicy wątrobowej, co w konsekwencji w badaniach obrazowych prowadzi do:

1. wzmocnienia kontrastowego zmian w fazie tętniczej silniejszego w porównaniu ze wzmocnieniem miększu wątroby (*wash-in*);
2. wypłukiwania kontrastu (*wash-out*) w fazie żyły wrotnej lub późniejszej, co polega na słabszym wzmocnieniu całego guza lub jego fragmentów w porównaniu z otaczającym miększem wątroby (tab. 2).

Ocena w fazach żyły wrotnej i opóźnionej (po 3–5 minutach) pozwala uwidocznić więcej przypadków wypłukiwania w porównaniu z oceną jedynie w fazie żyły wrotnej [81].

Zjawisko wypłukiwania nie jest swoiste dla HCC i może być obserwowane również w innych zmianach o rozwiniętym unaczynieniu od tętnicy wątrobowej (np. przerzuty lub gruczolaki). Istniejące zalecenia dotyczące rozpoznawania HCC na podstawie wyników badań obrazowych odnoszą się jedynie do chorych z grupy wysokiego ryzyka nowotworu.

Czynniki ryzyka pozwalającymi na rozpoznanie HCC na podstawie badań obrazowych są:

1. marskość wątroby;
2. przewlekłe zapalenie wątroby wywołane HBV;
3. obecny lub wcześniej stwierdzany HCC.

Rekomendacje EASL i AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases), które pozwalają na rozpoznanie HCC na podstawie badań obrazowych u osób z grupy wysokiego ryzyka, zostały zmodyfikowane w 2018 roku. Rekomendacje APASL (Asian-Pacific Association for the Study of the Liver) uaktualniono w 2017 roku [3, 27, 82].

W ostatnim dwudziestoleciu doszło do istotnego wzrostu udziału MR w diagnostyce HCC. Badanie MR pozwala na uzyskanie większej ilości informacji niż schemat wzmocnienia kontrastowego, co doprowadziło do wyodrębnienia też innych cech typowych dla zmian złośliwych, w tym HCC (tab. 3). Stworzone w 2011 roku i ostatnio zmodyfikowane w 2018 roku amerykańskie kryteria LI-RADS uwzględniają cechy związane ze wzmocnieniem kontrastowym i inne, co pozwoliło na zwiększenie swoistości rozpoznania HCC do 96% (95–99%) — kategoria LI-RADS 5 [83–87] oraz wyodrębnienie grupy zmian ogniskowych, które nie spełniają kryteriów rozpoznania, ale cechują się wysokim ryzykiem raka (> 80%) (64–87%) — kategoria LI-RADS 4 [83, 84, 86, 87], kosztem jednak dużo bardziej złożonych kryteriów oceny. Ostatnia modyfikacja amerykańskich kryteriów AASLD z 2018 roku została ujednoczona z LI-RADS. Obecne zalecenia NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) uwzględniają LI-RADS.

Należy podkreślić, że kryteria rozpoznania HCC są określone w celu uzyskania największej swoistości,

Tabela 2. Cechy główne HCC w badaniach obrazowych

Wash-in — wzmocnienie zmiany w fazie tętniczej silniejsze od wzmocnienia wątroby

Wash-out — obecność obszarów o słabszym wzmocnieniu w porównaniu z wątrobą

HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy

Tabela 3. Cechy dodatkowe w badaniach obrazowych sugerujące złośliwy charakter zmiany ogniskowej

| Cecha | TK | MR | MR + HBP* |
|---|-----|----|-----------|
| Wzmacniająca się torebka | + | + | + |
| Wypłukiwanie kontrastu (przy braku wzmocnienia w fazie tętniczej) | + | + | + |
| Wzrost w okresie obserwacji | + | + | + |
| Zmiana widoczna w USG i TK lub MR | + | + | + |
| Restrykcja dyfuzji | – | + | + |
| Umiarkowanie podwyższony sygnał w obrazach T2-zależnych | – | + | + |
| Wzmocnienie kontrastowe miększu wątroby (zaburzenie perfuzji) wokół zmiany | + | + | + |
| Brak stłuszczenia w przypadku stłuszczenia otaczającego miększu wątroby | +/- | + | + |
| Brak odkładania żelaza w przypadku cech odkładania żelaza w otaczającym miększu wątroby | – | + | + |
| Hipointensywność w fazie hepatotropowej | – | – | + |
| Obraz guzka w guzku | + | + | + |
| Obecność produktów rozpadu krwi | +/- | + | + |
| Obecność tłuszczu | +/- | + | + |
| Wzrost zmiany w okresie obserwacji | +/- | + | + |

*HBP — faza wątrobowo-komórkowa po podaniu kontrastu hepatotropowego; MR — magnetyczny rezonans; TK — tomografia komputerowa; USG — ultrasonografia

Tabela 4. Ocena wątroby przy użyciu dostępnych kontrastów hepatotropowych (Gd-BOPTA, Gd-EOB-DTPA)

| Faza badania | Gd-BOPTA | Gd-EOB-DTPA |
|------------------------|---------------------|----------------------|
| Tętnicza | Tak | Tak |
| Żyły wrotnej | Tak | Tak |
| Opóźniona (po 3–5 min) | Nie | Tak |
| Hepatotropowa | Tak* (po 20–30 min) | Tak** (po 60–90 min) |

* Gd-BOPTA — wydalanie przez wątrobę w 4–5%; ** Gd-EOB-DTPA — wydalanie przez wątrobę w około 50%; Gd-EOB-DTPA (*gadolinium ethoxybenzyl-diethylenetriaminepentaacetic acid*) — kwas gadoksetowy; Gd-BOPTA (*gadolinium benzyloxypropionictetraacetate*) — kwas gadobenowy

co pozwala uniknąć biopsji w możliwie dużej grupie chorych. Naturalną konsekwencją jest umiarkowana czułość. W praktyce oznacza to, że brak spełnienia kryteriów HCC przez zmianę ogniskową u osoby z wysokim ryzykiem HCC nie wyklucza tego nowotworu. Uważa się, że około 40% zmian typu HCC nie wykazuje silnego APHE, a zmiany te najczęściej odpowiadają wczesnym lub słabozróżnicowanym postaciom HCC [88–90]. Z kolei 40–60% małych HCC może nie wykazywać wypłukiwania kontrastu [81]. W związku z tym zmiany niespełniające kryteriów powinny być poddawane szczegółowej analizie pod względem występowania cech dodatkowych, często dalszej kontroli, omówieniu na posiedzeniu wielodyscyplinarnym lub wykonania biopsji.

Metody obrazowe

Ultrasonografia

Ultrasonografia ma zastosowanie w nadzorze nad chorymi z marskością wątroby. Zalety badania obejmują niski koszt, nieinwazyjny charakter oraz dobra dostępność i tolerancja. Główna trudność polega na rozpoznawaniu małych (wczesnych) HCC, które są trudne do wyodrębnienia na tle niejednorodnego miększu marskiej wątroby. Czułość badania w wykrywaniu wczesnego HCC (zdefiniowana przez kryteria mediolańskie — 1 zmiana < 5 cm lub nie więcej niż 3 zmiany < 3 cm, bez inwazji naczyń) wynosi jedynie około 63% [63]. Czułość w wykrywaniu zmian bez względu na wielkość w różnych badaniach wynosi 58–89% [91] — rozbieżność wskazuje na wpływ umiejętności ultrasonografisty i technicznych elementów badania, co uzasadnia prowadzenie badań przez wykwalifikowany personel.

Tomografia komputerowa i magnetyczny rezonans

Z uwagi na większy koszt i mniejszą dostępność oraz konieczność stosowania dożylnych środków kontrastujących, obie metody nie znajdują zastosowania w nadzorze, a są stosowane w celu pogłębienia diagnostyki u osób z podejrzeniem HCC. Większość badań wskazuje na umiarkowaną przewagę MR nad TK, szczególnie w przypadku wykrywania mniejszych zmian. Dla zmian o średnicy < 20 mm w różnych badaniach czułość wynosi

48–71% dla TK i 62–68% dla MR, natomiast dla zmian > 20 mm miała wartości — odpowiednio — 72–92% i 72–95%. Wykonywanie obu badań w przypadku małych zmian nie poprawia czułości [92–95].

W badaniach MR podkreśla się rolę kontrastów hepatotropowych, które zwiększają czułość metody w wykrywaniu zmian podejrzanych o HCC [92, 94]. Zwrócić jednak należy szczególną uwagę na różnice między dostępnymi w Polsce dwoma środkami (kwas gadoksetowy — Gd-EOB-DTPA i kwas gadobenowy — Gd-BOPTA) w wykonywaniu i ocenie badań (tab. 4).

W obu badaniach (bardziej w przypadku MR) należy podkreślić konieczność uzyskania obrazów wysokiej jakości (minimalne wymagania techniczne — tab. 5). Wybór metody powinien być dostosowany do osoby badanej — przeciwko MR przemawiają trudności we współpracy, wstrzymywaniu oddechu, klaustrofobia, wodobrzusze — wówczas TK jest mniej podatna na obciążenie artefaktami. Chorzy z niewydolnością nerek lub reakcjami niepożądanymi na jodowe środki kontrastujące powinni być badani za pomocą MR. Dodatkowo należy brać pod uwagę kwestie logistyczne, dostępność badań i specjalizację personelu w danej metodzie.

Ultrasonografia ze wzmocnieniem kontrastowym

Analiza wzmocnienia kontrastowego zmian ogniskowych w wątrobie jest możliwa w badaniu USG z dożylnym podaniem kontrastu. Zmiana kryteriów oceny wypłukiwania kontrastu — wdrożona w 2017 roku — poprawiła czułość CEUS w wykrywaniu HCC [96, 97]. Obecnie głównym kryterium rozpoznania jest wzmocnienie tętnicze i późne wypłukiwanie kontrastu powyżej 60 sekund od momentu podania. Mimo poprawy wyników należy zwrócić uwagę, że ocena wzmocnienia tętniczego i wypłukiwania kontrastu w CEUS nie jest możliwa dla całej wątroby, a jedynie dla niektórych zmian ogniskowych. Ocena w badaniach warstwowych (TK, MR) nie powinna być więc pominięta ze względu na konieczność oceny stopnia zaawansowania choroby nowotworowej wraz z oceną naczyń w całym narządzie. Dopuszcza się stosowanie CEUS jedynie w wybranych przypadkach chorych z przeciwwskazaniami do TK i MR lub w przypadku niejednoznaczności wyników.

Tabela 5. Minimalne wymagania techniczne w badaniach obrazowych wątroby

| Tomografia komputerowa | Rezonans magnetyczny |
|---|--|
| Co najmniej 16-rzędowy aparat | Aparat o indukcji pola magnetycznego 1,5 T lub 3,0 T |
| Grubość warstwy obrazowania co najmniej 5 mm z rekonstrukcją cieńszych warstw | Wielokanałowa cewka powierzchniowa w połączeniu z cewką wbudowaną |
| Stosowanie środków kontrastujących o minimalnej zawartości jodu 300 mg I/ml w dawce 1,5 ml/kg masy ciała, za pomocą strzykawki automatycznej z prędkością co najmniej 3 ml/s (optymalnie 4–6 ml/s) | Wszystkie środki kontrastujące dostępne na rynku mogą być stosowane w obrazowaniu wątroby, zaleca się dawkowanie do masy ciała według zaleceń producenta w podaniu przez pompę automatyczną z prędkością 1–2 ml/s |
| W celu uzyskania optymalnej fazy późnej tętniczej zaleca się stosowanie techniki śledzenia napływu kontrastu | Zaleca się techniki śledzenia napływu kontrastu w celu uzyskania optymalnej fazy tętniczej |
| Optymalne fazy badania: <ul style="list-style-type: none"> • Późna tętnicza — zakontrastowane naczynia tętnicze i rozpoczynające się zakontrastowanie żyły wrotnej • Wrotna — zakontrastowanie żyły wrotnej i mięszu wątroby, rozpoczynające się zakontrastowanie żył wątrobowych • Opóźniona co najmniej 180 s, a optymalnie 5 min od podania kontrastu | Stosowanie kontrastu hepatotropowego jest korzystne, ale nie jest konieczne <p>Przy zastosowaniu Gd-EOB wyplukiwanie może być oceniane tylko w fazie żyły wrotnej (nie późniejszej). Przy zastosowaniu pozostałych środków kontrastujących wyplukiwanie ocenia się w fazach żyły wrotnej i późniejszych</p> <p>Zaleca się minimalny protokół badania składający się z obrazów: T2 SSFSE, T2 TSE, T1 GRE w fazie i przeciwfazie, DWI, T1 GRE 3D z saturacją tkanki tłuszczowej wykonanej przed i po podaniu środka kontrastującego w fazie późnej tętniczej, wrotnej i opóźnionej</p> |

DWI (*diffusion-weighted imaging*) — obrazowanie dyfuzyjne

Zmiany złośliwe inne niż rak wątrobowokomórkowy

U osób z czynnikami ryzyka częściej rozwija się nie tylko HCC, ale również ICC i nowotwory mieszane (HCC-ICC) [98]. W obrazie radiologicznym wymienione zmiany najczęściej nie mają cech typowych dla HCC — wykazują inne cechy podejrzane o złośliwość (obrączkowate APHE, wyplukiwanie części obwodowej zmiany, stopniowe wzmocnienie kontrastowe centralnej części zmiany, warstwowy obraz zmiany). Wymienione cechy są charakterystyczne dla ICC, ale występują również w HCC o nietypowym obrazie radiologicznym. Wśród HCC wymienionej kategorii stwierdzono większy odsetek gorzej zróżnicowanych HCC i większe ryzyko nawrotu nowotworu [99]. Zmiany niespełniające kryteriów rozpoznania HCC wykazujące inne cechy złośliwości powinny być poddane szczególnej analizie — zaleca się ocenę na posiedzeniu wielodyscyplinarnym, pogłębienie diagnostyki lub weryfikację histologiczną [83, 86, 87, 100].

Podjęcie raka wątrobowokomórkowego u osób bez czynników ryzyka

Zjawiska APHE oraz wyplukiwania kontrastu nie są swoiste dla HCC i mogą występować również w innych zmianach ogniskowych – sytuacja wymieniona powoduje, że u chorych bez czynników ryzyka rozwoju HCC obraz zmiany ogniskowej spełniającej kryteria rozpoznania nie upoważnia do pominięcia oceny histologicznej, a kryteria rozpoznania na podstawie badań obrazowych nie

mają zastosowania. Podobna sytuacja dotyczy chorych z rzadkimi przyczynami marskości wątroby (zespół Budda-Chiariego, wrodzona krwotoczna teleangiektazja), u których rozpoznanie HCC na podstawie badań obrazowych nie jest dostatecznie udokumentowane dla wykorzystania w praktyce.

Ocena żyły wrotnej

Ze względu na istotny wpływ na planowanie leczenia ważnym elementem jest ocena drożności żyły wrotnej i jej gałęzi pod kątem obecności wrastania nacieku nowotworowego lub występowania zakrzepicy [101]. Wrastanie do żyły wrotnej jest dość charakterystyczne dla HCC, ale występuje niekiedy również w innych nowotworach. Kluczowe jest odróżnienie czopu nowotworowego w żyłę od zakrzepicy. W przypadku wrastania nowotworu do układu żyły wrotnej stwierdza się wzmocnienie kontrastowe treści wypełniającej niedrożne naczynia, a w obrazach dyfuzyjnych w MR obserwuje się ograniczenie dyfuzji w odróżnieniu od skrzepliny, która nie wykazuje wymienionych cech [102–104]. Niezależnie od przyczyny, zawsze wskazana jest analiza stopnia i poziomu niedrożności żyły wrotnej i jej gałęzi.

Kwalifikacja do biopsji na podstawie badań obrazowych

Na podstawie badań obrazowych kwalifikuje się chorych do biopsji gruboigłowej w przypadku zmian

niespełniających radiologicznych kryteriów rozpoznania HCC, ale wykazujących cechy podejrzane o złośliwość w badaniach TK i MR. Do biopsji można też zakwalifikować w przypadku spełnienia kryteriów obrazowych, które nie są zbieżne z założeniami rozpoznania, gdy:

1. nie ma marskości wątroby, zakażenia HBV, dodatniego wywiadu HCC;
2. występuje marskość o etiologii: zastoinowej, wrodzonej, naczyniowej (Budda-Chiariego), wrodzonej krwotocznej teleangiektazji, guzkowej regeneracyjnej hiperplazji;
3. stwierdza się podwyższony poziom Ca 19.9 lub CEA (podejrzanie ICC lub mieszanego guza HCC-ICC).

W szczególnych przypadkach można rozważyć leczenie chirurgiczne bez biopsji na podstawie porozumienia zespołu wielodyscyplinarnego.

Ocena odpowiedzi na leczenie

Niezależnie od metody leczenia ocena odpowiedzi wymaga również wielofazowych badań TK lub MR. W przypadku miejscowego leczenia konieczna jest ocena doszczętności i ewentualnej wznowy. W celu oceny odpowiedzi na leczenie miejscowe zaleca się stosowanie kryteriów mRECIST (*modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) [3]. Ponadto, LI-RADS dostarcza praktyczny algorytm pomagający w ocenie odpowiedzi na leczenie miejscowe (LI-RADS-TR, *treatment response*) [105]. Wyszczególnić należy ocenę po przetętniczej chemoembolizacji (TACE, *transarterial chemoembolization*), ponieważ podawany do guza materiał jest hiperdensyjny w badaniach TK i może przesłaniać obecność ewentualnej żywej tkanki nowotworowej. Wspomniany efekt nie występuje w MR, co pozwala na ocenę wzmocnienia kontrastowego zmiany mimo obecności materiału embolizacyjnego [105]. W przypadku leczenia systemowego zaleca się stosowanie kryteriów RECIST lub mRECIST [3].

Rola konsyliów wielodyscyplinarnych

Opieka nad osobami z podejrzeniem lub rozpoznaniem HCC wymaga podejścia wielodyscyplinarnego z udziałem hepatologów, onkologów i chirurgów oraz radiologów diagnostycznych oraz interwencyjnych. Wykazano, że przeżycia chorych na HCC pozostających pod opieką ośrodków, gdzie funkcjonują zespoły wielodyscyplinarne, są dłuższe [106–108].

Rekomendacje

U chorych z czynnikami ryzyka występowania raka wątrobowokomórkowego:

- zaleca się wykonywanie przesiewowego badania ultrasonograficznego co 6 miesięcy (II, A);

- w przypadku stwierdzenia w badaniu ultrasonograficznym zmian ogniskowych > 1 cm metodą diagnostyczną powinna być wielofazowa tomografia komputerowa lub magnetyczny rezonans (II, A);
- w przypadku zmian > 1 cm typowy obraz radiologiczny oparty na: (1) zjawisku wzmocnienia w fazie tętnicznej (*wash-in*) i (2) wypłukaniu w późniejszej fazie (*wash-out*) umożliwia rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego (II, A).
- w przypadku spełnienia tylko jednego z kryteriów rozpoznania raka wątrobowokomórkowego (*wash-in* lub *wash-out*), ale przy współistnieniu przynajmniej jednej cechy dodatkowej sugerującej złośliwy charakter zmiany (tab. 3) dopuszcza się rozpoznanie zmiany o wysokim ryzyku nowotworu, która wymaga szybkiej kontroli (około 3 miesięcy), omówienia na posiedzeniu wielodyscyplinarnym lub biopsji (II, A).

Patomorfologia

Barbara Górnicka, Benedykt Szczepankiewicz,
Tomasz Stokłosa

Rozpoznanie patomorfologiczne HCC jest ustalane na podstawie analizy morfologicznej materiałów uzyskanych podczas biopsji wątroby oraz operacji. Nadrzędnym celem biopsji jest wykrycie lub wykluczenie nowotworu. Ze względu na znaczną różnorodność morfologiczną, często występującą w obrębie jednego guza, szczegółowe cechy nowotworu mogą być w tej procedurze niemożliwe do ustalenia lub ocena może być obarczona błędem. Badanie materiału pooperacyjnego umożliwia precyzyjną ocenę i pozwala na wygenerowanie końcowego raportu patomorfologicznego.

Elementy raportu patomorfologicznego

Raport patomorfologiczny w przypadku HCC powinien ustalić rozpoznanie oraz określić czynniki prognostyczne i — o ile możliwe — predykcyjne. W raporcie powinny być uwzględnione [109]:

1. ocena makroskopowa — opis nadesłanego materiału, makroskopowy typ wzrostu, liczba i wielkość oraz zasięg zmian nowotworowych (w tym stosunek do dużych naczyń i do linii cięcia chirurgicznego);
2. ocena mikroskopowa — typ histologiczny, stopień zróżnicowania histologicznego (G, *grading*), wrastanie do naczyń, naciekanie torebki wątroby, naciekanie sąsiadujących narządów, martwica w obrębie guza, marginesy chirurgiczne;
3. wyszczególnienie wykonanych dodatkowo barwień histochemicznych i immunohistochemicznych mających znaczenie diagnostyczne i/lub prognostyczne i predykcyjne;
4. ocena węzłów chłonnych znalezionych w materiale;

5. stopień zaawansowania według pTNM;
6. ocena wątroby poza nowotworem.

Składową ostatecznego raportu histopatologicznego powinny być również dostarczone przez lekarza kierującego dane kliniczne.

Ocena makroskopowa

Wyróżnia się 4 podstawowe typy wzrostu makroskopowego HCC, którymi są:

1. pojedynczy guz;
2. pojedynczy guz dominujący z małymi guzkami satelitarnymi położonymi w bezpośredniej bliskości (nie dalej niż 2 cm) zmiany zasadniczej, które powstają w wyniku lokalnego szerzenia się nowotworu przez odgałęzienia żyłek wrotnych⁴
3. obraz przypominający marskość (*cirrhomimetic*), który charakteryzują liczne (od kilkunastu do setek) guzki niemal tego samego rozmiaru;
4. liczne niezależne pierwotne guzy bez zmiany dominującej [110].

Ocena mikroskopowa

Diagnostyka patomorfologiczna HCC opiera się na stwierdzeniu hepatocytarnego pochodzenia komórek nowotworowych, a także uwzględnia powierzenie obecności charakterystycznego unaczynienia oraz zmian architektonicznych, cytologicznych i immunofenotypowych.

Hepatocytarne pochodzenie ustalane jest na podstawie obrazu morfologicznego i w wielu przypadkach, zwłaszcza guzów o znacznych zaburzeniach architektonicznych lub guzów niskozróżnicowanych, powinno być potwierdzone badaniami immunohistochemicznymi. Wśród diagnostycznych tkankowych biomarkerów różnicowania hepatocytarnego najwyższą czułość wykazują arginaza 1 (ARG1) i Hep Par-1 (pozostałe, np. poliklonalne CEA, CD10, AFP, są mniej czułe i mogą być wykorzystywane w uzupełnieniu). Dla większości HCC w stopniu złośliwości G1 oraz licznych G2 potwierdzenie immunofenotypowe nie jest konieczne [110].

Typowe unaczynienie HCC polega na występowaniu niesparowanych tętnic oraz kapilaryzacja naczyń zatokowych. Do oceny wymienionych cech (zwłaszcza kapilaryzacji sinusoid) przydatne jest barwienie z markerami komórek śródbłonka (np. CD34). Badanie w kierunku CD34 jest niezwykle ważne w diagnostyce różnicowej z łagodnymi zmianami hepatocytarnymi i jest rekomendowane we wszystkich rakach wysoko- i średniozróżnicowanych [110].

Cechą HCC jest utrata prawidłowej architektoniki wątroby pod postacią braku przestrzeni bramnych (pomoce barwienia z CK19 lub CK 7 uwidaczniających brak struktur przestrzeni wrotnych) i zmniejszenie lub

utrata prawidłowej sieci włókien retikuliny prowadzące do pogrubienia beleczek wątroby. W celu oceny konieczne jest wykonanie barwień histochemicznych uwidaczniających wymienione włókna (np. barwienie Gomori). Podobnie do oceny unaczynienia, analiza zmian architektonicznych jest niejednokrotnie podstawą różnicowania z łagodnymi zmianami hepatocytarnymi. Rekomendowane jest wykonywanie barwień dodatkowych [110].

Atypia cytologiczna i jądrowa w HCC jest różna (od minimalnej do bardzo wyraźnie zaznaczonej). Występuje również w innych nienowotworowych zmianach ogniskowych (guzek dysplastyczny lub gruczolak wątrobowokomórkowy) i nie może być kryterium decydującym o rozpoznaniu. Jest podstawą do określenia stopnia zróżnicowania (G). W praktyce stosowane są różne systemy określania stopnia zróżnicowania, jednak Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) rekomenduje system trójstopniowy od G1 (guz dobrze zróżnicowany, komórki przypominają prawidłowe hepatocyty) przez G2 (guz średniozróżnicowany) do G3 (guz niskozróżnicowany). Pod uwagę bierze się cytoplazmę komórek nowotworowych (im niżej zróżnicowany guz, tym cytoplazma jest mniej obfita i bardziej zasadochłonna) oraz atypię jądrową (aż do znacznego pleomorfizmu w guzach G3). Wiele raków wykazuje więcej niż jeden stopień zróżnicowania. Raportowany powinien być stopień dominujący i najniższy, nawet jeśli występuje w wyraźnej mniejszości. Raki niezróżnicowane (*undifferentiated primary liver carcinoma not otherwise specified*) nie powinny być klasyfikowane jako HCC (w klasyfikacji WHO stanowią odrębną grupę nowotworów) [110].

Komórki HCC mogą wykazywać zmieniony immunofenotyp w porównaniu ze zdrowymi lub uszkodzonymi komórkami nienowotworowymi. Rekomendowana w diagnostyce zmian małych i wczesnych jest ocena ekspresji glicyanu 3, białka szoku cieplnego 70 (HSP70, *heat shock protein 70*) oraz syntetazy glutaminianowej (GS, *glutamine synthetase*). W diagnostyce zmian w niemarskiej wątrobie rekomendowane jest użycie przeciwciał typowych dla gruczolaków wątrobowokomórkowych. Ocena ekspresji niektórych przeciwciał (np. CK19) może mieć także znaczenie rokownicze [110].

Klasyfikacja patomorfologiczna raka wątrobowokomórkowego

Raki wątrobowokomórkowe cechuje znaczna różnorodność obrazów histologicznych, mogących występować w różnych proporcjach w jednym guzie. Około 65% raków stanowią nowotwory nieokreślone (NOS, *not otherwise specified*). Pozostałe 35% guzów jest subklasyfikowane, gdyż prezentują oddzielne postaci klinikopatologiczne i molekularne. W tabeli 6 przedstawiono

Tabela 6. Typy raka wątrobowokomórkowego według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia z 2019 roku

| Kod ICD-O | Rak wątrobowokomórkowy |
|-----------|---|
| 8170/3 | Rak nieokreślony |
| 8171/3 | Rak włóknisto-blaszkowy |
| 8172/3 | Rak włóknisty |
| 8174/3 | Rak jasnokomórkowy |
| | Rak ze stłuszczeniem |
| | Rak wielkobeleckowy |
| | Rak chromofobowy |
| | Rak z obfitym naciekaniem neutrofilowym |
| | Rak z obfitym naciekaniem limfocytowym |

ICD (International Classification of Diseases) — Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych

podtypy HCC według WHO z 2019 roku. Najczęściej występuje podtyp ze stłuszczeniem (*steatohepatic*). Wszystkie podtypy, z wyjątkiem raka włóknisto-blaszkowego (FL-HCC, *fibrolamellar*), mogą wystąpić w wątrobie marskiej lub bez marskości. Podtyp FL-HCC występuje wyłącznie w wątrobie zdrowej. Raki wielkobeleckowe (*macrotrabecular*) i raki z towarzyszącym obfitym naciekiem neutrofilowym (*neutrophil-rich*) rokują gorzej, natomiast raki jasnokomórkowe (*clear-cell*) oraz raki z towarzyszącym obfitym naciekiem limfocytarnym (*lymphocyte-rich*) rokują lepiej. W raporcie patomorfologicznym zalecane jest określenie podtypu raka [110].

Raki małe i raki zaawansowane

Raki o średnicy poniżej 2 cm klasyfikuje się jako raki małe (*small HCC*), wśród których wyróżnia się raki wczesne (eHCC, *early HCC*) i małe raki progresywne (pHCC, *small progressed HCC*). Makroskopowo eHCC są guzkami nieotorebkowanymi o niewyraźnych granicach. Mikroskopowo w ogromnej części przypadków mają zróżnicowanie w stopniu G1 i wykazują subtelną

inwazję podścieliska bez inwazji naczyniowej. Natomiast pHCC często są otorebkowane i mają wyraźne granice, zróżnicowanie może być w stopniu G1 lub G2, naciekają ekspansywnie (w tym wrastają do naczyń) i przypominają raki zaawansowane. Istnieje wyraźna różnica w unaczynieniu raków wczesnych i małych raków progresywnych. Raki wczesne mogą zawierać niewielką liczbę przestrzeni bramnych z odgałęzieniami żyłek wrotnych i liczba niesparowanych tętnic jest niewielka, co jest przyczyną niejednoznacznego obrazu w badaniach radiologicznych. Małe pHCC wykazują unaczynienie podobne jak w rakach zaawansowanych — nie zawierają przestrzeni bramnych i unaczyniane są przez wzrastającą liczbę niesparowanych tętnic. W tabeli 7 zestawiono cechy różnicujące eHCC i pHCC [110].

Diagnostyka różnicowa

Diagnostyka różnicowa HCC obejmuje:

1. odróżnienie od innych pierwotnych i przerzutowych nowotworów złośliwych wątroby; Konieczne jest zastosowanie markerów potwierdzających różnicowanie wątrobowokomórkowe i/lub markerów potwierdzających inne różnicowanie (w zależności od obrazu morfologicznego i danych klinicznych). W celu uniknięcia błędów diagnostycznych i optymalizacji kosztów konieczne jest w każdym przypadku dostarczenie lekarzowi diagnozującemu wszystkich danych klinicznych (zwłaszcza dotyczących nowotworów przebytych przez chorych).
2. różnicowanie łagodnych i wysokoźródnicowanych (G1) złośliwych zmian hepatocytarnych.

W wątrobie marskiej największą trudność sprawia odróżnienie guzka dysplastycznego HG (HGDN, *high grade dysplastic nodule*) od raka wczesnego. Konieczna jest szczegółowa analiza cech morfologicznych, takich jak ocena cytologii komórek, typu wzrostu, unaczynienia oraz zmian architektonicznych. Zmiany mogą być jednak

Tabela 7. Cechy różnicujące wczesne i małe raki progresywne wątrobowokomórkowe

| Cecha | Wczesne HCC | Małe progresywne HCC |
|------------------------|--|--|
| Ograniczenie | Niewyraźne | Wyraźne |
| Typ wzrostu | Rozprężający | Ekspansywny/naciekający |
| Torebka | Brak | Obecna |
| Zróżnicowanie | G1 | G1 lub G2 |
| Stłuszczenie | Częste (powyżej 40%) | Rzadkie |
| Przestrzenie bramne | Mogą być obecne | Nieobecne |
| Kapilarizacja sinusoid | Niewielka, ogniskowa | Wyraźna, rozlana |
| Inwazja podścieliska | Subtelna | Wyraźna |
| Morfologia | Niewielka atypia cytologiczna i strukturalna, czasem wzrost typu „guzek w guzku” | Wyraźniejsza atypia, wzrost typu „guzek w guzku” |

eHCC (*early HCC*) — raki wczesne; pHCC (*small progressed HCC*) — małe raki progresywne

dyskretne i w efekcie niejednoznaczne. Rekomendowane jest zastosowanie barwień immunohistochemicznych. Typowy panel immunohistochemiczny obejmuje glicpican-3, GS, HSP70 [3, 27, 82]. Nadekspresja przynajmniej dwóch z trzech wymienionych markerów wskazuje na eHCC. Dodatkową cechą jest wykazanie braku reakcji przewodzikowej na obrzeżu zmiany z użyciem przeciwciał CK7/CK19 [110].

W wątrobie niemarskiej raki (zwłaszcza G1) trzeba różnicować przede wszystkim z gruczolakami wątrobowokomórkowymi. Biorąc pod uwagę podtypy morfologiczne i genetyczne gruczolaków, diagnostyka może być niezwykle trudna i wymagająca zastosowania dodatkowych narzędzi (barwienia histo- i immunohistochemiczne – np. GS, SAA). Szczególną uwagę należy zwrócić na różnicowanie z gruczolakami z mutacją β -kateniny, uznawanymi za zmianę, na podłożu której może się rozwijać HCC. Morfologicznie gruczolaki te mogą bardzo przypominać wysokodojrzałe HCC [110].

Ze względu na opisane powyżej trudności przy ustalaniu rozpoznania oraz konieczność wykonywania specjalistycznych paneli barwień dodatkowych diagnostyka różnicowa łagodnych zmian hepatocytarnych i wysokozróżnicowanych HCC powinna być wykonywana w specjalistycznych ośrodkach przez patomorfologów z dużym doświadczeniem w hepatopatologii.

Biopsja wątroby

W związku z rozwojem nieinwazyjnych metod diagnostyki obrazowej rola biopsji wątroby w rozpoznawaniu HCC w ostatnich latach uległa znacznemu ograniczeniu. Biopsja jest badaniem inwazyjnym i obciążonym niewielkim — jednak zauważalnym — ryzykiem powikłań. Do najistotniejszych powikłań należą krwawienie i rozsiew komórek nowotworowych wzdłuż toru igły, które występują rzadko (ciężkie i zagrażające życiu krwawienia — 1/10 000 biopsji, wszczepienie komórek nowotworowych — mniej niż 3% chorych). W praktyce wykonanie biopsji ograniczane jest do przypadków niejednoznacznych radiologicznie, co oznacza wykonywanie biopsji najczęściej w zmianach małych o średnicy 1–2 cm lub w zmianach większych o nietypowej morfologii. Precyzyjna ocena biopsji może być niezwykle trudna z powodu trudności w diagnostyce różnicowej łagodnych zmian hepatocytarnych i wysokozróżnicowanych HCC oraz ograniczonej ilości materiału diagnostycznego. Ostatecznie nawet w ośrodkach wyspecjalizowanych w zakresie hepatopatologii część rozpoznań jest niejednoznaczna. Czułość i specyficzność rozpoznania patomorfologicznego HCC z materiału biopsyjnego jest zależna od jakości dostarczonego materiału, wielkości i stopnia zróżnicowania oraz lokalizacji guza oraz doświadczenia patologa ustalającego rozpoznanie. Czułość badania – w analizie wszystkich biopsji – wynosi od 90

do 100%, a specyficzność osiąga niemal 100%. W sytuacji ograniczenia się do wysokodojrzałych nowotworów o średnicy < 2 cm (obecnie najczęściej jest poddawane biopsji) specyficzność i zwłaszcza czułość badania są mniejsze [111–113].

Nawet w przypadku rozpoznania HCC precyzyjne określenie podtypu histologicznego raka, stopnia zróżnicowania lub wrastania do naczyń może różnić się od rozpoznania ustalonego na podstawie późniejszej oceny materiału pooperacyjnego/potransplantacyjnego (różnorodność utkania w obrębie jednego guza). Z oczywistych powodów inne punkty raportu histopatologicznego również nie mogą być uwzględnione (zasięg, marginesy, pTNM, ocena wątroby poza zmianą).

W ustaleniu rozpoznania główną rolę odgrywają zaburzenia architektury, wzoru unaczynienia oraz naciekania guza; zmiany cytologiczne komórek nowotworowych mają mniejsze znaczenie. W związku z tym materiał dostarczony z biopsji wątroby powinien być materiałem tkankowym (nie cytologicznym). Ograniczenia dotyczące wielkości biopsji, szeroko uwzględniane w diagnostyce chorób nienowotworowych, nie mają w tym przypadku zastosowania. Grubość igły stosowanej do pobrania materiału jest trudna do jednoznacznego określenia. Prawdopodobieństwo ustalenia prawidłowego rozpoznania zwiększa badanie obszerniejszego materiału. Jednak grubość igły nie pozostaje bez wpływu na wystąpienie powikłań. Każdorazowo, w zależności od zmiany (wielkości, położenia) i stanu chorego oraz po zbilansowaniu ryzyka i korzyści, powinno być dobrane właściwe narzędzie diagnostyczne [112].

Poza postawieniem rozpoznania biopsja wątroby może służyć do dostarczenia materiału do wykonania badań mających znaczenie w planowaniu leczenia ukierunkowanego molekularnie.

Ocena materiału pooperacyjnego/ potransplantacyjnego

Ocena materiału pooperacyjnego umożliwia ostateczne i pełne rozpoznanie HCC — klasyfikuje raki zgodnie z wytycznymi WHO, określa stopień zróżnicowania i morfologiczny stopień zaawansowania, określa czynniki prognostyczne i predykcyjne. Powinna generować ostateczny raport histopatologiczny.

Genetyka

Rak wątrobowokomórkowy pod względem genetycznym jest różnorodną chorobą. Najczęściej znajdowaną aberracją genetyczną w HCC jest mutacja w promotorze genu *TERT*, który koduje telomerazę odpowiedzialną za jej aktywację i uznawaną za wczesną zmianę w procesie onkogenezy (około 50%). Pozostałe geny — często zmutowane w HCC — mają cechy supresorowych (w tym

mutacje inaktywujące i delecje — *TP53* w około 20–30%, rzadziej *AXIN1* i *RB1*). Mutacje aktywujące dotyczą szlaku WNT- β -katenina, zwłaszcza genu *CTNNB1* kodującego β -kateninę (mutacje aktywujące w około 20%). Innymi genami, których aberracje wykrywa się w HCC, są *FGF3*, *FGF4*, *FGF19*, *CCND1* (amplifikacje i fuzje) lub *CDKN2A* (delecje). Dla podtypu FL-HCC charakterystyczną zmianą mogącą pomóc w diagnostyce różnicowej jest fuzja *DNAJB1-PRKACA*. Wykrycie mutacji w genach kodujących dehydrogenazę izocytrynianową *IDH1/2* może wskazywać na mieszany fenotyp w kierunku raka z dróg żółciowych [114].

Dzięki zastosowaniu wysokoprzepustowych technologii sekwencjonowania, na przykład sekwencjonowanie następnej generacji (NGS, *next-generation sequencing*), i opublikowaniu wielośrodkowych analiz głównie przez konsorcja badawcze, na przykład *The Cancer Genome Atlas* (TCGA), w ostatniej dekadzie znacząco wzbogaciła się wiedza o uwarunkowaniach genetycznych HCC [114]. Należy jednak podkreślić, iż mimo zidentyfikowania nowych genów podlegających mutacjom w HCC (np. *LZTR1*, *EEF1A1*, *SF3B1*, *ARID1A* czy *SMARCA4*) nie zidentyfikowane zostały unikalne biomarkery predykcyjne dla HCC. Wskazania do leczenia systemowego z użyciem drobnocząsteczkowych inhibitorów wielokinazowych (MKI, *multikinase inhibitors*), na przykład sorafenibu, lenwatynibu, regorafenibu, kabozantynibu, lub przeciwciał antyangiogennych (bewacyzumab, ramucyrumab) nie są powiązane z biomarkerami genetycznymi. Wyjątek stanowią fuzje genów *NTRK* oraz *FGF19/FGFR4*, które w HCC występują bardzo rzadko (około 1%). W pierwszym przypadku wykrycie fuzji prowadzącej do aktywacji receptorowej kinazy tyrozynowej dla neurotrofin (*NTRK*, *neurotrophic tyrosine receptor kinase*) pozwala na agnostyczne zastosowanie inhibitorów (larotrekty nib lub entrekty nib) [115].

Udowodnioną wartość mają również wybrane przeciwciała z grupy inhibitorów punktów kontrolnych (*checkpoint inhibitors*), którymi są — przykładowo — niwolumab i atezolizumab. Wysoki poziom niestabilności genetycznej, częściowo tożsamy z niestabilnością mikrosatelitarną i przekładający się na duże obciążenie mutacjami (*high TMB*, *tumor mutational burden*), jest rzadki, co stanowi pewne ograniczenie wartości immunoterapii [115].

Rekomendacje

- Rozpoznanie mikroskopowe raka wątrobowokomórkowego nie jest bezwzględnie wymagane do podjęcia leczenia — powinno być ograniczone jest do przypadków wyszczególnionych w algorytmach postępowania diagnostycznego (IV, A).
- Klinicysta powinien dostarczyć patomorfologowi wszystkie istotne informacje dotyczące chorego ze szczególnym uwzględnieniem wywiadu onkolo-

gicznego oraz danych dotyczących chorób wątroby i wcześniej wykonanych procedur diagnostyczno-terapeutycznych (IV, A).

- Biopsja wątroby powinna zawierać materiał tkankowy (nie komórkowy) (IV, A).
- Zawartość raportu patomorfologicznego jest zależna od rodzaju materiału dostarczonego do oceny (biopsja vs. materiał pooperacyjny) (IV, A).
- Rozpoznanie mikroskopowe powinno zawierać typ histologiczny raka, stopień zróżnicowania histologicznego oraz wszystkie możliwe do ustalenia czynniki prognostyczne i predykcyjne (IV, A).
- Do oceny architektониki zalecana jest analiza sieci włókien retikuliny, a do oceny unaczynienia zalecana jest analiza kapilaryzacji sinusoid (IV, B).
- Immunohistochemiczne potwierdzenie pochodzenia hepatocytarnego konieczne jest we wszystkich rakach z cechą G3 oraz wybranych z cechą G2 (IV, A).
- Diagnostyka różnicowa raka wczesnego i guzka dysplastycznego dużego stopnia wymaga zastosowania panelu markerów immunohistochemicznych z udziałem GS, HSP70 i glypican-3 (III, A).
- Diagnostyka wysokodojrzałych raków wątrobowokomórkowych w niemarskiej wątrobie wymaga różnicowania z gruczolakami wątrobowokomórkowymi i nietypowymi ogniskowymi rozrostami guzkowymi (IV, A).
- Diagnostyka genetyczna może pomóc w określeniu niektórych podtypów raka wątrobowokomórkowego, jednak wciąż ma ograniczoną rolę w doborze terapii celowanej (II/III, B).

Algorytm postępowania (stopniowanie zaawansowania i przyporządkowanie schematu leczenia)

Michał Wasilewicz

Systemy określania zaawansowania

U chorych na HCC — w przeciwieństwie do większości nowotworów litych — współistnienie nowotworu i marskości wątroby utrudnia ocenę rokowania [3, 72, 116]. Systemy oceniające stopień zaawansowania HCC powinny być projektowane z uwzględnieniem zmiennych prognostycznych uzyskanych w wyniku wykonanych badań podstawowych opisujących historię naturalną nowotworu i marskości wątroby. Ważne są również zmienne zależne od leczenia, które pochodzą z badań opartych na dowodach, uzasadniające zastosowanie określonej metody leczenia chorym zgodnie z zaawansowaniem choroby.

Główne kliniczne czynniki prognostyczne w HCC są związane z dokładną charakterystyką nowotworu

(liczba i wielkość zmian, obecność naciekania naczyń, pojawienie się ognisk przerzutowych pozawątrobowo), oceną funkcji wątroby określoną w skali Childa i Pugh'a lub MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) oraz oceną ogólnego stanu zdrowia związanego z chorobą nowotworową (stan sprawności najczęściej opisywany według klasyfikacji ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*)) [3, 117–121].

Uwzględniając powyższe założenia, wynikające z obserwacji naukowych, zaproponowano dotychczas kilka systemów oceny stopnia zaawansowania w celu stworzenia klinicznej klasyfikacji HCC. W onkologii klinicznej szacowanie stopnia zaawansowania nowotworów opiera się zwykle na klasyfikacji TNM (*tumour* — guz, *node* — węzeł chłonny, *metastasis* — przerzut odległy). W przypadku HCC, najnowsza publikacja klasyfikacji TNM zgodnie z wytycznymi *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), którą opracowano z wykorzystaniem czynników pochodzących głównie od chorych poddawanych resekcji, ma kilka zasadniczych ograniczeń [122–124]. Przede wszystkim do oceny naciekania drobnych naczyń wymagane są informacje patomorfologiczne, które są dostępne przede wszystkim u chorych leczonych chirurgicznie (jedynie około 20% wszystkich chorych z HCC). Klasyfikacja TNM nie uwzględnia ważnych informacji dotyczących wydolności wątroby i ogólnego stanu zdrowia. Wartość prognostyczna klasyfikacji TNM w nowotworach bardziej zaawansowanych jest istotnie ograniczona [124].

Spośród bardziej kompleksowych systemów oceny stopnia zaawansowania klinicznego choroby HCC, dokładnie zbadano 6 klasyfikacji: 3 europejskie (francuska — GRETCH, *Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire* [125], włoska — CLIP, *Cancer of the Liver Italian Program* [118] i hiszpańska — BCLC, *Barcelona Clinic Liver Cancer* [72, 126]) oraz 3 azjatyckie (chińska — CUPI, *Chinese University Prognostic Index* [127], hongkońska — HKLC, *Hong-Kong Liver Cancer* [128] i japońska — JIS, *Japan Integrated Staging* [129]). Wyniki badań w trakcie opracowywania systemów CUPI i CLIP w dużej mierze dzielią chorych w zaawansowanym stadium choroby na podgrupy, ale liczba skutecznie leczonych osób w wynikach prac jest stosunkowo niewielka. Większość z wymienionych systemów została pozytywnie zwalidowana, ale tylko BCLC i CUPI oraz HKLC obejmują wszystkie 3 wspomniane wcześniej typy zmiennych prognostycznych. Jedynie klasyfikacje BCLC i HKLC przypisują rodzaj leczenia do określonych klas prognostycznych. Klasyfikacja HKLC identyfikuje 9 grup i podgrup chorych z różną formą proponowanego postępowania, a dane opisane w badaniu pochodziły z dużej kohorty blisko 4000 chorych, w której większość stanowiły osoby z przewlekłym zakażeniem HBV. Klasyfikacja HKLC ma istotne ograniczenia — uwzględnia jedynie chorych z lokalnej i dość zamkniętej

populacji, włączanych do badania mimo przebytego już wcześniej leczenia, analizowanych retrospektywnie i bez zewnętrznej walidacji systemu w innych krajach (np. europejskich czy USA) oraz bez jasnych kryteriów kwalifikacji do różnych form leczenia (np. resekcja lub TACE) [130, 131].

Towarzystwa EASL i AASLD popierają klasyfikację BCLC, która obejmuje wszystkie wymagane zmienne prognostyczne związane z charakterystyką morfologiczną i kliniczną guza, czynnością samej wątroby (najczęściej marskiej) oraz ogólnym stanem zdrowia i sprawności chorego wraz z danymi zależnymi od wyników leczenia uzyskanymi z badań kohortowych oraz randomizowanych. System BCLC został zweryfikowany zewnętrznie w różnych warunkach klinicznych [3, 121, 132–135]. System jest również zaprojektowany pod kątem stałej ewolucji, łącząc dynamicznie określone stadium nowotworu z dedykowaną strategią leczenia, umożliwiając jednocześnie uwzględnianie wyników nowych badań klinicznych. Pierwotna wersja klasyfikacji BCLC z 1999 roku [126] została w 2003 roku zaktualizowana przez włączenie stopnia 0 (bardzo wczesny HCC) i chemioembolizacji dla pośredniego HCC [136] oraz zmodyfikowana w 2008 roku w celu włączenia sorafenibu w leczeniu pierwszej linii [137], rozważenia pierwotnej ablacji u wybranych chorych z pojedynczą zmianą HCC mniejszą niż 2 cm [138] i uwzględniania innych metod leczenia systemowego [72]. Spodziewane są dalsze udoskonalenia w stratyfikacji klas BCLC (np. w celu dołączenia różnych biomarkerów) lub przydziału nowych linii leczenia systemowego.

Dotychczas mniej czasu poświęcano na badania obecnych w tkankach oraz w surowicy krwi biomarkerów o potencjalnej wartości rokowniczej. Opublikowano bardzo dokładne zasady włączania do praktyki klinicznej markerów prognostycznych/predykcyjnych [139]. Zgodnie z tymi zasadami przydatność kliniczna biomarkerów musi być udowodniona w badaniach z randomizacją. Testowane w badaniach kohortowych markery prognostyczne/predykcyjne mogą być stosowane w praktyce klinicznej tylko w szczególnie istotnych okolicznościach. Włączenie biomarkerów do procesu diagnostyki lub oceny leczenia w HCC jest zalecane przez EASL, jeżeli udało się wykazać wartość prognostyczną w odpowiednio zasilanych badaniach z randomizacją lub w próbach szkoleniowych i walidacyjnych z badań kohortowych, udowodniono niezależną wartość prognostyczną w analizie wieloczynnikowej (w tym w porównaniu ze znanymi kliniczno-patologicznymi zmiennymi predykcyjnymi), potwierdzono wyniki powyższych obserwacji przy użyciu tych samych parametrów badania w drugiej niezależnej zewnętrznej kohorcie zgłoszonej przez inny zespół badawczy. W przypadku HCC żaden z dotychczas analizowanych biomarkerów nie spełnia wymienionych kryteriów [140]. Istnieje nadal duża luka w ocenie

rokowania u chorych na HCC, którą być może uda się uzupełnić.

Czynność wątroby tradycyjnie oceniano najczęściej za pomocą klasyfikacji Childa i Pugh, która ma ograniczoną moc predykcyjną w HCC. Ograniczeniami są przejściowe zdarzenia, które mogą zostać nie w pełni uchwycone (niewydolność nerek np. w przebiegu zespołu wątrobowo-nerkowego typu 2, spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej, utrzymująca się hiponatremia, nawracająca encefalopatia lub niedożywienie/sarkopenia) i mogą wskazywać na stadium zaawansowania choroby podstawowej (marskości), wymagające kwalifikacji do przeszczepu wątroby. Jeżeli natomiast przeprowadzenie transplantacji nie jest możliwe, HCC należy wtedy zaliczyć do stadium terminalnego (BCLC D) i należy zaoferować choremu najlepszą opiekę z postępowaniem objawowym. Ponadto, ocena w skali Childa i Pugh może objąć pewne dane względnie istotne klinicznie (np. ślad wodobrzusza wykrywalny jedynie w badaniach obrazowych), które mogą wpływać na jej przydatność kliniczną. Wykazano natomiast, że łączna analiza stężeń albuminy i bilirubiny całkowitej (tzw. wskaźnik ALBI; *albumin-bilirubin*) koreluje ze stratyfikacją chorych według BCLC i umożliwia podział na podgrupy chorych grupy A w skali Childa i Pugh, ale jego rola w podejmowaniu decyzji klinicznych lub podziału chorych w badaniach klinicznych nie została jeszcze ostatecznie zdefiniowana [141]. Oba wspomniane parametry są już uwzględnione w ocenie chorych i dlatego, chociaż statystycznie istotne, mogą być nieistotne klinicznie [142].

Zwiększony poziom AFP wiąże się z gorszym rokowaniem, z większym ryzykiem nawrotu nowotworu po resekcji [143, 144], istotnym ryzykiem dyskwalifikacji chorych z listy oczekujących na przeszczepienie wątroby z powodu progresji choroby HCC [145–147], całkowitym przeżyciem i ryzykiem nawrotu nowotworu po przeszczepieniu wątroby [148]. Inne markery (np. czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego lub angiopoetyna 2) mają niezależną wartość prognostyczną w dużych kohortach chorych z nieleczonymi zaawansowanymi postaciami nowotworu [149]. Niejednorodność konstrukcji oraz wyników powyższych badań uniemożliwia natomiast sformułowanie jasnych precyzyjnych zaleceń na temat wykorzystania poszczególnych biomarkerów w rutynowej praktyce klinicznej. Niemniej jednak, na podstawie większości badań naukowych sugeruje się, aby poziomy AFP > 200 i/lub > 400 ng/ml były rozważane pod względem wartości prognostycznej (słaba siła oddziaływania według rekomendacji EASL) [3].

Przewidywanie wyników i przydział leczenia

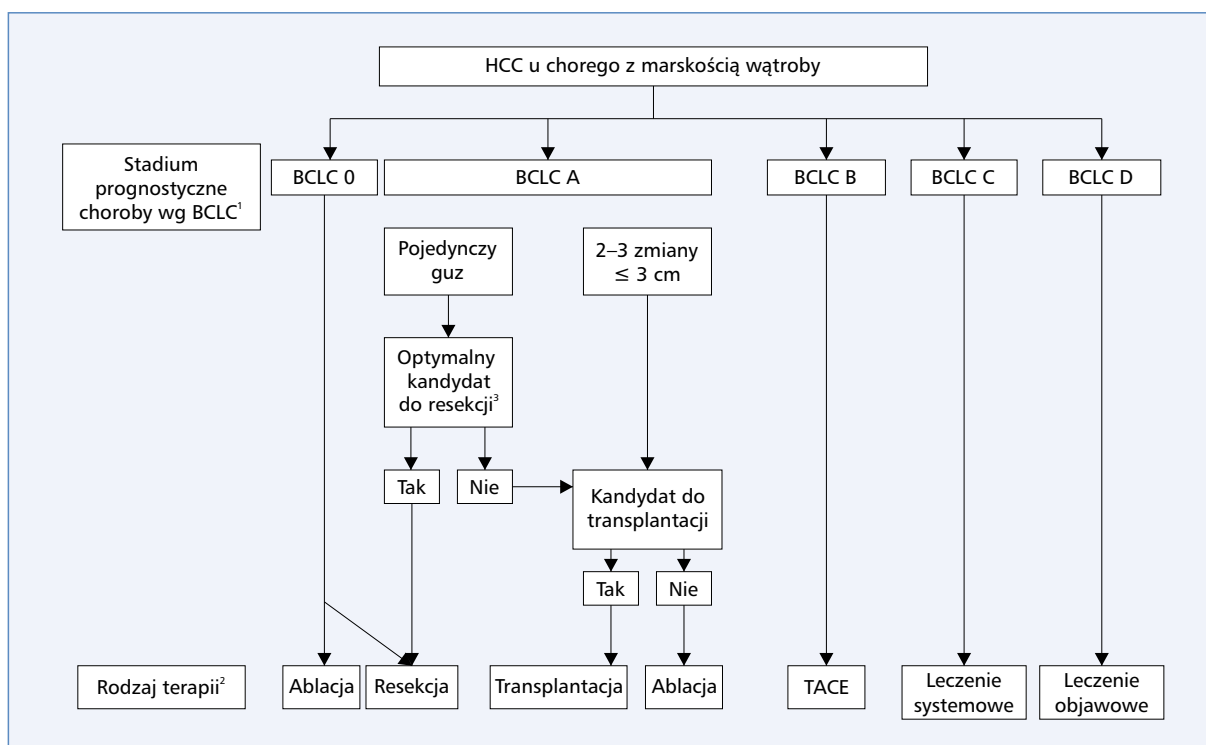
Zalecany w niniejszych wytycznych system kategoryzacji chorych na HCC oraz przydziału określonego postępowania opiera się na klasyfikacji BCLC z uwzględ-

nieniem dostępności określonych metod leczenia (ryc. 2). Chorzy z rozpoznaniem HCC są klasyfikowani do 5 grup zaawansowania choroby (0, A, B, C i D), a rodzaj leczenia jest przydzielany zgodnie z klinicznym stanem. Przewidywanie rokowania jest definiowane przez informacje związane z opisem samego nowotworu (wielkość i liczba zmian, zajęcie naczyń, obecność przerzutów węzłowych oraz odległych), funkcją wątroby (np. cechy nadciśnienia wrotnego, zachowanie funkcji syntetycznej wątroby, stężenie bilirubiny całkowitej) i ogólnym stanem zdrowia/sprawności według skali ECOG.

Bardzo wczesny rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC 0)

Bardzo wczesny HCC (stadium BCLC 0) oznacza obecność pojedynczego guza średnicy < 2 cm bez naciekania naczyń lub zmian satelitarnych u chorych w bardzo dobrym stanie sprawności (ECOG 0) i prawidłowej czynności wątroby (klasa A według Childa i Pugh). Obecnie 5–10% chorych w Europie Zachodniej jest diagnozowanych w stadium BCLC 0 (w Japonii prawie 30% z powodu powszechnego wdrożenia programu nadzoru klinicznego chorych z grup zwiększonego ryzyka zachorowania na HCC) [150]. Wyniki badań patomorfologicznych wyodrębniają dodatkowo 2 podgrupy nowotworów bardzo wczesnych: (1) słabo odgraniczony, dopiero formujący się, rozmiaru do około 10–12 mm, bez cech miejscowej inwazyjności; (2) o wyraźnym charakterze guzkowym i przeciętnym rozmiarze 15–16 mm, który może już wykazywać miejscową inwazyjność. Pierwsze z nich są zazwyczaj bardzo dobrze zróżnicowanymi HCC zawierającymi drobne drogi żółciowe i naczynia wrotne, mają słabo odgraniczoną strukturę od otaczającego miększu wątroby i nie wykazują tendencji do naciekania okolicznych struktur układu zrazika wątrobowego. Drugi typ bardzo wczesnego HCC — wyodrębniony guzkiwy — wykazuje w obrazie mikroskopowym miejscowe zmiany satelitarne (mikroprzerzuty) otaczające guzek w 10% przypadków, a mikroskopijne nacieki drobnych naczyń wrotnych w aż 25% przypadków [151]. Wiemy, iż niektóre guzy mniejsze niż 2 cm mają również skłonność do miejscowego rozsiewu, ale większość zachowuje się jednak jak typowy „rak *in situ*” i są definiowane jako stopień 0. Możliwe jest zatem dokonanie nieformalnego podziału stadium 0 na dwie podgrupy.

Najnowsze wyniki leczenia chorych z drobnymi zmianami wskazują, że 5-letnie przeżycie osób z pojedynczym HCC mniejszym niż 2 cm poddawanych wyłącznie resekcji jest na poziomie 80–90% [152, 153]. Wykorzystanie zabiegu ablacji prądem wytwarzającym falę o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*) jest w stanie zapewnić kompletną martwicę guza z bezpiecznym marginesem w większości przypadków, co prawdopodobnie wskazuje na podobną



Rycina 2. Algorytm BCLC (Barcelona Centre Liver Cancer) postępowania z rozpoznanym HCC u chorych z marskością wątroby, uwzględniający jednocześnie stopień zaawansowania choroby, pierwszą linię leczenia oraz rokowanie. Schemat zakłada również koncepcję migracji chorych między grupami w zależności od zmiany stanu klinicznego chorego oraz dotychczas stosowanej terapii i jej wyników [opracowano na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (EASL)] [3]; ¹Opisy poszczególnych stadiów zaawansowania choroby HCC według BCLC znajdują się w tekście; ²Obowiązuje zasada migracji chorych między grupami BCLC w wyniku zastosowanego dotychczas leczenia i ewentualnej zmiany stanu klinicznego lub bieżącej charakterystyki nowotworu; ³Definiowany jako chory: oceniony w skali Childa i Pugh'a jako stopień A; w skali MELD ≤ 9 ; bez hiperbilirubinemii i istotnego nadciśnienia wrotnego (tzn. HVPG ≤ 10 mm Hg / PLT > 100 tys./mm³) — dokładny opis zagadnienia znajduje się w tekście; HCC (hepatocellular carcinoma) — rak wątrobowokomórkowy; HVPG (hepatic venous pressure gradient) — przezwątrobowy gradient ciśnienia żylnego; MELD (Model for End-stage Liver Disease) — skala punktowa oceniająca stopień ciężkości przewlekłej choroby wątroby; TACE (transarterial chemoembolisation) — przetężnicza chemoembolizacja

wartość resekcji i RFA w stadium 0 [154]. Opublikowany w 2010 roku model Markova dla bardzo wczesnych HCC (BCLC 0), stworzony w celu symulacji badania porównującego losowo resekcję wobec RFA i następnie resekcji uzupełniającej w przypadkach z początkowym niepowodzeniem leczenia miejscowego, wykazał niemal jednakowe przeżycia [155]. W opublikowanym przeglądzie systematycznym piśmiennictwa z metaanalizą (17 badań klinicznych i 3996 chorych poddanych resekcji oraz 4424 chorych leczonych ablacją) oraz dodatkowo z przeprowadzoną analizą opłacalności postępowania terapeutycznego (tzw. *cost-effectiveness*; z uwzględnieniem wspomnianego modelu Markova) stwierdzono, że dla bardzo wczesnego HCC (pojedynczy guzek < 2 cm) u chorych w klasie A w skali Childa i Pugh'a, RFA zapewnia podobną sumaryczną długość życia oraz oczekiwaną QUALY przy niższych kosztach całkowitych [73]. W kilku badaniach kohortowych stwierdzono również,

że 5-letnie przeżycie po RFA u dobrze dobranych chorych z bardzo wczesnym HCC wynosi ponad 70% [79]. Jedyną zaletą resekcji chirurgicznej w omawianej grupie chorych byłaby możliwość patomorfologicznej oceny ryzyka wczesnych nawrotów HCC (stwierdzenie obecności mikroinwazji naczyń, niskiego zróżnicowania komórek lub obecności lokalnych mikroprzerzutów satelitarnych). W przypadku wykrycia wymienionych cech wysokiego ryzyka nawrotu w ocenie mikroskopowej wskazane może być rozważenie kwalifikacji chorego do przeszczepienia wątroby (tzw. wskazanie *ab initio*) [156, 157]. U chorych, którzy nie są kandydatami do transplantacji wątroby, dodatkowa wiedza na temat występowania czynników ryzyka nawrotu w badaniu patomorfologicznym nie zmieni strategii leczenia, a zatem RFA zamiast resekcji może stać się pierwszą opcją [138, 158]. Nie ma dotychczas wyników badań z randomizacją, a porównywanie badań kohortowych

obciążone jest zdaniem większości ekspertów zbyt dużym błędem oceny, faworyzującym — wykonywaną częściej — resekcję chirurgiczną.

Wczesny rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC A)

Do grupy z wczesnym HCC (stadium BCLC A) należą chorzy z pojedynczymi guzami > 2 cm lub maksymalnie 3 zmianami HCC o średnicy < 3 cm i bez istotnych odchyżeń w ogólnym stanie zdrowia (ECOG 0) oraz z zachowaną czynnością wątroby (wyjątek — chorzy kwalifikowani do transplantacji wątroby). Mediana 5-letniego przeżycia chorych z wczesnym HCC wynosi 50–70% po resekcji, przeszczepieniu wątroby lub miejscowej ablacji u wybranych kandydatów. Naturalny przebieg choroby w stopniu BCLC A trudno zdefiniować ze względu na brak wystarczającej liczby danych, ale medianę przeżycia szacuje się na około 36 miesięcy [159]. Poprawa przeżycia chorych z wczesnym HCC dotyczy wszystkich zakwalifikowanych do grupy BCLC A pod warunkiem doboru właściwej metody leczenia uwzględniającej krytyczne parametry opisujące dokładnie zmiany HCC i ogólny stan sprawności. Bardzo istotnymi parametrami pozostają wielkość i liczba stwierdzonych zmian HCC w wątrobie (pojedyncza zmiana lub łącznie do 2–3 guzków o średnicy ≤ 3 cm). Chorzy z grupy BCLC A są podzieleni na 2 główne podgrupy, a każda z tych kategorii ma zalecone inne możliwości terapii, co będzie wpływało na rokowanie chorych.

W przypadku chorych z pojedynczym guzem (nawet powyżej 5 cm) resekcja jest rozważana w pierwszej kolejności pod warunkiem całkowicie wyrównanej czynności wątroby (prawidłowe wartości stężenia bilirubiny całkowitej we krwi; wyniki skal prognostycznych wydolności wątroby na poziomie A według Childa i Pugh'a lub ≤ 9 według MELD) i nieobecności istotnego nadciśnienia wrotnego [wartość gradientu przezwątrobowego ciśnienia żylnego (HVPG, *hepatic venous pressure gradient*) — ≤ 10 mm Hg; praktycznie pośrednio ocenianego również przez liczbę płytek krwi > 100 tys./mm³]. Wymienione czynniki są kluczowe w prognozowaniu przeżycia chorych z pojedynczym guzem poddawanych resekcji [160–162] lub ablacji miejscowej [152, 163–166]. W przedoperacyjnej ocenie zaawansowania HCC wyjątkowo korzystnym narzędziem jest badanie MR z zastosowaniem kontrastu hepatotropowego (np. pochodne gadolinowe) oraz obrazowaniem dyfuzyjnym (DWI, *diffusion-weighted imaging*). Na podstawie takiej analizy, stwierdzenie rzeczywiście pojedynczej zmiany bez ewidentnej makroskopowej inwazyjności naczyń wątroby pozwala z dużym prawdopodobieństwem przeprowadzić skuteczne leczenie resekcyjne, zmieniające istotnie rokowanie chorego z HCC.

Resekcja części wątroby z guzem lub ablacja są również leczeniem z wyboru dla grupy chorych z HCC bez marskości wątroby — wyniki są zdecydowanie korzystniejsze od innych metod (np. leczenie systemowe) [167].

U chorych z pojedynczą zmianą (≤ 5 cm) oraz upośledzoną funkcją wątroby i/lub istotnym nadciśnieniem wrotnym oraz osób z drugiej podgrupy BCLC A (2–3 ogniska HCC o średnicy ≤ 3 cm) najlepszym postępowaniem pozostaje przeszczepienie wątroby. Parametry wielkości i liczby zmian HCC — tzw. kryteria mediolańskie — mają już od dawna udokumentowaną wartość prognostyczną (pojedynczy nowotwór ≤ 5 cm lub do trzech zmian ≤ 3 cm) w przypadku leczenia przeszczepieniem wątroby [3].

Chorzy, u których stwierdzono przeciwwskazania do resekcji oraz transplantacji, mogą być poddani alternatywnie leczeniu ablacyjnemu, które ma wówczas założenie paliatywne.

Pośredni rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC B)

W grupie o pośrednim stopniu HCC (stadium BCLC B) znajdują się chorzy z nieoperacyjnym nowotworem w postaci pojedynczego rozległego guza lub — częściej — z chorobą wieloogniskową bez przerzutów w węzłach chłonnych lub narządach odległych. Chorzy w stadium BCLC B powinni mieć dobrze wyrównaną funkcję wątroby (według skali Childa i Pugh'a A lub ewentualnie B-7) oraz być w pełni sprawni (ECOG 0). Mediana przeżycia nieleczonych osób w pośrednim stadium (BCLC B) wynosi 16 miesięcy (przeżycie 2-letnie — 49%) [121, 168]. Bardzo dobre wyniki TACE w grupie BCLC B w postaci znaczącego wydłużenia przeżycia z dobrą jakością wykazano w badaniach z randomizacją [169, 170] oraz metaanalizie [168]. TACE jest leczeniem pierwszej linii u chorych z HCC w stadium BCLC B, zwłaszcza że kolejne nowsze badania kohortowe wykazały poprawę mediany przeżycia do około 40 miesięcy od rozpoczęcia leczenia u właściwie dobranych kandydatów z superselektywnym wyborem naczyń do podania leków [171–173].

Obecna definicja pośredniego stopnia zaawansowania HCC obejmuje szeroki zakres chorych w zależności od czynności wątroby i stanu nowotworu, co było powodem prób tworzenia dodatkowych podgrup kategorii BCLC B w zależności od obciążenia nowotworem i funkcji wątroby [174, 175]. Niektóre propozycje klasyfikują duży (> 5 cm) pojedynczy HCC z ekspansywnym wzrostem do stadium pośredniego przy jednoczesnym wykluczeniu po odpowiedniej ocenie obrazowej (MR) naciekania naczyń krwionośnych lub rozsiewu guza. W przypadku możliwości przeprowadzenia resekcji

możliwe są korzyści rokownicze, a chorych należałoby zaliczać wówczas teoretycznie do stadium BCLC A [72, 176, 177]. Nieliczną podgrupą są chorzy z dużym wielogniskowym HCC obejmującym oba płaty wątroby, bez udowodnionego naciekania naczyń lub rozsiewu pozawątrobowego, ale u których objawy związane z nowotworem (np. żółtaczka z powodu masy guza, przy względnie prawidłowej funkcji syntetycznej wątroby) uniemożliwiają bardziej agresywne podejście terapeutyczne — opisani chorzy odpowiadają bardziej rozwiniętemu stadium nowotworu BCLC C lub D zamiast „gorzej” rokującej podklasy BCLC B. Wreszcie, chorzy z funkcją wątroby według skali Childa i Pugh’a A/B mogą prezentować odporne na leczenie wodobrzusze, przewlekłą hiponatremię lub przeżyć epizody samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej lub nawracającej encefalopatii wątrobowej, które są czynnikami złego rokowania w przypadku braku możliwości wykonania przeszczepienia [72, 116, 178], jednocześnie będąc nieznacznie poza kryteriami mediolańskimi do transplantacji wątroby. W wymienionych przypadkach należy zawsze rozważyć jednak przeszczepienie wątroby pod warunkiem wstępnego leczenia pomostowego w celu redukcji wymiarów HCC (tzw. *down-staging*), przykładowo za pomocą serii zabiegów TACE. Jeżeli HCC przekracza znacznie przyjęte kryteria umieszczenia na liście biorców przeszczepu wątroby i brak jest możliwości wykonania skutecznego *down-staging*’u lub zabiegów paliatywnych TACE, należy zaliczać chorych do stadium BCLC D.

Z powodów omówionych powyżej czasami trudno jest ustalić jednoznaczne Rekomendacje i chorzy w stadium BCLC B powinni być zdecydowanie omawiani w eksperckich zespołach interdyscyplinarnych w ośrodkach dedykowanych HCC [3, 72, 176].

Zaawansowany rak wątrobowokomórkowy (stadium BCLC C)

Stadium BCLC C obejmuje chorych z zaawansowanym HCC, u których stwierdza się jawne klinicznie typowe cechy choroby nowotworowej (np. spontaniczny ból lub ubytek masy ciała), stan sprawności ECOG 1–2, inwazję makroskopową naczyń (układ żyły wrotnej, żyły wątrobowe, żyła główna dolna) lub uogólnienie procesu nowotworowego pozawątrobowo (zajęcie węzłów chłonnych lub przerzuty odległe). Chorzy w stadium BCLC C mają znacznie gorsze rokowanie z medianą czasu przeżycia na poziomie 6–8 miesięcy (przeżycie roczne — 25%) [121, 168]. Rokowanie różni się w zależności od stanu czynności wątroby oraz wielu innych czynników.

Leczenie chorych na HCC w stadium BCLC C jest omówione w części „Leczenie systemowe”.

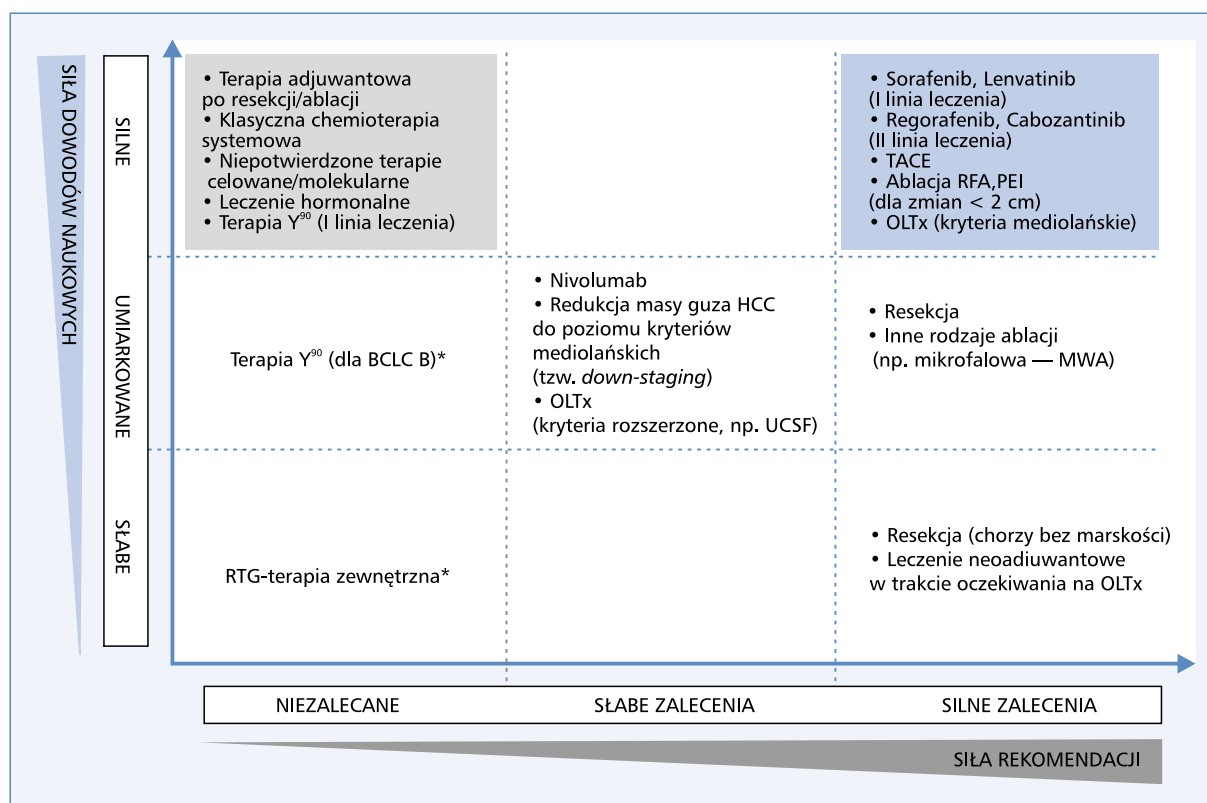
Rak wątrobowokomórkowy w fazie schyłkowej (stadium BCLC D)

Grupę chorych na HCC w schyłkowym stadium (BCLC D) stanowią osoby w bardzo złym stanie sprawności (ECOG 3–4), który odzwierciedla ciężką niesprawność związaną z bardzo zaawansowanym nowotworem. Do grupy BCLC D zalicza się również chorych z HCC i towarzyszącą przewlekłą niewydolnością wątroby marskiej (stopień C w skali Childa i Pugh’a), którzy nie mogą być kwalifikowani do transplantacji wątroby z uwagi na zaawansowanie HCC lub mają inne przeciwwskazania transplantacyjne ogólnoustrojowe (np. zaawansowane choroby współistniejące zwiększające znacznie ryzyko zgonu chorego w okresie okołoprzeszczepieniowym). Mediana przeżycia wynosi 3–4 miesiące (przeżycie roczne — 11%) [121]. Właściwym postępowaniem jest zapewnienie chorych najlepszej opieki wspomagającej (leczenie przeciwbólowe i żywieniowe oraz wsparcie psychologiczne z uwzględnieniem najbliższych chorego) [3, 176].

Koncepcja migracji chorych między grupami BCLC na różnym etapie leczenia oraz ocena odpowiedzi na zastosowaną terapię

Niektórzy chorzy w każdej z grup BCLC nie spełniają wszystkich kryteriów przydziału, a część chorych zmienia kwalifikację grupy w wyniku zastosowanego leczenia (np. chorzy z grupy BCLC B po bardzo skutecznym *down-staging*’u zmian w związku z leczeniem TACE mogą spełnić kryteria transplantacji wątroby i zmienić grupę na BCLC A) [179, 180]. Często również można jednak po pewnym czasie spotkać się z utratą odpowiedzi na dotychczasowe leczenie. Należy wówczas zaproponować kolejną — najbardziej odpowiednią — opcję na tym samym lub kolejnym etapie. Na przykład chorym z niepowodzeniem ablacji miejscowej w stopniu BCLC A należy zaproponować w razie braku przeciwwskazań przeszczepienie wątroby lub TACE (leczenie pierwszej linii dla grupy BCLC B) w przypadku braku wskazań do transplantacji. Podobnie osobom w stadium BCLC B z przeciwwskazaniami do TACE lub z niemożliwą do opanowania progresją po zabiegach chemoembolizacji, należy zaproponować leczenie systemowe [181, 182].

Zasadą jest indywidualizowanie postępowania na podstawie uzgodnień w ramach zespołów wielospecjalistycznych odpowiednio do sytuacji klinicznej [3, 72, 182]. Zgodnie z zaleceniami EASL, każda decyzja terapeutyczna musi być poprzedzona oceną wyników dotychczas stosowanego leczenia. Podstawę oceny wyników leczenia chirurgicznego, lokoregionalnego (ablacje, TACE) lub systemowego stanowi wykonywanie wielofazowych badań TK lub MR z kontrastem [3, 176]. Weryfikacja odpowiedzi na leczenie w HCC powinna



Rycina 3. Wykres przedstawiający zbiorczo skuteczność dostępnych metod leczenia chorych na HCC w praktyce klinicznej z uwzględnieniem siły dowodów naukowych pochodzącej z wyników opublikowanych badań oraz rekomendacji ekspertów [opracowano na podstawie zaleceń Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrową (EASL)] [3]; BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) — algorytm kwalifikacji do leczenia raka wątrobowokomórkowego opracowany w Barcelonie; HCC (*hepatocellular carcinoma*) — rak wątrobowokomórkowy; MWA (*microwave ablation*) — ablacja przy użyciu mikrofal; OLTx (*orthotopic liver transplantation*) — ortotopowe przeszczepienie wątroby; PEI (*percutaneous ethanol injection*) — ablacja przez percutaneous podanie stężonego alkoholu etylowego; RFA (*radiofrequency ablation*) — ablacja przy użyciu fali elektrycznej o częstotliwości radiowej; TACE (*transarterial chemoembolization*) — przetętnicza chemoembolizacja; Y⁹⁰ — izotop itru⁹⁰; UCSF (*University of California, San Francisco*) — amerykańskie rozszerzone kryteria kwalifikacji chorych na HCC do transplantacji wątroby

opierać się na kryteriach RECIST w przypadku leczenia lokoregionalnego, a dla terapii systemowych zalecane są kryteria mRECIST lub RECIST 1.1) [3, 176]. Wykorzystanie zmian stężeń biomarkerów surowiczych do oceny odpowiedzi (np. AFP) jest w trakcie badań i może być stosowane pomocniczo lub w projektach naukowych, natomiast nie może być rutynowo zalecane.

Rekomendacje

- Systemy oceny stopnia zaawansowania do podejmowania decyzji klinicznych w raku wątrobowokomórkowym powinny uwzględniać jednocześnie charakterystykę nowotworu, czynność wątroby i stan ogólny chorego (II, A).
- System oceny BCLC (ryc. 2) był wielokrotnie walidowany i jest stale udoskonalany na podstawie dowodów naukowych — jest zalecany do określania rokowania oraz wybierania najlepszej metody leczenia zgodnie z zaawansowaniem nowotworu (II,

A). Podsumowano poziomy dowodów naukowych dla poszczególnych typów leczenia według ich siły i wielkości korzyści klinicznej (ryc. 3).

- Obowiązuje koncepcja migracji między poszczególnymi etapami zaawansowania choroby, co może skutkować zmianami w doborze optymalnego postępowania (III, B).
- Chorzy powinni być omawiani w wielospecjalistycznych zespołach, aby uwzględniać wszystkie zmiany stanu klinicznego i dostosowywać dynamicznie w sposób zindywidualizowany opcje leczenia (III, A).
- Ocena odpowiedzi na leczenie w raku wątrobowokomórkowym powinna opierać się na kryteriach RECIST w przypadku terapii lokoregionalnych (II, A). W przypadku terapii systemowych zalecane są systemy mRECIST lub RECIST 1.1 (II, B). Wykorzystanie zmian stężeń biomarkerów w surowicy do oceny odpowiedzi na leczenie jest w trakcie badań i nie może być rutynowo zalecane.

— Do oceny odpowiedzi po resekcji, terapii lokoregionalnej lub systemowej zaleca się wielofazowe badanie tomografii komputerowej lub magnetycznego rezonansu z kontrastem (II, B).

Leczenie chirurgiczne

Krzysztof Zieniewicz, Tadeusz Wróblewski, Michał Grąt

Resekcja wątroby uważana jest historycznie za sposób leczenia z wyboru, a wiele doniesień w piśmiennictwie wskazuje na poprawiającą się skuteczność i relatywne bezpieczeństwo metody. Transplantacja wątroby również stała się metodą leczenia z wyboru dla wybranej grupy chorych z pierwotnym HCC, u których pozwala na osiągnięcie lepszych wyników odległych w porównaniu z resekcjami wątroby [3, 183, 184]. Postęp mógł być osiągnięty dzięki dokładniejszej diagnostyce radiologicznej (USG, TK i MR — badania komplementarne) i lepszej kwalifikacji chorych do poszczególnych metod leczenia [185]. Dodatkowo bardziej korzystne wyniki zależą od lepszej opieki anesteziologicznej (w tym – intensywnej terapii), doskonalszej techniki chirurgicznej ze szczególnym zwróceniem uwagi na ograniczenie śródoperacyjnej utraty krwi, stosowania technik laparoskopowych i robotowych oraz wykorzystania śródoperacyjnej USG w celu precyzyjnej oceny zaawansowania nowotworu i zakresu resekcji.

W wielu ośrodkach chirurgicznych śmiertelność szpitalna i odsetek powikłań po leczeniu są wciąż zbyt wysokie. Próba stawienia czoła temu problemowi wraz z dynamicznym rozwojem radiologii interwencyjnej pozwoliły na wypracowanie alternatywnych metod leczenia, których większość ma na celu selektywną destrukcję komórek nowotworu. Najczęściej obecnie stosowanymi metodami są alkoholizacja guza, RFA, destrukcja laserem, mikrofalami (MWA, *microwave ablation*), krioablacja lub chemoembolizacja i radioembolizacja tętnicza [186, 187]. Wymienione metody można stosować śródoperacyjnie, przeszukornie pod kontrolą USG i/lub rentgenografii (RTG) oraz laparoskopowo. Ciągłe istnieją kontrowersje na temat rzeczywistej skuteczności wymienionych metod mierzonej okresem całkowitego przeżycia oraz — w niektórych sytuacjach — wpływu na ryzyka uogólnienia nowotworu. Metody wymienione mają założenie paliatywne. W aspekcie odległych przeżyć nie mogą być porównywane z resekcjami mięszu lub przeszczepianiem wątroby. Z drugiej strony znajdują zastosowanie u większości chorych na HCC i mają za zadanie zahamowanie szybkości postępu choroby i zapewnienie lepszej jakości życia [188, 189]. Niewątpliwie różne metody leczenia lokoregionalnego chorych na HCC wymagają nadal prospektywnych badań z randomizacją w celu określenia przydatności w określonych sytuacjach klinicznych. Mogą być one również

przydatne w ramach postępowania uzupełniającego przed lub po resekcji mięszu wątroby oraz w okresie oczekiwania na transplantację i w przypadkach nawrotu po przeszczepieniu wątroby.

Resekcja wątroby

W przypadku HCC na podłożu marskości istotnym problemem jest konieczność znalezienia kompromisu między podstawową zasadą chirurgii onkologicznej resekcji wszystkich zmian ogniskowych a zachowaniem masy mięszu uszkodzonej przez proces przewlekłego zapalenia lub marskości, która może zapewnić utrzymanie metabolicznej i syntetycznej czynności. W znacznej większości przypadków HCC rozwijający się na podłożu guzków regeneracyjnych jest wielogniskowy [184, 188, 189].

Ocena tak zwanej rezerwy czynnościowej wątroby jest klinicznie trudna. Kryteria stosowane w praktyce obejmują [3, 187]:

1. test z zielenią indocyjaninową;
2. klasyfikację Childa i Pugh'a;
3. klasyfikację MELD;
4. stosunek stężenia albumin do stężenia bilirubiny w surowicy;
5. obecność nadciśnienia wrotnego (gradient wrotno-żylny);
6. ocenę proporcji między objętością pozostawionego mięszu i całkowitą objętością wątroby lub obliczoną standardową objętością wątroby.

Kandydatami do resekcji są chorzy z grupy A w skali Childa i Pugh'a oraz wyjątkowo z grupy B, gdy planowana resekcja obejmuje nie więcej niż 2 segmenty wątroby. Chorzy z grupy Childa-Pugh'a C nie powinni mieć wykonywanej resekcji wątroby z powodu bardzo wysokiego ryzyka pooperacyjnej niewydolności [187].

Resekcja wątroby HCC jest zalecana w ramach pierwotnego leczenia chorych na jednoogniskowe HCC z zachowaną funkcją wątroby [3]. Do czynników, które umożliwiają kwalifikowanie do resekcji, należą:

1. pojedynczy guz o średnicy około 2–3 cm;
2. zachowana funkcja wątroby (grupa A według Childa i Pugh'a);
3. histologiczne wskaźniki dobrego rokowania ustalone na podstawie biopsji (wykonywanie biopsji musi mieć swoje uzasadnienie);
4. choroba wątroby o niskim ryzyku rozwoju nowotworu (włóknienie, nieobecność cech replikacji wirusa).

Leczenie resekcyjne z przewidywanym okresem 5-letniego przeżycia około 50–60% jest możliwe w szerokim zakresie u 5–40% chorych z HCC. Śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 2–3%, a przetoczenia krwi dotyczyć więcej niż około 10% osób operowanych [3, 186, 187].

Laparoskopowa i ostatnio rozwijająca się robotowa resekcja wątroby może być z korzyścią stosowana

w wybranej grupie chorych. Mała inwazyjność zabiegu powoduje zmniejszenie odsetka powikłań ogólnych u chorych z marskością wątroby, a ewentualna w przyszłości transplantacja wątroby jest technicznie dużo łatwiejsza [186].

Znacznie rzadziej rozpoznawany jest FLC, który wstępuje zazwyczaj u młodych (20–35 lat) chorych, jest wykrywany przypadkowo i zwykle ma duże rozmiary (średnica — nawet do kilkunastu cm). Postępowaniem z wyboru jest onkologicznie radykalna (R0) resekcja wątroby — hemihepatektomia prawo- lub lewostronna (niekiedy poszerzona) z pozostawieniem odpowiedniej masy zdrowego miększu wątroby [185, 188, 189].

U chorych poddanych resekcji wątroby zaleca się aktywne obserwowanie w celu wczesnego wykrycia ewentualnego nawrotu HCC. Wykonywanie co 3–6 miesięcy badania obrazowego (wielofazowe TK lub MR) [3, 186] oraz badanie stężenia AFP i biochemicznych parametrów wydolności wątroby jest rekomendowane przez większość ekspertów i towarzystw naukowych.

Rekomendacje

- Resekcja pierwotnego raka wątrobowokomórkowego jest leczeniem z wyboru u chorych z pojedynczym guzem, dobrą funkcją wątroby — według skali Childa i Pugh'a A, brakiem nadciśnienia wrotnego, prawidłowym stężeniem bilirubiny, liczbą płytek $> 100\ 000/\text{mm}^3$ lub gradientem ciśnienia wątrobowożylnego około 10 mm Hg, bez nacieku na istotne struktury naczyniowe wątroby (II, A).
- Zalecane są resekcje anatomiczne — segmentektomie, bisegmentektomie — z uwzględnieniem obszaru unaczynienia tętniczego i wrotnego (III, C).
- Śmiertelność okołooperacyjna chorych z marskością wątroby nie powinna przekraczać 2–3% (II, A).
- Wprowadzenie dodatkowych rekomendacji dotyczących resekcji wielogniskowych raków wątrobowokomórkowych lub pojedynczych guzów u chorych z nadciśnieniem wrotnym i/lub w grupie Childa i Pugh'a B, ale poza zasięgiem leczenia transplantacyjnego, powinno być oparte na porównaniu wyników prospektywnych badań z grupą chorych leczonych metodami loko-regionalnymi (III, B).
- Nawrót raka wątrobowokomórkowego (wewnątrzwątrobowy — 15–40% i pozawątrobowy — 50–60%) dotyczy około 70% chorych po resekcji guza. Strategia postępowania powinna zależeć wówczas od ponownej oceny w klasyfikacji zaawansowania (III, A).
- Nie rekomenduje się aktualnie stosowania przed- i pooperacyjnego leczenia uzupełniającego u chorych poddawanych resekcji (I, A).
- W doświadczonych ośrodkach resekcje wątroby z powodu raka wątrobowokomórkowego powinny być przeprowadzane techniką laparoskopową (III, A).

Przeszczepianie wątroby

Przeszczepianie wątroby stanowi wartościową metodę leczenia chorych z rozpoznaniem HCC w marskiej wątrobie, ponieważ jednocześnie usuwa się nowotwór oraz marską wątrobę. Kryterium onkologicznej dośzczętności jest zazwyczaj spełnione i nie ma możliwości progresji niewydolności marskiej wątroby. Odsetek nawrotów HCC w przeszczepionej wątrobie i pozawątrobowych jest bardzo mały ($< 15\%$ w ciągu 5 lat) pod warunkiem zachowania określonych kryteriów kwalifikacji do transplantacji.

Współcześnie w kwalifikacji do przeszczepienia wątroby większość ośrodków transplantacyjnych powszechnie akceptuje kryteria mediolańskie, opublikowane w 1996 roku przez Vincenzo Mazzaferro – kryteria obejmują obecność pojedynczego guza o średnicy < 5 cm lub nie więcej niż 3 guzki o średnicy < 3 cm [190, 191]. Według części autorów kryteria mediolańskie są zbyt restrykcyjne i na podstawie własnych wyników proponują inne systemy kwalifikacji – przykładem są rozszerzone kryteria amerykańskie UCSF (*University of California, San Francisco*), które polegają na obecności maksymalnie 3 guzów i średnicę największego poniżej 4,5 cm lub w przypadku pojedynczego guza o średnicy poniżej 6,5 cm, lub w przypadku sumy średnic wszystkich guzów poniżej 8 cm (5-letnie przeżycie — 72%), czy kryteria *Up-to-7* [192, 193]. Podczas kwalifikowania do transplantacji istotną rolę odgrywają również biologiczne cechy guza (stężenie markerów nowotworowych, stopień zróżnicowania, tempo progresji, mikro- lub makroinwazja naczyń) [191].

Przeszczepienie wątroby jest jedynym leczeniem umożliwiającym wycięcie wszystkich wewnątrzwątrobowych ognisk HCC oraz usunięcie podłoża (wątroba z przebudową marską) do powstawania kolejnych ognisk raka *de novo*.

Przeszczepianie ma jednak swoje ograniczenia (zwłaszcza powszechny na świecie niedobór narządów do transplantacji). Konieczność stosowania leczenia immunosupresyjnego w okresie po przeszczepieniu wątroby powoduje osłabienie naturalnych mechanizmów kontroli nad progresją choroby nowotworowej i promuje rozwój odległych przerzutów. Szczególnie niebezpieczeństwem szybkiego nawrotu po leczeniu radykalnym oraz progresji choroby nowotworowej jest związane z kwalifikacją do transplantacji wątroby chorych z już istniejącymi mikroskopowymi przerzutami, niemożliwymi do wykrycia w badaniach obrazowych (ryzyko wzrasta wprost proporcjonalnie do makroskopowego zaawansowania HCC wyrażonego w liczbie i wielkości ognisk nowotworowych).

Kryteria mediolańskie przez ostatnie dwie dekady stanowiły — a w niektórych ośrodkach nadal stanowią

— podstawę w procesie kwalifikacji chorych na HCC do przeszczepienia wątroby [191]. Liczne badania pozwoliły jednak na sformułowanie propozycji rozszerzenia kryteriów mediolańskich opartej na zmiennych morfologicznych przy zachowaniu akceptowalnego ryzyka nawrotu choroby nowotworowej oraz korzystnego wpływu na wskaźniki przeżycia. Do najczęściej wymienianych w grupie kryteriów rozszerzonych należą wspomniane już wcześniej propozycje UCSF oraz *Up-to-7*. Pierwsza z nich zakłada możliwość wykonania przeszczepienia wątroby u chorych z pojedynczą zmianą ogniskową do 6,5 cm średnicy lub 2–3 guzami o średnicy nieprzekraczającej 4,5 cm przy sumie średnic wszystkich guzów nieprzekraczającej 8 cm [192]. Zgodnie z drugą z wymienionych propozycji transplantacja wątroby jest natomiast dopuszczalna w przypadku sumy liczby zmian ogniskowych i średnicy największego guza w centymetrach nieprzekraczającej wartości 7 [193].

Jakkolwiek w większości z przeprowadzonych badań nie wykazano znaczącego pogorszenia wyników u chorych przekraczających kryteria mediolańskie, lecz spełniających jedną z propozycji kryteriów rozszerzonych, to jest to najprawdopodobniej związane z niewystarczającą liczbą chorych ujętych w poszczególnych analizach. Należy w związku z tym uważać, że rozszerzenie kryteriów kwalifikacyjnych jedynie na podstawie zmiennych natury morfologicznej negatywnie wpływa na wyniki przeszczepienia wątroby z powodu HCC przez zwiększenie ryzyka nawrotu choroby nowotworowej.

Obecnie tworzone i wprowadzane w poszczególnych ośrodkach transplantacyjnych kryteria kwalifikacyjne rozszerzają populację chorych, u których można wykonać transplantację wątroby przy zachowaniu akceptowalnych wyników przez połączenie zmiennych morfologicznych ze zmiennymi określającymi biologię nowotworu. Spośród zmiennych natury biologicznej zdecydowanie najczęściej badanym czynnikiem jest przedoperacyjne stężenie AFP, jednak należy tu również wymienić odpowiedź na leczenie neoadjuwantowe, stopień histologicznego zróżnicowania guza, wychwyty glukozy w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) lub stosunek liczby neutrofilów do limfocytów w krwi obwodowej [148, 179, 194–200].

Liberalizacja ograniczeń dotyczących liczby i wielkości guzów przy wprowadzeniu dodatkowego kryterium biologicznego, wykluczającego *a priori* chorych o dużym ryzyku nawrotu raka po transplantacji, pozwoliła na zwiększenie liczby osób kwalifikujących się do leczenia przeszczepieniem wątroby przy zachowaniu ryzyka nawrotu odpowiadającego lub niższego niż w przypadku stosowania kryteriów mediolańskich [194, 199]. Jedną z propozycji rozszerzonych kryteriów opartych na połączeniu czynników morfologicznych i kryterium biologicznego są tak zwane kryteria warszawskie,

wprowadzone przez Zespół Kliniki Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Wątroby Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Zgodnie z nimi transplantacja jest możliwa u chorych spełniających kryteria mediolańskie lub je przekraczających, ale spełniających kryteria UCSF lub *Up-to-7* przy stężeniu AFP poniżej 100 ng/ml [194]. Wybrane propozycje kryteriów kwalifikacji chorych na HCC do leczenia przeszczepieniem wątroby przedstawiono w tabeli 8.

Chorzy w oczekiwaniu na transplantację wątroby powinni być poddawani okresowej kontroli przez wykonanie USG lub TK oraz oznaczanie stężenia AFP. Niektórzy autorzy postulowali istotne znaczenie prognostyczne zmian stężenia AFP przed transplantacją w zakresie prognozowania nawrotu nowotworu, ale wyniki dotychczasowych prac wskazują, że wystarczająca jest ocena wartości stężeń najbliższych operacji [146, 201].

W wielu ośrodkach w okresie oczekiwania na przeszczepienie wątroby chorzy poddawani są leczeniu neoadjuwantowemu. Można wyróżnić 2 odmienne strategie postępowania, które determinują cele leczenia. Pierwszą z nich jest ograniczenie ryzyka progresji choroby nowotworowej poza kryteria kwalifikacyjne stosowane w danym ośrodku (*bridging therapy*). Drugą natomiast stosuje się u chorych początkowo niespełniających kryteriów kwalifikacji w celu zmniejszenia liczby i wielkości guzów oraz doprowadzenia do obniżenia stężenia AFP, co przy skuteczności zastosowanego leczenia pozwala na kwalifikację do przeszczepienia (*down-staging therapy*).

Spośród dostępnych metod leczenia neoadjuwantowego należy wymienić TACE, radioembolizację oraz ablację guzów najczęściej wykonywaną z dostępu przezskórnego pod kontrolą TK. Niestety, dowody naukowe na stosowanie leczenia neoadjuwantowego przed transplantacją z powodu HCC nie są jednoznaczne i mają niską jakość. W grupie chorych spełniających kryteria mediolańskie brakuje dowodów na skuteczność leczenia neoadjuwantowego w kontekście ograniczenia ryzyka progresji nowotworu poza kryteria oraz zmniejszenia ryzyka nawrotu raka po przeszczepieniu [202]. W przypadku chorych przekraczających kryteria mediolańskie stosowanie leczenia neoadjuwantowego może doprowadzić do regresji choroby nowotworowej i umożliwić przeszczepienie wątroby. Dane dostępne w piśmiennictwie wskazują, że wyniki uzyskiwane w tej populacji chorych są podobne do wyników transplantacji u chorych wyjściowo spełniających kryteria mediolańskie.

Najczęściej stosowana technika wykonania transplantacji obejmująca zachowanie zawątrobowego odcinka żyły głównej dolnej biorcy z zespoleniem żył dawcy i biorcy metodą *piggyback* jest bezpieczna i nie zwiększa ryzyka nawrotu raka.

Historycznie preferowaną metodą operacyjną u chorych na HCC była technika klasyczna, obejmująca wycięcie zawątrobowego odcinka żyły głównej dolnej

Tabela 8. Wybrane kryteria kwalifikacji chorych na raka wątrobowokomórkowego do transplantacji wątroby [209]

| Kryteria | Ograniczenia morfologiczne | Ograniczenia biologiczne | Piśmiennictwo |
|---|---|---|---------------|
| Kryteria morfologiczne | | | |
| Mediolańskie | Pojedynczy guz < 5 cm lub 2–3 guzy < 3 cm | – | [190] |
| UCSF | Pojedynczy guz < 6,5 cm lub 2–3 guzy < 4,5 cm + suma średnic wszystkich guzów < 8 cm | – | [192] |
| Up-to-7 | Suma liczby guzów i wielkości największego guza w centymetrach < 7 | – | [193] |
| Tokyo | ≤ 5 guzów do 5 centymetrów | – | [200] |
| Kryteria morfologiczno-biologiczne | | | |
| TTV/AFP | Objętość wszystkich guzów ≤ 115 cm ³ | AFP ≤ 400 ng/ml | [196] |
| Warszawskie | Kryteria mediolańskie lub kryteria UCSF lub kryteria <i>Up-to-7</i> | – ≤ 100 ng/ml ≤ 100 ng/ml | [194] |
| Toronto | Kryteria mediolańskie lub brak ograniczeń | – utrata masy ciała < 10 kg (3 miesiące) + ECOG = 0 + stopień zróżnicowania G1/G2 w biopsji największego guza | [195] |
| TRAIN | – | Wynik równania ≤ 1 : 0,988 przy progresji podczas leczenia neoadjuwantowego (mRECIST) + 0,838 przy wzroście stężenia AFP ≥ 15 ng/ml/miesiąc + 0,452 przy stosunku liczby neutrofilów do limfocytów ≥ 5 – 0,03 × czas oczekiwania w miesiącach | [197] |
| AFP model | 1–3 guzy < 3 cm 1–3 guzy < 6 cm > 3 guzów < 3 cm | AFP < 1000 ng/ml AFP < 100 ng/ml AFP < 100 ng/ml | [148] |
| Metroticket 2.0 | Suma liczby i wielkości największego guza w cm: ≤ 7 ≤ 5 ≤ 4 | ≤ 200 ng/ml ≤ 400 ng/ml ≤ 1000 ng/ml | [179] |

AFP — alfa-fetoproteina; ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group; mRECIST — modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TRAIN — Time-Radiological-response-Alpha-fetoprotein-Inflammation; TTV — total tumor volume; UCSF — University of California, San Francisco

biocy oraz najczęściej czasowe żyłno-żyłne krążenie pozaustrojowe. Do argumentów teoretycznie wspierających zastosowanie techniki klasycznej należała mniejsza manipulacja z wątrobą biorcy podczas transplantacji oraz większa radykalność onkologiczna operacji, dotycząca zmian położonych w pobliżu żyły głównej dolnej. Dostępne w piśmiennictwie wyniki badań obserwacyjnych wykazały jednak, że zastosowanie techniki *piggyback* nie zwiększa, a nawet może ograniczać ryzyko nawrotu choroby nowotworowej po przeszczepieniu w porównaniu z techniką klasyczną [203, 204]. Należy jednak zaznaczyć, iż zastosowanie klasycznej techniki przeszczepienia powinno być rozważone w przypadku chorych z guzami w bezpośrednim sąsiedztwie żyły głównej dolnej lub spływu żył wątrobowych.

Schemat leczenia immunosupresyjnego po transplantacji wątroby z powodu HCC powinien obejmować wczesną redukcję dawek z następczym odstawieniem glikokortykosteroidów oraz wczesną zamianę leków z grupy inhibitorów kalcyneuryny na jeden z dostępnych inhibitorów kinazy mTOR (syrolimus, ewerolimus). Wyniki jedyne dostępnego w piśmiennictwie badania z randomizacją wskazują na istotne ograniczenie ryzyka nawrotu nowotworu po przeszczepieniu związane z zastosowaniem inhibitora mTOR, szczególnie w grupach chorych spełniających kryteria mediolańskie, osób poniżej 60. roku życia, chorych niepoddanych leczeniu neoadiuwantowemu oraz przyjmujących syrolimus w ramach postępowania immunosupresyjnego [205].

Obserwacja chorych po transplantacji powinna obejmować badania TK jamy brzusznej i klatki piersiowej z oznaczeniem stężenia AFP w 6-miesięcznych odstępach przez pierwsze 3 lata po transplantacji [206]. Chorzy, u których dojdzie do nawrotu nowotworu po transplantacji, powinni zostać poddani dostępnym metodom leczenia (resekcja, chemoembolizacja, radioembolizacja, ablacja) i leczenie systemowe [207, 208]

Rokowanie chorych z rozpoznaniem HCC zależy od stanu zaawansowania nowotworu w momencie rozpoznania oraz od stopnia wydolności wątroby, zależnej zarówno od samego guza, jak i od marskości wątroby. Możliwość zastosowania radykalnych metod lub paliatywnych sposobów leczenia uzależniona jest od precyzyjnej oceny liczby, wielkości i lokalizacji guza, obecności zmian satelitarnych w sąsiednich lub odległych segmentach wątroby, zmian pozawątrobowych (narządy jamy brzusznej, płuca, kości).

Opierając się na danych z piśmiennictwa z najlepszych ośrodków zajmujących się problematyką leczenia chorych na HCC, przybliżone prawdopodobieństwo 5-letniego przeżycia w zależności od stanu zaawansowania wynosi: 62% po resekcji wątroby (87% dla wczesnych stadiów zaawansowania HCC, 59% dla bardziej zaawansowanych, 35% dla najgorszych, ale resekcyjnych chorych), 74% dla chorych po trans-

plantacji wątroby, 50% dla pacjentów po przezskórnej alkoholizacji, 28% dla chorych nieleczonych (50%, 8% i 0% — odpowiednio od stanu zaawansowania w momencie rozpoznania).

Rekomendacje

- Transplantacja wątroby jest uważana za najlepszą metodę leczenia chorych spełniających kryteria mediolańskie (pojedynczy guz o średnicy do 5 cm lub nie więcej niż 3 ogniska guza o średnicy do 3 cm), których nie można poddać resekcji guza. Śmiertelność okołoperacyjna nie powinna przekraczać 3%, a roczna — 10% (II, A).
- Ewentualne rozszerzenie czy liberalizacja kryteriów kwalifikacji do transplantacji wątroby powinno zależeć od decyzji ośrodka, na podstawie doświadczenia, warunków alokacji narządów oraz wyników badań prospektywnych (II, A).
- Metody leczenia lokoregionalnego (ablacyjne) powinny być stosowane, jeśli przewidywany czas oczekiwania na przeszczepienie przekracza 6 miesięcy (bridge to transplantation) (III, A).
- Terapie lokoregionalne zmierzające do regresji zmian ogniskowych w razie niespełniania kryteriów mediolańskich (downstaging) powinny być stosowane na podstawie wyników prospektywnych wyników badania według kryteriów mRECIST (III, A).
- Transplantacja fragmentu wątroby od żywego dawcy może stanowić alternatywę u chorych z przewidywanym dłuższym niż 6 miesięcy okresem oczekiwania; możliwa jest w takich przypadkach liberalizacja kryteriów mediolańskich, zależnie od doświadczenia ośrodka (III, B).

Metody miejscowego leczenia

Grzegorz Rosiak, Krzysztof Korzeniowski

Metody miejscowego leczenia (lokoregionalne) odgrywają szczególną rolę w wytycznych dotyczących HCC i mogą być stosowane z założeniem radykalnym lub paliatywnym.

Konsylia wielodyscyplinarne

Decyzje dotyczące leczenia HCC powinny zapadać na posiedzeniach zespołów wielodyscyplinarnych [107, 210, 211]. Chorzy, u których stosuje się leczenie nie w pełni zgodne z obowiązującymi kryteriami kwalifikacji, mają istotnie krótsze przeżycie [212].

Ablacja

Ablacja jest — obok resekcji i transplantacji — potencjalnie radykalną metodą leczenia chorych na HCC. Zastosowanie ablacji powinno być rozważane u każdego

chorego z HCC rozpoznany w stadium wczesnym lub bardzo wczesnym.

Ablacja jest metodą pierwszego wyboru w leczeniu chorych na HCC z pojedynczą zmianą o średnicy ≤ 2 cm, którzy nie są kwalifikowani do transplantacji [213] — 5-letnie ogólne przeżycie wynosi wówczas 73–79% [214, 215]. Ablację można rozważać również u chorych z pojedynczym guzkiem HCC o średnicy do 4–5 cm, którzy nie mogą być poddani resekcji lub transplantacji [213].

W przypadku 2–3 guzków HCC o średnicy < 3 cm termoablacja jest metodą z wyboru u osób niekwalifikowanych do przeszczepienia wątroby [213]. Granica 3 cm wynika ze zwiększonej liczby ognisk mikrosatelitarnych wokół większych guzów [216]. Skuteczność ablacji guzów spełniających wyżej wymienione kryteria jest zbliżona do resekcji [217–219]. Zhang i wsp. [220] wykazali w metaanalizie, porównującej termoablację mikrofalową z resekcją i ogólnym przeżyciem, że czas przeżycia do progresji i odsetek wznów nie różnią się istotnie. Termoablacja mikrofalowa wiązała się natomiast z krótszym czasem zabiegu, mniejszą utratą krwi i niższym odsetkiem powikłań.

Według N’Kontchou i wsp. [163] ogólne przeżycie po 5 latach dla chorych, u których jest możliwość resekcji w sytuacji obecności zmian o średnicy około 3 cm i poddawanych ablacji, wynosiło 76%. W badaniu Lee i wsp. [221] oceniano skuteczność RFA w leczeniu HCC o średnicy mniejszej niż 3 cm – czas całkowitego przeżycia po 5 latach wyniósł 84%, a po 10 latach — 74%. Według Bai i wsp. [222] 5-letnie przeżycie chorych z pierwotnym HCC wynosiło 63%, a 10-letnie — 45%, natomiast u chorych ze wznową HCC odsetki wymienione osiągnęły — odpowiednio — 59% i 40%. Wyniki leczenia chorych ze wznową HCC za pomocą ablacji i resekcji są zbliżone [223].

Wśród technik ablacyjnych termoablacja jest podstawową metodą leczenia chorych na HCC. Termoablacja polega na niszczeniu nowotworu przez wytworzenie wysokiej temperatury na końcu igły ablacyjnej wprowadzonej do guza. Wysoką temperaturę można uzyskać za pomocą (RFA) lub mikrofal (MWA, *microwave ablation*). Metoda przezskórnej ablacji alkoholem (PEI, *percutaneous alcohol injection*) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na istotną przewagę RFA nad PEI pod względem ogólnego przeżycia chorych [224, 225]. Metoda PEI może być stosowana u chorych z małymi guzkami HCC, jeżeli termoablacja nie jest możliwa ze względu na lokalizację zmian [226]. Krioablacja HCC jest obecnie rzadko stosowana ze względu na mniejszą liczbę i wagę dowodów naukowych na jej skuteczność.

Obie metody termoablacji (RFA i MWA) mają zbliżoną skuteczność pod względem ogólnego przeżycia, jednak MWA może mieć przewagę pod względem częstości występowania wznowy [227]. Dotyczy to zwłaszcza zmian położonych blisko dużych naczyń krwionośnych

[228]. Przez wiele lat ograniczeniem ablacji była mniejsza skuteczność miejscowa w leczeniu chorych ze zmianami położonymi w bezpośrednim sąsiedztwie dużych naczyń krwionośnych, co wynika z chłodzenia strefy ablacji przez przepływającą w naczyniu krew (efekt jednak dotyczy głównie RFA ze względu na niższą energię i wolniejsze nagrzewanie w porównaniu z MWA) [228, 229].

Termoablacja przezskórna powinna być wykonywana pod kontrolą badań obrazowych, takich jak USG, TK lub MR. Przewaga TK nad USG polega na lepszym zobrazowaniu okolicznych struktur (np. płuca, nadnercza), możliwości zobrazowania guzków niewidocznych w USG (np. w okolicy podprzeponowej) i możliwości stosowania technik dodatkowych (np. hydrodysekcji). Najlepsze efekty daje jednoczesne wykorzystywanie TK i USG podczas zabiegu, gdyż pozwala na dobre zobrazowanie guzka, naczyń wątroby i okolicznych struktur.

Termoablacja może być wykonywana przezskórną, laparoskopowo lub metodą otwartą. Nie wykazano przewagi metod laparoskopowej i otwartej nad ablacją przezskórną pod względem skuteczności. Ablacja przezskórna powoduje natomiast istotnie mniej powikłań niż ablacja laparoskopowa i otwarta [230–232] i jest metodą preferowaną. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy ablacja jest wykonywana jako uzupełnienie resekcji wątroby podczas jednego zabiegu — wtedy może być wykonywana metodą laparoskopową lub otwartą.

Natychmiast po termoablacji konieczne jest wykonanie badania TK z podaniem środka kontrastującego w celu oceny marginesu strefy ablacji wokół guza i doszczętności zabiegu [233]. Kontrolne badanie powinno być wykonane przed wybudzeniem chorego tak, aby ewentualny pozostawiony fragment guza można było od razu poddać powtórnej ablacji. Definicja doszczętności zabiegu obejmuje obecność obszaru bez wzmocnienia kontrastowego (łoży poablacyjnej) zawierającego guz z marginesem onkologicznym. Szerokość marginesu powinna wynosić co najmniej 5–10 mm.

Ablacja może być wykonana, jeśli jest techniczna możliwość zniszczenia całej zmiany. Wyjątkiem jest sytuacja, gdy ablacja jest wstępem do TACE (terapia łączona w guzach o średnicy 3–5 cm), terapią pomostową lub zmniejszeniem stopnia zaawansowania choroby przed przeszczepieniem wątroby.

Termoablacja (RFA i MWA) jest uznaną metodą leczenia chorych na HCC, natomiast stosowanie krioablacji, nieodwracalnej elektroporacji i ablacji laserowej nie jest wystarczająco udokumentowane.

Oceny skuteczności zabiegu dokonuje się na podstawie badań MR wątroby (metoda preferowana) lub wielofazowych badań TK. Pierwsze badanie kontrolne powinno się wykonać po 4–6 tygodniach po zabiegu. Następne badania powinny być wykonywane co 3 miesiące przez pierwszy rok i co 6 miesięcy przez 3 lata [233]. Ultrasonografia nie jest metodą mogącą zastąpić

TK/MR w kontroli po leczeniu HCC. Zaleca się stosowanie algorytmu LIRADS-TR w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Szczegółowe omówienie oceny po terapiach lokoregionalnych znajduje się w rozdziale „Diagnostyka obrazowa”.

Termoablacja jest metodą bezpieczną z niewielkim odsetkiem poważnych powikłań i niemal zerową śmiertelnością. Maeda i wsp. [234] ocenili bezpieczeństwo termoablacji u ponad 9000 chorych (ponad 11 000 ablacji) i obserwowali powikłania u 2,9% osób, a śmiertelność wyniosła 0,06%. Do przykładowych możliwych powikłań należą: krwawienie, ropień wątroby, uszkodzenie dróg żółciowych, odma, perforacja jelit. Obecność zespoleń przewodowo-jelitowego zwiększa ryzyko ropni wątroby. Chorzy z zespoleciem powinni otrzymać profilaktyczną antybiotykoterapię przed i po zabiegu.

Przeciwwskazania do wykonania termoablacji obejmują:

1. odległość guza od dużego przewodu żółciowego < 1 cm;
2. brak możliwości ominięcia wodobrzusza przez igłę ablacyjną;
3. koagulopatię bez możliwości korekty (zalecane wartości: INR < 1,5, liczba płytek krwi > 50 tys./mm³).

Terapia łączona (TACE + ablacja) jest dobrą opcją leczenia w przypadkach HCC o średnicy 3–5 cm i może wydłużać czas przeżycia ogólnego i wolnego od nawrotu w porównaniu z każdą z wymienionych metod stosowaną osobno [235]. Według danych uzyskanych dzięki metaanalizie [236] terapia łączona daje lepsze efekty niż TACE w leczeniu chorych z guzami o średnicy < 3 cm, ale nie ma przewagi nad ablacją guzów mniejszych (< 3 cm), natomiast w guzach > 3 cm ma przewagę nad każdą z tych metod stosowanych oddzielnie. Ablacja powinna być wykonana w ciągu 30 dni od TACE [237]. Kolejność zabiegów (ablacja/TACE) zależy od doświadczenia i preferencji danego ośrodka, choć w większej liczbie ośrodków TACE wykonywana jest przed ablacją.

Terapia pomostowa polega na leczeniu miejscowym u chorych z HCC oczekujących na przeszczepienie wątroby. Zmniejszenie stopnia zaawansowania dotyczy z kolei chorych niespełniających kryteriów mediolańskich. Celem jest zmniejszenie objętości i/lub liczby guzków HCC, aby umożliwić zakwalifikowanie do transplantacji. Do małoinwazyjnych metod leczenia lokoregionalnego, które mogą być stosowane w terapii pomostowej i w celu zmniejszenia stopnia zaawansowania, należą: termoablacja, TACE i TARE (*transarterial radioembolization*). Metody te mogą być stosowane, jeśli istnieje wysokie ryzyko progresji choroby uniemożliwiającej transplantację (terapia pomostowa) lub możliwe jest spełnienie kryteriów mediolańskich pod warunkiem wykonania leczenia lokoregionalnego (zmniejszenie stopnia zaawansowania/*downstaging*) [238].

Rekomendacje

- Decyzje w sprawie leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego powinny zapadać na posiedzeniach zespołów wielodyscyplinarnych z udziałem chirurga, onkologa, hepatologa i radiologa interwencyjnego (II, A).
- Termoablacja jest metodą z wyboru w leczeniu chorych z rozpoznaniem pojedynczych guzków o średnicy < 2 cm, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia transplantacji (I, A).
- Termoablacja jest zalecana u pacjentów z pojedynczym guzkiem o średnicy do 4–5 cm, którzy nie mogą być poddani resekcji lub transplantacji (I, A).
- Termoablacja jest zalecana w leczeniu chorych z 2–3 guzkami o średnicy do 3 cm, którzy nie są kwalifikowani do transplantacji (I, A).
- Obie metody termoablacji (wykorzystanie fal o częstotliwości radiowej lub mikrofal) mogą być z powodzeniem stosowane w leczeniu chorych na raka wątrobowokomórkowego. Termoablacja mikrofalowa ma przewagę w leczeniu zmian o średnicy > 3 cm i guzów położonych blisko dużych naczyń krwionośnych (III, A).
- Łączenie metod lokoregionalnych (przeztętnicza chemoembolizacja + termoablacja) może być stosowane, jeśli przewiduje się, że jedna z tych metod nie będzie radykalna (I, A).
- Termoablacja powinna być wykonywana przezskórnie ze względu na mniejszy odsetek powikłań niż ablacja laparoskopowa i otwarta. Wyjątkiem jest stosowanie termoablacji jako uzupełnienia resekcji podczas jednego zabiegu (III, A).
- Natychmiast po termoablacji powinna być wykonana wielofazowa tomografia komputerowa z kontrastem w celu doraźnej oceny doszczętności zabiegu (III, A).
- Badaniem kontrolnym po ablacji jest rezonans magnetyczny (preferowana metoda) lub wielofazowa tomografia komputerowa. Powinny być one wykonywane w schemacie 4–6 tygodni po zabiegu, następnie co 3 miesiące przez rok i co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata. Ultrasonografia nie jest metodą odpowiednią do kontroli skuteczności ablacji (II, A).
- Terapia pomostowa i zmniejszenie stopnia zaawansowania za pomocą metod lokoregionalnych mogą być stosowane, gdy istnieje wysokie ryzyko progresji choroby uniemożliwiającej transplantację (terapia pomostowa) lub możliwe jest spełnienie kryteriów mediolańskich pod warunkiem zastosowania leczenia lokoregionalnego (zmniejszenie stopnia zaawansowania) (II, B).

Przeztętnicza chemoembolizacja

Chemoembolizacja jest jedną z najczęściej stosowanych metod leczenia HCC na świecie i jest rekomendo-

wana jako metoda leczenia pierwszego rzutu w grupie chorych BCLC B. Obecnie najczęściej stosowanymi rodzajami TACE są:

1. chemioembolizacja konwencjonalna (lipiodolowa) (cTACE, *conventional transarterial chemoembolization*),
2. chemioembolizacja cząsteczkami nasączonymi doksorubicyną (DEB-TACE, *drug eluting beads TACE*).

W obu metodach TACE najczęściej używanym lekiem cytotoksycznym jest doksorubicyna.

Skuteczność TACE w porównaniu z leczeniem objawowym potwierdziły wyniki 2 badań z randomizacją i metaanalizy, co pozwoliło na wprowadzenie metody do standardu postępowania w grupie BCLC B [169, 170, 239, 240]. TACE jest także stosowana w leczeniu chorych na HCC w stadium BCLC 0/A, u których nie ma możliwości leczenia metodami radykalnymi. Może być stosowana w ramach postępowania „pomostowego” przed przeszczepieniem [172, 241, 242]. W większości doświadczonych ośrodków TACE wykonywana jest także u chorych z ograniczeniami stanu sprawności (stopień ECOG = 1) [173, 243–245].

Znaczne zróżnicowanie zaawansowania choroby nowotworowej oraz współistniejącej niewydolności wątroby u chorych leczonych TACE skutkuje znacznymi różnicami czasu przeżycia [174, 246]. Średni czas przeżycia po zabiegach TACE wynosi od 19 do ponad 40 miesięcy [154, 172, 173, 243, 247]. Odpowiedni dobór chorych (np. z ograniczoną objętością tkanki nowotworowej, bezobjawowych w stopniu sprawności 0, z niedużym stopniem uszkodzenia wątroby — skala Childa i Pugh ≤ 7) pozwala na uzyskanie czasu przeżycia do 40–50 miesięcy [154, 172, 173].

Wprowadzenie technologii DEB-TACE pozwoliło na lepszą standaryzację zabiegu, głównie przez łatwiejszą kontrolę dawki doksorubicyny dostarczanej do guza oraz jej wolniejsze uwalnianie z cząsteczki do tkanki guza i krążenia systemowego. W badaniach z randomizacją oraz metaanalizach wykazano, że DEB-TACE nie wydłuża czasu przeżycia w porównaniu z cTACE [243, 244, 248]. Analizując podgrupę chorych według skali Childa i Pugh B, ECOG 1, ze zmianami w obu płatach wątroby i z nawrotem choroby zauważono znamienne częstszą obiektywną odpowiedź na leczenie w grupie leczonej DEB-TACE w porównaniu do cTACE ($p = 0,038$) [244]. DEB-TACE zmniejsza ilość działań toksycznych chemioterapeutyku [244]. Dane dotyczące innych działań niepożądanych, w tym zespołu poembolizacyjnego, nie są jednoznaczne. Część badań wskazuje, że DEB-TACE charakteryzuje się rzadszym występowaniem powikłań wynikających z embolizacji, szczególnie u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą [242, 243, 249–251].

Bez względu na przeciwwskazanie do TACE są: zdekompensowana niewydolność wątroby, techniczne przeciwwskazania do TACE, ciężka/schyłkowa nie-

wydolność nerek, ogromny guz obejmujący oba płaty wątroby, ciężkie upośledzenie przepływu w żyłę wrotnej (niedrożność pnia lub gałęzi płatowych żyły wrotnej, przepływ hepatofugalny). Względne przeciwwskazaniami są natomiast: duża masa guza (> 10 cm), zastój w drogach żółciowych/niewydolność brodawki dwunastnicy z powodu leczenia endoskopowego lub chirurgicznego, wysokie ryzyko krwawienia z żyłaków w nadciśnieniu wrotnym, niedrożność gałęzi segmentalnej żyły wrotnej. U chorych po przebytych zabiegach na drogach żółciowych i/lub z niewydolności brodawki, należy rozważyć wykonanie TACE po zastosowaniu profilaktycznej antybiotykoterapii [252].

Najczęściej występującymi powikłaniami po cTACE są gorączka, wzrost aktywności enzymów wątrobowych, ból brzucha, zmęczenie, nudności i wymioty. Ból brzucha lub nudności i wymioty najczęściej ustępują po kilku godzinach. Poważne powikłania — ostra niewydolność wątroby (1%), ropień wątroby (0,9%) lub ostra niewydolność nerek (0,6%) — występują rzadko. Częstość zgonów spowodowana TACE szacowana jest na 0,6% (głównie w wyniku dekompensacji niewydolności wątroby) [247]. W metaanalizie badań z randomizacją wykazano, że zastosowanie deksametazonu w znaczący sposób zmniejsza stopień nasilenia i częstość występowania objawów zespołu poembolizacyjnego po TACE [253]. Mimo udowodnionej skuteczności niezbędne są dalsze badania, pozwalające określić wpływ takiego postępowania na rozwój choroby nowotworowej oraz niewydolności wątroby.

Nie istnieje konsensus dotyczący dokładnego schematu wykonywania zabiegów chemioembolizacji. Najczęściej wykonywane są zabiegi po każdorazowej ocenie sytuacji klinicznej. Po każdym zabiegu wykonywana jest ponowna ocena i dochodzi do ewentualnej re kwalifikacji. Alternatywnie ocenę wykonuje się po miesiącu od serii dwóch zabiegów. Standardowo za koniec terapii TACE uznaje się brak skuteczności leczenia po 2 zabiegach (brak odpowiedzi lub progresja) lub pojawienie się przeciwwskazań do TACE (np. dekompensacja funkcji wątroby, przerzuty odległe, zakrzepica żyły wrotnej, brak technicznej możliwości wykonania zabiegu). Retrospektywna analiza 4154 chorych wykazała, że odpowiedź na leczenie dopiero po trzeciej TACE (2 pierwsze zabiegi nieskuteczne) skutkuje podobnym czasem przeżycia w porównaniu do chorych, którzy zareagowali na leczenie po pierwszej lub drugiej TACE [254]. W związku z tym, w wybranych przypadkach można rozważyć trzeci zabieg TACE, mimo braku wcześniejszej odpowiedzi. Pojawienie się nowej zmiany nie jest traktowane jako progresja uniemożliwiająca kontynuację leczenia.

Nie rekomenduje się łączenia terapii sorafenibem z TACE. Dwa badania z randomizacją nie wykazały wzrostu skuteczności takiego połączenia w porównaniu

do TACE, natomiast w grupie z sorafenibem występowało więcej działań niepożądanych [255].

Radioembolizacja

Radioembolizacja (SIRT/TARE, *selective internal radiation therapy/transarterial radioembolization*) jest formą wewnętrznej brachyterapii i polega na selektywnym dostarczeniu promieniotwórczego izotopu bezpośrednio do gałęzi tętnicy wątrobowej zaopatrujących guz. Minimalny potencjał embolizacyjny, pozwala na bezpieczne stosowanie tej metody w leczeniu chorych z niedrożnością żyły wrotnej [256–258].

Zaprezentowane wyniki dotychczas przeprowadzonych badań III fazy (SARAH i SIRveNIB) porównujących terapię SIRT i sorafenib u chorych na HCC wykazały, że w grupie leczonej SIRT stwierdzono mniej działań niepożądanych, lepszą tolerancję leczenia, wyższy poziom odpowiedzi na leczenie oraz dłuższy czas do progresji (SIRveNIB). W porównaniu natomiast z sorafenibem, SIRT nie wydłużył czasu przeżycia całkowitego [259, 260] Wobec wątpliwości dotyczących sposobu kwalifikacji do SIRT lub sposobu dozymetrii, niezbędne jest przeprowadzenie kolejnych badań. Analiza danych z badania SARAH wskazuje, że czas przeżycia oraz stopień kontroli nad chorobą są znamienne lepsze przy osiągniętej dawce w obszarze guza ≥ 100 Gy (≥ 100 Gy OS 14,1 miesiąca wobec < 100 Gy OS 6,1 miesiąca) [261]. Odpowiedni dobór chorych pozwala na osiągnięcie odpowiedzi na leczenie na poziomie około 88–90% [262].

Podobną zależność potwierdzono także w wieloosrodkowym badaniu II fazy (DOSISPHERE-01), w którym porównano wykorzystanie personalizowanej i standardowej dozymetrii. Grupę chorych w większości stanowiły osoby należące do kategorii BCLC C z zakrzepicą żyły wrotnej. Czas przeżycia całkowitego w grupie leczonej z użyciem personalizowanej dozymetrii był istotnie wyższy niż w grupie dozymetrii standardowej (26,6 wobec 10,7 miesiąca). Wyznaczono próg w tkance guza 205 Gy, powyżej którego czas przeżycia oraz obiektywna odpowiedź na leczenie istotnie wzrastają (26,6 wobec 7,1 miesiąca; $p = 0,0029$; 77% wobec 22%) [256].

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi są zmęczenie, ból brzucha, nudności i wymioty. Do poważniejszych i specyficznych powikłań należy zaliczyć pogorszenie funkcji wątroby (włącznie z popromienną niewydolnością), popromienne owrzodzenia w zakresie przewodu pokarmowego czy żółtaczkę.

W porównaniu z TACE SIRT stosowany w grupie BCLC A i B działa mniej toksycznie, zapewnia istotnie dłuższy czas do progresji, lepszą kontrolę nad guzem oraz lepszą jakość życia. Czas przeżycia w obu grupach chorych — w dotychczas prowadzonych bada-

niach — jest natomiast zbliżony [257, 258, 263]. SIRT można rozważyć w ramach postępowania paliatywnego u chorych w grupie BCLC 0/A, u których nie ma możliwości resekcji, ablacji lub przeszczepienia oraz w ramach postępowania pomostowego u oczekujących na przeszczepienie wątroby, ponieważ SIRT pozwala na osiągnięcie dłuższego niż TACE czasu do progresji, co może zmniejszyć szansę na wypadnięcie z listy oczekujących [258].

Rekomendacje

- Przetętnicza chemoembolizacja jest standardem postępowania (leczenie pierwszej linii) u chorych z grupy BCLC B (I, A).
- Przetętnicza chemoembolizacja jest metodą drugiej linii w leczeniu chorych z grupy BCLC 0/A, którzy nie mogą być leczeni w sposób radykalny (I, A).
- Przetętnicza chemoembolizacja nie powinna być standardowo stosowana u chorych z naciekaniami gałęzi żyły wrotnej, ze względu na wzrost ryzyka powikłań. Decyzja o takim zabiegu może być podjęta jedynie na spotkaniu wielodyscyplinarnym, u wybranych chorych z zamknięciem nie więcej niż gałęzi segmentalnej (III, B).
- W grupie chorych an raka wątrobowokomórkowego ograniczonego do wątroby, bez naciekania dużych naczyń, w skali Childa Pugh B, ECOG 1, ze zmianami w dwóch płatach wątroby lub z nawrotem choroby potencjalnie można odnieść większe korzyści z zastosowania chemoembolizacji cząsteczkami nasączonymi doksorubicyną niż konwencjonalnej przetętnicznej chemoembolizacji (I, B).
- W wybranych przypadkach, po dwóch nieskutecznych zabiegach przetętnicznej chemoembolizacji można rozważyć wykonanie trzeciego zabiegu (III, B).
- Nie rekomenduje się łączenia przetętnicznej chemoembolizacji z sorafenibem (I, A).
- Radioembolizacja może być stosowana zamiast przetętnicznej chemoembolizacji jako terapia pomostowa do przeszczepienia wątroby, zapewniając dłuższy czas do progresji (I, A).
- Radioembolizacja może być bezpiecznie stosowana u chorych z funkcją wątroby w skali Childa i Pugh $\leq B7$, z naciekaniami/niedrożnością żyły wrotnej (ograniczona do gałęzi płatowych), bez zmian pozawątrobowych (I, A).
- Wskazane jest wykorzystanie personalizowanej dozymetrii do planowania radioembolizacji (I, A).
- Podczas zabiegu radioembolizacji wskazane jest otrzymanie dawki w obszarze guza ≥ 100 –120 Gy z użyciem mikrosfer żywicznych (III, A) oraz ≥ 205 Gy z użyciem mikrosfer szklanych (I, A).

Leczenie systemowe

Piotr Wysocki, Tomasz Kubiowski, Piotr Potemski

Zasady ogólne

Systemowe leczenie chorych na HCC jest prowadzone przy użyciu leków ukierunkowanych molekularnie (przede wszystkim o działaniu antyangiogennym oraz inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych). Wartość konwencjonalnych leków cytotoksycznych nie została potwierdzona. Leczenie systemowe jest prowadzone u niemal wszystkich chorych z intencją paliatywną w celu wydłużenia czasu ogólnego przeżycia i poprawy jego jakości, a wyjątkowo ma charakter tak zwany pomostowy i jest stosowane podczas oczekiwania na zaplanowane przeszczepienie wątroby.

Badania kliniczne III fazy oceniające terapie systemowe były prowadzone u osób z zachowaną wydolnością wątroby (kategoria A według Childa-Pugha) i będących w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności ogólnej.

Leczenie uzupełniające

W badaniu III fazy STORM, do którego włączono 1114 chorych po radykalnym leczeniu miejscowym, oceniono wpływ sorafenibu na czas przeżycia wolnego od nawrotu w porównaniu z *placebo* [264]. Sorafenib okazał się nieskuteczny.

Leczenie pierwszej linii w zaawansowanym stadium

W roku 2008 przedstawiono wyniki badania III fazy SHARP, w którym sorafenib (inhibitor kinaz serynowo-treoninowych RAF-1 i BRAF oraz kinaz tyrozynowych VEGFR1-3 i PDGFR- β) porównano z *placebo* [265]. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi były czas ogólnego przeżycia oraz czas do wystąpienia progresji objawowej definiowanej jako utrzymujące się przynajmniej przez 3 tygodnie pogorszenie jakości życia lub istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub zgon. Sorafenib wpłynął na zwiększenie mediany czasu przeżycia całkowitego o 2,8 miesiąca (10,7 wobec 7,9 miesiąca), zmniejszając względny hazard zgonu o 31%, ale nie wydłużył czasu wolnego od progresji objawowej. Wartość leku potwierdzono także w badaniu przeprowadzonym wśród mieszkańców krajów azjatyckich.

Wynik metaanalizy sugeruje, że skuteczność leku może być mniejsza u osób z rozsiewem pozawątrobowym w porównaniu z chorymi, u których zmiany są ograniczone do wątroby [266]. Rokowanie u chorych z wydolnością wątroby ocenianą jako kategoria B według Childa i Pugha otrzymujących sorafenib jest gorsze niż u osób z kategorią A, co dotyczy szczególnie chorych z sumą punktów 8 lub 9 i w tej grupie lek nie powinien

być stosowany. Toksyczność leczenia u osób z kategorią A i B jest podobna [267].

W badaniu III fazy CALGB 80802 wykazano, że dołączenie doksorubicyny do sorafenibu nie poprawia rokowania [268].

Przez wiele lat sorafenib był standardem leczenia chorych na zaawansowanego HCC i jedynym lekiem wpływającym na poprawę rokowania.

Lenwatynib jest wielokinazowym inhibitorem VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR α , RET i KIT. W badaniu typu *non-inferiority* porównano ten lek do sorafenibu [269]. Wykazano, że lenwatynib nie jest gorszy niż sorafenib w odniesieniu do czasu całkowitego przeżycia, a względny hazard w populacji *intent-to-treat* wyniósł 0,92 (95% CI 0,79–1,06), przy wartości delta określonej jako górna granica 95% CI < 1,08 (co odpowiadało zachowaniu co najmniej 60% wpływu sorafenibu na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z *placebo*). Nie zaobserwowano jednak poprawy jakości życia ani mniejszej toksyczności leczenia.

Sorafenib porównano w badaniach III fazy z sunitynibem (SUN1170) oraz niwolumabem (CheckMate 459). W obydwu przypadkach leczenie eksperymentalne nie było skuteczniejsze od sorafenibu, a sunitynib okazał się istotnie gorszy od sorafenibu [270, 271].

Pod koniec 2019 roku przedstawiono wyniki badania III fazy IMbrave150, w którym w ramieniu eksperymentalnym zastosowano atezolizumab z bewacyzumabem, a w ramieniu kontrolnym — sorafenib [272]. Jednym z kryteriów wykluczających była aktywna infekcja HBV lub HCV. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były czas przeżycia całkowitego i wolnego od progresji choroby. Po medianie czasu obserwacji klinicznej wynoszącej niemal 9 miesięcy, uzyskano istotne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (zmniejszenie względnego hazardu zgonu o 42%; mediana nieosiągnięta wobec 13,2 miesiąca; estymowany odsetek chorych żyjących co najmniej rok 67% wobec 55%). Uzyskano również wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie hazardu o 41%; mediana 6,8 miesiąca wobec 4,3 miesiąca). Objawy niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 57% chorych z grupy eksperymentalnej i 55% chorych z grupy kontrolnej, a poważne objawy niepożądane u — odpowiednio — 38% i 31%. Wykazano ponadto, że terapia eksperymentalna pozwoliła na dłuższe zachowanie jakości życia (mediana czasu do istotnego pogorszenia jakości życia 11,2 miesiąca wobec 3,6 miesiąca). Po dłuższym czasie obserwacji osiągnięto w ramieniu eksperymentalnym medianę czasu przeżycia całkowitego, która wyniosła 19,2 miesiąca wobec 13,4 miesiąca.

Wynik badania IMbrave150 ustanowił nowy standard leczenia pierwszej linii, a sorafenib powinien być stosowany jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do immunoterapii lub bewacyzumabu. Osoby z aktywną

infekcją HBV lub HCV przed rozpoczęciem terapii atezolizumabem z bewacyzumabem powinny otrzymać leczenie przeciwwirusowe.

Leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu sorafenibu

W badaniu III fazy RESORCE — przeprowadzonego u chorych z progresją w trakcie stosowania sorafenibu, który był dobrze tolerowany (dawka dobowo co najmniej 400 mg przez co najmniej 20 dni w ciągu ostatnich 4 tygodni stosowania) — porównano regorafenib (wielokinazowy inhibitor VEGFR1–3, TIE2, KIT, RET, RAF-1, BRAF, PDGFR, FGFR i CSF1R) z *placebo* [273]. Lek wpłynął na znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,6 miesiąca wobec 7,8 miesiąca; zmniejszenie względnego hazardu zgonu o 37%. Związane z leczeniem objawy niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 67% otrzymujących regorafenib w porównaniu z 39% w grupie z *placebo*.

Do badania III fazy CELESTIAL, w którym do *placebo* porównano kabozantynib (inhibitor kinaz tyrozynowych receptorów VEGFR1-3, MET i AXL), włączano także chorych (30%), którzy oprócz sorafenibu otrzymali jeszcze jedną linię leczenia systemowego [274]. Mediana czasu przeżycia całkowitego w grupie eksperymentalnej wyniosła 10,2 miesiąca wobec 8,0 miesięcy u chorych otrzymujących *placebo* (zmniejszenie względnego hazardu zgonu o 24% było znamienne). Objawy niepożądane stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 68% chorych z grupy eksperymentalnej i 36% osób z grupy kontrolnej.

W badaniu III fazy REACH-2, do którego kwalifikowano osoby ze stężeniem AFP co najmniej 400 ng/ml (analiza podgrup wcześniejszego negatywnego badania REACH sugerowała, że duże stężenie AFP może być korzystnym czynnikiem predykcyjnym), porównano ramucyrumab (przeciwciało skierowane przeciwko VEGFR2) z *placebo* [275]. Stwierdzono, że ramucyrumab nieznacznie wydłużył czas przeżycia całkowitego (mediana 8,5 miesiąca wobec 7,3 miesiąca i nie wpływał niekorzystnie na jakość życia).

Chorzy wcześniej leczeni sorafenibem byli włączani do różnych kohort badania bez grupy kontrolnej Check-Mate 040, w którym pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi. Monoterapia niwolumabem (przeciwciało anty-PD-1) pozwoliła na uzyskanie 20% obiektywnych odpowiedzi, a w przypadku zastosowania łącznie niwolumabu i ipilimumabu (przeciwciało anty-CTLA-4) odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł — w zależności od zastosowanych dawek i schematu podawania — od 27 do 32%.

Pembrolizumab (przeciwciało anty-PD-1) zastosowano u chorych wcześniej leczonych sorafenibem w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej KEYNOTE-224. W grupie 104 chorych uzyskano 17% obiektywnych od-

powiedzi. Jednak w badaniu III fazy KEYNOTE-240, do którego włączono 413 chorych wcześniej leczonych sorafenibem, nie uzyskano między pembrolizumabem a *placebo* różnic spełniających ustalone kryteria istotności statystycznej w odniesieniu do wskaźników przeżycia. Bardziej konwencjonalny projekt badania z jednym punktem końcowym w postaci czasu przeżycia całkowitego prawdopodobnie umożliwiłyby uznanie badania za formalnie pozytywne (mediana – 13,9 miesiąca wobec 10,6 miesiąca; zmniejszenie względnego hazardu o 22%; nominalne $p = 0,02$) [276].

Leczenie drugiej linii po wcześniejszym stosowaniu bewacyzumabu z atezolizumabem

Nie ma danych pochodzących z badań prospektywnych pozwalających na określenie optymalnego leczenia drugiej linii. Dostępne opisy retrospektywne wskazują jednak na pewną aktywność lenwatinibu i sorafenibu.

Rekomendacje

- U chorych z nieoperacyjnym rakiem wątrobowo-komórkowym w dobrym stanie sprawności ogólnej i z zachowaną dobrą czynnością wątroby (klasa A według Childa i Pugh'a) leczenie systemowe wpływa na poprawę rokowania (I, A).
- U osób bez przeciwwskazań do immunoterapii zalecanym leczeniem pierwszej linii jest skojarzenie bewacyzumabu z atezolizumabem (I, A).
- Jeżeli bewacyzumab z atezolizumabem nie może być zastosowany, chorzy powinni otrzymać sorafenib (I, A).
- Sorafenib może być bezpiecznie stosowany u chorych z sumą punktów 7 w skali Childa i Pugh'a (III, B).
- Lenwatinib nie jest lekiem gorszym niż sorafenib (I, B).
- U osób wcześniej leczonych sorafenibem kabozantynib albo regorafenib wpływają na wydłużenie czasu ogólnego przeżycia (I, A). Regorafenib był badany tylko u chorych dobrze tolerujących sorafenib (I, B).
- U chorych wcześniej leczonych sorafenibem ze stężeniem AFP ≥ 400 ng/ml ramucyrumab nieznacznie wydłuża czas ogólnego przeżycia (I, C).
- Nie określono metody optymalnego leczenia systemowego drugiej linii u chorych wcześniej otrzymujących bewacyzumab z atezolizumabem (chorzy mogą jednak odnieść korzyść z zastosowania sorafenibu, lenwatinibu lub kabozantynibu) (III, B).
- Nie ustalono wartości samodzielnej immunoterapii inhibitorami punktów kontrolnych (I, B).
- Chemioterapia w zaawansowanym raku wątrobowo-komórkowym nie powinna być stosowana (I, B).
- U chorych po radykalnym leczeniu miejscowym sorafenibu nie należy stosować (I, A).
- Wartość tak zwanego systemowego leczenia pomocowego jest nieustalona (III, C).

Konflikt interesów

P.P.: honoraria wykładowe oraz z tytułu konsultacji od firm Roche, Ipsen i Bayer; honoraria z tytułu prowadzenia badań klinicznych — firma Roche.

T.K.: honoraria za wykłady od firm BMS, MSD, Roche, Gilead, Merck.

P.W.: wykładowca i funkcje doradcze firm Roche, Ipsen.

M.K.: uczestnictwo w zespołach doradczych firm Roche, Ipsen, Bayer, Boehringer-Ingelheim.

J.R.: honoraria za wykłady lub funkcje doradcze od firm Ipsen, Takeda, Servier, AlfaSigma, Amgen, Janssen, Abbvie.

Pozostali autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, et al. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017; 3(12): 1683–1691, doi: [10.1001/jamaoncol.2017.3055](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3055), indexed in Pubmed: [28983565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28983565/).
- Patrick JL, Florio AA, Znaor A, et al. International trends in hepatocellular carcinoma incidence, 1978–2012. *Int J Cancer.* 2020; 147(2): 317–330, doi: [10.1002/ijc.32723](https://doi.org/10.1002/ijc.32723), indexed in Pubmed: [31597196](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31597196/).
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019), indexed in Pubmed: [29628281](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29628281/).
- Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16018, doi: [10.1038/nrdp.2016.18](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.18), indexed in Pubmed: [27158749](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27158749/).
- Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380(15): 1450–1462, doi: [10.1056/NEJMr1713263](https://doi.org/10.1056/NEJMr1713263), indexed in Pubmed: [30970190](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970190/).
- International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2018. IARC. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=11&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6): 394–424, doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492), indexed in Pubmed: [30207593](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/).
- McGlynn KA, Petrick JE, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021; 73: S1.
- Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, et al. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology.* 2018; 67(2): 600–611, doi: [10.1002/hep.29498](https://doi.org/10.1002/hep.29498), indexed in Pubmed: [28859220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859220/).
- McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global epidemiology of hepatocellular carcinoma: an emphasis on demographic and regional variability. *Clin Liver Dis.* 2015; 19(2): 223–238, doi: [10.1016/j.cld.2015.01.001](https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.01.001), indexed in Pubmed: [25921660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25921660/).
- Fact Sheets by Population-Globocan-IARC n.d. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (18.12.2017).
- Bosetti C, Levi F, Boffetta P, et al. Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004. *Hepatology.* 2008; 48(1): 137–145, doi: [10.1002/hep.22312](https://doi.org/10.1002/hep.22312), indexed in Pubmed: [18537177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18537177/).
- Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(8): 1314–1321, doi: [10.1038/ajg.2013.160](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.160), indexed in Pubmed: [23752878](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752878/).
- El-Serag HB, Kanwal F. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in the United States: where are we? Where do we go? *Hepatology.* 2014; 60(5): 1767–1775, doi: [10.1002/hep.27222](https://doi.org/10.1002/hep.27222), indexed in Pubmed: [24839253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24839253/).
- Tanaka H, Imai Y, Hiramatsu N, et al. Declining incidence of hepatocellular carcinoma in Osaka, Japan, from 1990 to 2003. *Ann Intern Med.* 2008; 148(11): 820–826, doi: [10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00004](https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-11-200806030-00004), indexed in Pubmed: [18519928](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18519928/).
- Qiu D, Katanoda K, Marugame T, et al. A Joinpoint regression analysis of long-term trends in cancer mortality in Japan (1958–2004). *Int J Cancer.* 2009; 124(2): 443–448, doi: [10.1002/ijc.23911](https://doi.org/10.1002/ijc.23911), indexed in Pubmed: [18844218](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18844218/).
- El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2012; 142(6): 1264–1273.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2011.12.061](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.12.061), indexed in Pubmed: [22537432](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22537432/).
- White DL, Thrift AP, Kanwal F, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma in All 50 United States, From 2000 Through 2012. *Gastroenterology.* 2017; 152(4): 812–820.e5, doi: [10.1053/j.gastro.2016.11.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.11.020), indexed in Pubmed: [27889576](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889576/).
- Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program (www.seer.cancer.gov) SEER*Stat Database: Incidence - SEER 9 Regs Research Data, Nov 2018 Sub (1975–2016) - Linked To County Attributes - Total U.S., 1969–2017 Counties, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, released April 2019, based on the November 2018 submission.
- Golabi P, Fazel S, Otgonsuren M, et al. Mortality assessment of patients with hepatocellular carcinoma according to underlying disease and treatment modalities. *Medicine (Baltimore).* 2017; 96(9): e5904, doi: [10.1097/MD.0000000000005904](https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005904), indexed in Pubmed: [28248853](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28248853/).
- Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2021; 7(1): 6, doi: [10.1038/s41572-020-00240-3](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3), indexed in Pubmed: [33479224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479224/).
- Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014; 74(11): 2913–2921, doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-0155](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-0155), indexed in Pubmed: [24840647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24840647/).
- Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study. *J Natl Cancer Inst.* 2009; 101(19): 1348–1355, doi: [10.1093/jnci/djp288](https://doi.org/10.1093/jnci/djp288), indexed in Pubmed: [19759364](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19759364/).
- Chang MH, You SL, Chen CJ, et al. Taiwan Hepatoma Study Group. Long-term Effects of Hepatitis B Immunization of Infants in Preventing Liver Cancer. *Gastroenterology.* 2016; 151(3): 472–480.e1, doi: [10.1053/j.gastro.2016.05.048](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.05.048), indexed in Pubmed: [27269245](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27269245/).
- Wojciechowska U, Didkowska J, Michalek I, et al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów. Warszawa 2020.
- Ioannou GN, Splan MF, Weiss NS, et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5(8): 938–45, 945.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2007.02.039](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.039), indexed in Pubmed: [17509946](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17509946/).
- Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 68(2): 723–750, doi: [10.1002/hep.29913](https://doi.org/10.1002/hep.29913), indexed in Pubmed: [29624699](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29624699/).
- Kuper H, Tzonou A, Kaklamani E, et al. Tobacco smoking, alcohol consumption and their interaction in the causation of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer.* 2000; 85(4): 498–502, indexed in Pubmed: [10699921](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10699921/).
- Ioannou GN, Bryson CL, Weiss NS, et al. The prevalence of cirrhosis and hepatocellular carcinoma in patients with human immunodeficiency virus infection. *Hepatology.* 2013; 57(1): 249–257, doi: [10.1002/hep.25800](https://doi.org/10.1002/hep.25800), indexed in Pubmed: [22532055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22532055/).
- Raimondi S, Bruno S, Mondelli MU, et al. Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis. *J Hepatol.* 2009; 50(6): 1142–1154, doi: [10.1016/j.jhep.2009.01.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.01.019), indexed in Pubmed: [19395111](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19395111/).
- Kanwal F, Kramer JR, Ilyas J, et al. HCV genotype 3 is associated with an increased risk of cirrhosis and hepatocellular cancer in a national sample of U.S. Veterans with HCV. *Hepatology.* 2014; 60(1): 98–105, doi: [10.1002/hep.27095](https://doi.org/10.1002/hep.27095), indexed in Pubmed: [24615981](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615981/).
- Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol.* 2013; 24(9): 2449–2455, doi: [10.1093/annonc/mdt204](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt204).
- Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ.* 2015; 350: g7607, doi: [10.1136/bmj.g7607](https://doi.org/10.1136/bmj.g7607), indexed in Pubmed: [25555821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25555821/).
- Yu MW, Lin CL, Liu CJ, et al. Influence of Metabolic Risk Factors on Risk of Hepatocellular Carcinoma and Liver-Related Death in Men With Chronic Hepatitis B: A Large Cohort Study. *Gastroenterology.* 2017; 153(4): 1006–1017.e5, doi: [10.1053/j.gastro.2017.07.001](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.07.001), indexed in Pubmed: [28711626](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28711626/).
- EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64(6): 1388–1402, doi: [10.1016/j.jhep.2015.11.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004).

36. Ascha MS, Hanounah IA, Lopez R, et al. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*. 2010; 51(6): 1972–1978, doi: [10.1002/hep.23527](https://doi.org/10.1002/hep.23527), indexed in Pubmed: [20209604](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20209604/).
37. Perumpail RB, Wong RJ, Ahmed A, et al. Hepatocellular Carcinoma in the Setting of Non-cirrhotic Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Metabolic Syndrome: US Experience. *Dig Dis Sci*. 2015; 60(10): 3142–3148, doi: [10.1007/s10620-015-3821-7](https://doi.org/10.1007/s10620-015-3821-7), indexed in Pubmed: [26250831](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26250831/).
38. Kawamura Y, Arase Y, Ikeda K, et al. Large-scale long-term follow-up study of Japanese patients with non-alcoholic fatty liver disease for the onset of hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(2): 253–261, doi: [10.1038/ajg.2011.327](https://doi.org/10.1038/ajg.2011.327), indexed in Pubmed: [22008893](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22008893/).
39. Massarweh NN, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma and Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Cancer Control*. 2017; 24(3): 1073274817729245, doi: [10.1177/1073274817729245](https://doi.org/10.1177/1073274817729245), indexed in Pubmed: [28975830](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28975830/).
40. Morgan TR, Mandayam S, Jamal MM. Alcohol and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004; 127(5 Suppl 1): S87–S96, doi: [10.1053/j.gastro.2004.09.020](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.09.020), indexed in Pubmed: [15508108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15508108/).
41. Deugnier YM, Guyader D, Crantock L, et al. Primary liver cancer in genetic hemochromatosis: a clinical, pathological, and pathogenetic study of 54 cases. *Gastroenterology*. 1993; 104(1): 228–234, doi: [10.1016/0016-5085\(93\)90856-8](https://doi.org/10.1016/0016-5085(93)90856-8), indexed in Pubmed: [8419246](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8419246/).
42. Post G, Shalev N, Baumgarten A, et al. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: [easloffice@easloffice.eu](mailto: easloffice@easloffice.eu), European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017; 67(2): 370–398, doi: [10.1016/j.jhep.2017.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021), indexed in Pubmed: [28427875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427875/).
43. Tseng CH, Tseng CM, Wu JL, et al. Magnitude of and prediction for risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B taking entecavir or tenofovir therapy: A systematic review. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(10): 1684–1693, doi: [10.1111/jgh.15078](https://doi.org/10.1111/jgh.15078), indexed in Pubmed: [32343431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32343431/).
44. Gu L, Yao Q, Shen Z, et al. Comparison of tenofovir versus entecavir on reducing incidence of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B patients: A systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 35(9): 1467–1476, doi: [10.1111/jgh.15036](https://doi.org/10.1111/jgh.15036), indexed in Pubmed: [32180249](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32180249/).
45. Li M, Lv T, Wu S, et al. Tenofovir versus entecavir in lowering the risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B: a critical systematic review and meta-analysis. *Hepatol Int*. 2020; 14(1): 105–114, doi: [10.1007/s12072-019-10005-0](https://doi.org/10.1007/s12072-019-10005-0), indexed in Pubmed: [31898210](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31898210/).
46. Ma L, Liu J, Wang W, et al. Direct-acting antivirals and interferon-based therapy on hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis-C patients. *Future Oncol*. 2020; 16(11): 675–686, doi: [10.2217/fon-2019-0845](https://doi.org/10.2217/fon-2019-0845), indexed in Pubmed: [32223423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223423/).
47. Colombo M, Iavarone M. Role of antiviral treatment for HCC prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28(5): 771–781, doi: [10.1016/j.bpg.2014.07.017](https://doi.org/10.1016/j.bpg.2014.07.017), indexed in Pubmed: [25260307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25260307/).
48. D'Ambrosio R, Della Corte C, Colombo M. Hepatocellular Carcinoma in Patients with a Sustained Response to Anti-Hepatitis C Therapy. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(8): 19698–19712, doi: [10.3390/ijms160819698](https://doi.org/10.3390/ijms160819698), indexed in Pubmed: [26295392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26295392/).
49. Reig M, Mariño Z, Perelló C, et al. Unexpected high rate of early tumor recurrence in patients with HCV-related HCC undergoing interferon-free therapy. *J Hepatol*. 2016; 65(4): 719–726, doi: [10.1016/j.jhep.2016.04.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.008), indexed in Pubmed: [27084592](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27084592/).
50. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016; 65(4): 727–733, doi: [10.1016/j.jhep.2016.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.015), indexed in Pubmed: [27349488](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27349488/).
51. Waziry R, Hajarizadeh B, Grebely J, et al. Hepatocellular carcinoma risk following direct-acting antiviral HCV therapy: A systematic review, meta-analyses, and meta-regression. *J Hepatol*. 2017; 67(6): 1204–1212, doi: [10.1016/j.jhep.2017.07.025](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.07.025), indexed in Pubmed: [28802876](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802876/).
52. Inoue M, Yoshimi I, Sobue T, et al. JPHC Study Group. Influence of coffee drinking on subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(4): 293–300, doi: [10.1093/jnci/dji040](https://doi.org/10.1093/jnci/dji040), indexed in Pubmed: [15713964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713964/).
53. Aleksandrova K, Bamia C, Drogan D, et al. The association of coffee intake with liver cancer risk is mediated by biomarkers of inflammation and hepatocellular injury: data from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102(6): 1498–1508, doi: [10.3945/ajcn.115.116095](https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116095).
54. Setiawan WW, Wilkens LR, Lu SC, et al. Association of coffee intake with reduced incidence of liver cancer and death from chronic liver disease in the US multiethnic cohort. *Gastroenterology*. 2015; 148(1): 118–25; quiz e15, doi: [10.1053/j.gastro.2014.10.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.10.005), indexed in Pubmed: [25305507](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25305507/).
55. Li X, Sheng L, Liu L, et al. Statin and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus or hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2020; 20(1): 98, doi: [10.1186/s12876-020-01222-1](https://doi.org/10.1186/s12876-020-01222-1), indexed in Pubmed: [32272891](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32272891/).
56. Zhou YY, Zhu GQ, Liu T, et al. Systematic Review with Network Meta-Analysis: Antidiabetic Medication and Risk of Hepatocellular Carcinoma. *Sci Rep*. 2016; 6: 33743, doi: [10.1038/srep33743](https://doi.org/10.1038/srep33743), indexed in Pubmed: [27642100](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27642100/).
57. Wang S, Yu Y, Ryan PM, et al. Association of aspirin therapy with risk of hepatocellular carcinoma: A systematic review and dose-response analysis of cohort studies with 2.5 million participants. *Pharmacol Res*. 2020; 151: 104585, doi: [10.1016/j.phrs.2019.104585](https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104585), indexed in Pubmed: [31816436](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31816436/).
58. Ramai D, Singh J, Lester J, et al. Systematic review with meta-analysis: bariatric surgery reduces the incidence of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 53(9): 977–984, doi: [10.1111/apt.16335](https://doi.org/10.1111/apt.16335), indexed in Pubmed: [33721336](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33721336/).
59. Singal AG, Pillai A, Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *PLoS Med*. 2014; 11(4): e1001624, doi: [10.1371/journal.pmed.1001624](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001624), indexed in Pubmed: [24691105](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24691105/).
60. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2018; 67(1): 358–380, doi: [10.1002/hep.29086](https://doi.org/10.1002/hep.29086), indexed in Pubmed: [28130846](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28130846/).
61. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med*. 2014; 371(9): 796–797, doi: [10.1056/NEJMp1405158](https://doi.org/10.1056/NEJMp1405158), indexed in Pubmed: [25162885](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25162885/).
62. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess*. 2007; 11(34): 1–206, doi: [10.3310/hta11340](https://doi.org/10.3310/hta11340), indexed in Pubmed: [17767898](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17767898/).
63. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 30(1): 37–47, doi: [10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.04014.x), indexed in Pubmed: [19392863](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19392863/).
64. Fartoux L, Decaens T. Contribution of biomarkers and imaging in the management of hepatocellular carcinoma. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011; 35 Suppl 1: S21–S30, doi: [10.1016/S2210-7401\(11\)70004-3](https://doi.org/10.1016/S2210-7401(11)70004-3), indexed in Pubmed: [21742297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742297/).
65. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004; 130(7): 417–422, doi: [10.1007/s00432-004-0552-0](https://doi.org/10.1007/s00432-004-0552-0), indexed in Pubmed: [15042359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15042359/).
66. Colli A, Nadarevic T, Miletic D, et al. Abdominal ultrasound and alpha-fetoprotein for the diagnosis of hepatocellular carcinoma in adults with chronic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021; 4(4): CD 013346, doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858).
67. Nguyen MH, Garcia RT, Simpson PW, et al. Racial differences in effectiveness of alpha-fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in hepatitis C virus cirrhosis. *Hepatology*. 2002; 36(2): 410–417, doi: [10.1053/jhep.2002.34744](https://doi.org/10.1053/jhep.2002.34744), indexed in Pubmed: [12143050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12143050/).
68. Bisceglie AD, Sterling R, Chung R, et al. Serum alpha-fetoprotein levels in patients with advanced hepatitis C: Results from the HALT-C Trial. *J Hepatol*. 2005; 43(3): 434–441, doi: [10.1016/j.jhep.2005.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.03.019).
69. Kim GA, Seock CH, Park JW, et al. Reappraisal of serum alpha-fetoprotein as a surveillance test for hepatocellular carcinoma during entecavir treatment. *Liver Int*. 2015; 35(1): 232–239, doi: [10.1111/liv.12516](https://doi.org/10.1111/liv.12516), indexed in Pubmed: [24576055](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24576055/).
70. Wong GLH, Chan HLY, Tse YK, et al. On-treatment alpha-fetoprotein is a specific tumor marker for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B receiving entecavir. *Hepatology*. 2014; 59(3): 986–995, doi: [10.1002/hep.26739](https://doi.org/10.1002/hep.26739), indexed in Pubmed: [24123097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24123097/).
71. Bolondi L, Gaiani S, Celli N, et al. Characterization of small nodules in cirrhosis by assessment of vascularity: the problem of hypovascular hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2005; 42(1): 27–34, doi: [10.1002/hep.20728](https://doi.org/10.1002/hep.20728), indexed in Pubmed: [15954118](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15954118/).
72. Forner A, Vilana R, Bianchi L, et al. Lack of arterial hypervascularity at contrast-enhanced ultrasound should not define the priority for diagnostic work-up of nodules <2 cm. *J Hepatol*. 2015; 62(1): 150–155, doi: [10.1016/j.jhep.2014.08.028](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.08.028), indexed in Pubmed: [25173969](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25173969/).
73. Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M, et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013; 59(2): 300–307, doi: [10.1016/j.jhep.2013.04.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.009), indexed in Pubmed: [23603669](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23603669/).

74. Roskams T. Anatomic pathology of hepatocellular carcinoma: impact on prognosis and response to therapy. *Clin Liver Dis.* 2011; 15(2): 245–59, vii, doi: [10.1016/j.cld.2011.03.004](https://doi.org/10.1016/j.cld.2011.03.004), indexed in Pubmed: 21689611.
75. American College of Radiology. Liver Imaging Reporting & Data System version 2018. <https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/RADS/LI-RADS/LI-RADS-2018-Core.pdf>.
76. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *The Lancet.* 2018; 391(10127): 1301–1314, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30010-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30010-2).
77. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30(1): 52–60, doi: [10.1055/s-0030-1247132](https://doi.org/10.1055/s-0030-1247132), indexed in Pubmed: 20175033.
78. 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(1): 97–104, doi: [10.1002/hep.21966](https://doi.org/10.1002/hep.21966), indexed in Pubmed: 18069697.
79. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology.* 2008; 47(1): 82–89, doi: [10.1002/hep.21933](https://doi.org/10.1002/hep.21933), indexed in Pubmed: 18008357.
80. Kuang M, Xie XY, Huang C, et al. Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg.* 2011; 15(12): 2165–2171, doi: [10.1007/s11605-011-1716-2](https://doi.org/10.1007/s11605-011-1716-2), indexed in Pubmed: 21972056.
81. Khan AS, Hussain HK, Johnson TD, et al. Value of delayed hypointensity and delayed enhancing rim in magnetic resonance imaging diagnosis of small hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver. *J Magn Reson Imaging.* 2010; 32(2): 360–366, doi: [10.1002/jmri.22271](https://doi.org/10.1002/jmri.22271), indexed in Pubmed: 20677263.
82. Omata M, Cheng AL, Kokudo N, et al. Asia-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: a 2017 update. *Hepatol Int.* 2017; 11(4): 317–370, doi: [10.1007/s12072-017-9799-9](https://doi.org/10.1007/s12072-017-9799-9), indexed in Pubmed: 28620797.
83. Abd Alkhalik Basha M, Abd El Aziz El Sammak D, El Sammak AA. Diagnostic efficacy of the Liver Imaging-Reporting and Data System (LI-RADS) with CT imaging in categorising small nodules (10-20 mm) detected in the cirrhotic liver at screening ultrasound. *Clin Radiol.* 2017; 72(10): 901.e1–901.e11, doi: [10.1016/j.crad.2017.05.019](https://doi.org/10.1016/j.crad.2017.05.019), indexed in Pubmed: 28673446.
84. Choi SH, Byun JHo, Kim SoY, et al. Liver Imaging Reporting and Data System v2014 With Gadoxetate Disodium-Enhanced Magnetic Resonance Imaging: Validation of LI-RADS Category 4 and 5 Criteria. *Invest Radiol.* 2016; 51(8): 483–490, doi: [10.1097/RLI.0000000000000258](https://doi.org/10.1097/RLI.0000000000000258), indexed in Pubmed: 26885632.
85. Lee SiE, An C, Hwang SH, et al. Extracellular contrast agent-enhanced MRI: 15-min delayed phase may improve the diagnostic performance for hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease. *Eur Radiol.* 2018; 28(4): 1551–1559, doi: [10.1007/s00330-017-5119-y](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5119-y), indexed in Pubmed: 29134355.
86. Liu W, Qin J, Guo R, et al. Accuracy of the diagnostic evaluation of hepatocellular carcinoma with LI-RADS. *Acta Radiol.* 2018; 59(2): 140–146, doi: [10.1177/0284185117716700](https://doi.org/10.1177/0284185117716700), indexed in Pubmed: 28648125.
87. Kim YY, An C, Kim S, et al. Diagnostic accuracy of prospective application of the Liver Imaging Reporting and Data System (LI-RADS) in gadoxetate-enhanced MRI. *Eur Radiol.* 2018; 28(5): 2038–2046, doi: [10.1007/s00330-017-5188-y](https://doi.org/10.1007/s00330-017-5188-y), indexed in Pubmed: 29230525.
88. Kim MJ. Current limitations and potential breakthroughs for the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver.* 2011; 5(1): 15–21, doi: [10.5009/gnl.2011.5.1.15](https://doi.org/10.5009/gnl.2011.5.1.15), indexed in Pubmed: 21461067.
89. Rosenkrantz AB, Lee L, Matza BW, et al. Infiltrative hepatocellular carcinoma: comparison of MRI sequences for lesion conspicuity. *Clin Radiol.* 2012; 67(12): e105–e111, doi: [10.1016/j.crad.2012.08.019](https://doi.org/10.1016/j.crad.2012.08.019), indexed in Pubmed: 23026725.
90. Kanematsu M, Semelka RC, Leonardou P, et al. Hepatocellular carcinoma of diffuse type: MR imaging findings and clinical manifestations. *J Magn Reson Imaging.* 2003; 18(2): 189–195, doi: [10.1002/jmri.10336](https://doi.org/10.1002/jmri.10336), indexed in Pubmed: 12884331.
91. Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003; 39(6): 1076–1084, doi: [10.1016/s0168-8278\(03\)00349-0](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(03)00349-0).
92. Hanna RF, Miloushev VZ, Tang An, et al. Comparative 13-year meta-analysis of the sensitivity and positive predictive value of ultrasound, CT, and MRI for detecting hepatocellular carcinoma. *Abdom Radiol (NY).* 2016; 41(1): 71–90, doi: [10.1007/s00261-015-0592-8](https://doi.org/10.1007/s00261-015-0592-8), indexed in Pubmed: 26830614.
93. Chou R, Cuevas C, Fu R, et al. Imaging Techniques for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2015; 162(10): 697–711, doi: [10.7326/M14-2509](https://doi.org/10.7326/M14-2509), indexed in Pubmed: 25984845.
94. Lee YJ, Lee JM, Lee JiS, et al. Hepatocellular carcinoma: diagnostic performance of multidetector CT and MR imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015; 275(1): 97–109, doi: [10.1148/radiol.14140690](https://doi.org/10.1148/radiol.14140690), indexed in Pubmed: 25559230.
95. Aubé C, Oberti F, Lonjon J, et al. CHIC Group. EASL and AASLD recommendations for the diagnosis of HCC to the test of daily practice. *Liver Int.* 2017; 37(10): 1515–1525, doi: [10.1111/liv.13429](https://doi.org/10.1111/liv.13429), indexed in Pubmed: 28346737.
96. Piscaglia F, Wilson SR, Lyschik A, et al. American College of Radiology Contrast Enhanced Ultrasound Liver Imaging Reporting and Data System (CEUS LI-RADS) for the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: a pictorial essay. *Ultraschall Med.* 2017; 38(3): 320–324, doi: [10.1055/s-0042-124661](https://doi.org/10.1055/s-0042-124661), indexed in Pubmed: 28329875.
97. Piscaglia F, Kudo M, Han KH, et al. Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma with Non-Invasive Imaging: a Plea for Worldwide Adoption of Standard and Precise Terminology for Describing Enhancement Criteria. *Ultraschall Med.* 2017; 38(1): 9–11, doi: [10.1055/s-0042-124204](https://doi.org/10.1055/s-0042-124204), indexed in Pubmed: 28249327.
98. Mueller C, Waldburger N, Stampfl U, et al. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma revisited. *Gut.* 2018; 67(5): 991–993, doi: [10.1136/gutjnl-2017-314981](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-314981), indexed in Pubmed: 28899984.
99. Shin J, Lee S, Kim S, et al. Characteristics and Early Recurrence of Hepatocellular Carcinomas Categorized as LR-M : Comparison with Those Categorized as LR -4 or 5. *J Magn Reson Imaging.* 2021, doi: [10.1002/jmri.27650](https://doi.org/10.1002/jmri.27650).
100. An C, Park S, Chung YE, et al. Curative Resection of Single Primary Hepatic Malignancy: Liver Imaging Reporting and Data System Category LR-M Portends a Worse Prognosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2017; 209(3): 576–583, doi: [10.2214/AJR.16.17478](https://doi.org/10.2214/AJR.16.17478), indexed in Pubmed: 28657851.
101. National Comprehensive Cancer Network. Hepatobiliary Cancers. Version 3.2021. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1438>.
102. Piscaglia F, Gianstefani A, Ravaioli M, et al. Bologna Liver Transplant Group. Criteria for diagnosing benign portal vein thrombosis in the assessment of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010; 16(5): 658–667, doi: [10.1002/lt.22044](https://doi.org/10.1002/lt.22044), indexed in Pubmed: 20440775.
103. Sorrentino P, Tarantino L, D'Angelo S, et al. Validation of an extension of the international non-invasive criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma to the characterization of macroscopic portal vein thrombosis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 26(4): 669–677, doi: [10.1111/j.1440-1746.2010.06564.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06564.x), indexed in Pubmed: 21054520.
104. Catalano OA, Choy G, Zhu A, et al. Differentiation of malignant thrombus from bland thrombus of the portal vein in patients with hepatocellular carcinoma: application of diffusion-weighted MR imaging. *Radiology.* 2010; 254(1): 154–162, doi: [10.1148/radiol.09090304](https://doi.org/10.1148/radiol.09090304), indexed in Pubmed: 20032150.
105. Voizard N, Cerny M, Assad A, et al. Assessment of hepatocellular carcinoma treatment response with LI-RADS: a pictorial review. *Insights Imaging.* 2019; 10(1): 121, doi: [10.1186/s13244-019-0801-z](https://doi.org/10.1186/s13244-019-0801-z), indexed in Pubmed: 31853668.
106. Yopp AC, Mansour JC, Beg MS, et al. Establishment of a multidisciplinary hepatocellular carcinoma clinic is associated with improved clinical outcome. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21(4): 1287–1295, doi: [10.1245/s10434-013-3413-8](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3413-8), indexed in Pubmed: 24318095.
107. Sinn DH, Choi GS, Park HC, et al. Multidisciplinary approach is associated with improved survival of hepatocellular carcinoma patients. *PLoS One.* 2019; 14(1): e0210730, doi: [10.1371/journal.pone.0210730](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0210730), indexed in Pubmed: 30640924.
108. Li X, Chen Q, Bi X, et al. Effects of multidisciplinary team on the outcomes of colorectal cancer patients with liver metastases. *Ann Palliat Med.* 2020; 9(5): 2741–2748, doi: [10.21037/apm-20-193](https://doi.org/10.21037/apm-20-193), indexed in Pubmed: 32921094.
109. Marszałek A, Langfort R, Rys J. Patomorfologia: standardy i przykłady dobrej praktyki oraz elementy diagnostyki różnicowej. Wytoczne dla zakładów/pracowni patomorfologii. 2020. <http://pol-pat.pl/index.php/2020/08/29/standardy-i-wytoczne-w-patomorfologii/>.
110. Paradis V, Fukuyama M, Park YN, Schrimacher P. Tumours of the liver and intrahepatic bile ducts. W WHO classification of tumours. 5th edition. Digestive System Tumours. Edited by the WHO Classification of Tumours Editorial Board, Lyon 2019: 216–239.
111. Sparchez Z, Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018; 10(7): 452–461, doi: [10.4254/wjh.v10.i7.452](https://doi.org/10.4254/wjh.v10.i7.452), indexed in Pubmed: 30079131.
112. Di Tommaso L, Spadaccini M, Donadon M, et al. Role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019; 25(40): 6041–6052, doi: [10.3748/wjg.v25.i40.6041](https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i40.6041), indexed in Pubmed: 31686761.
113. Russo FP, Imondi A, Lynch EN, et al. When and how should we perform a biopsy for HCC in patients with liver cirrhosis in 2018? A review. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(7): 640–646, doi: [10.1016/j.cld.2018.03.014](https://doi.org/10.1016/j.cld.2018.03.014), indexed in Pubmed: 29636240.

114. The Cancer Genome Atlas Research Network. *Cell*. 2017; 169: 1327–1341.
115. CCN Guidelines Version 3.2021 Hepatocellular carcinoma. www.nccn.org.
116. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol*. 2006; 44(1): 217–231, doi: [10.1016/j.jhep.2005.10.013](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2005.10.013), indexed in Pubmed: [16298014](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16298014/).
117. 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(4): 918–928, doi: [10.1002/1097-0142\(19850815\)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19850815)56:4<918::aid-cnrcr2820560437>3.0.co;2-e).
118. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology*. 1998; 28(3): 751–755, doi: [10.1002/hep.510280322](https://doi.org/10.1002/hep.510280322), indexed in Pubmed: [9731568](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9731568/).
119. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology*. 1999; 29(1): 62–67, doi: [10.1002/hep.510290145](https://doi.org/10.1002/hep.510290145), indexed in Pubmed: [9862851](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9862851/).
120. Villa E, Moles A, Ferretti I, et al. Natural history of inoperable hepatocellular carcinoma: estrogen receptors' status in the tumor is the strongest prognostic factor for survival. *Hepatology*. 2000; 32(2): 233–238, doi: [10.1053/jhep.2000.9603](https://doi.org/10.1053/jhep.2000.9603), indexed in Pubmed: [10915729](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10915729/).
121. Cabibbo G, Enea M, Atanasio M, et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010; 51(4): 1274–1283, doi: [10.1002/hep.23485](https://doi.org/10.1002/hep.23485), indexed in Pubmed: [20112254](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20112254/).
122. Amin MB, Edge SB. American Joint Committee on Cancer. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition. Springer, New York 2017.
123. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology*. 1998; 27(6): 1572–1577, doi: [10.1002/hep.510270616](https://doi.org/10.1002/hep.510270616), indexed in Pubmed: [9620329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9620329/).
124. Chan ACY, Fan ST, Poon RTP, et al. Evaluation of the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer tumour-node-metastasis (TNM) staging system for patients undergoing curative resection of hepatocellular carcinoma: implications for the development of a refined staging system. *HPB (Oxford)*. 2013; 15(6): 439–448, doi: [10.1111/j.1477-2574.2012.00617.x](https://doi.org/10.1111/j.1477-2574.2012.00617.x), indexed in Pubmed: [23659567](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23659567/).
125. Chevret S, Trinchet JC, Mathieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 1999; 31(1): 133–141, doi: [10.1016/s0168-8278\(99\)80173-1](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(99)80173-1).
126. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999; 19(3): 329–338, doi: [10.1055/s-2007-1007122](https://doi.org/10.1055/s-2007-1007122), indexed in Pubmed: [10518312](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10518312/).
127. Leung TWT, Tang AMY, 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(6): 1760–1769, doi: [10.1002/cncr.10384](https://doi.org/10.1002/cncr.10384), indexed in Pubmed: [11920539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11920539/).
128. Yau T, Tang VYF, Yao TJ, et al. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2014; 146(7): 1691–700, e3, doi: [10.1053/j.gastro.2014.02.032](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.02.032), indexed in Pubmed: [24583061](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24583061/).
129. Kitai S, Kudo M, Minami Y, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: a comparison of the biomarker-combined Japan Integrated Staging Score, the conventional Japan Integrated Staging Score and the BALAD Score. *Oncology*. 2008; 75 Suppl 1: 83–90, doi: [10.1159/000173428](https://doi.org/10.1159/000173428), indexed in Pubmed: [19092276](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19092276/).
130. Sohn JHo, Duran R, Zhao Y, et al. Validation of the Hong Kong Liver Cancer Staging System in Determining Prognosis of the North American Patients Following Intra-arterial Therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15(5): 746–755.e4, doi: [10.1016/j.cgh.2016.10.036](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.10.036), indexed in Pubmed: [27847278](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27847278/).
131. Sherman M. Staging for hepatocellular carcinoma: complex and confusing. *Gastroenterology*. 2014; 146(7): 1599–1602, doi: [10.1053/j.gastro.2014.04.026](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.04.026), indexed in Pubmed: [24780213](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780213/).
132. Marrero JA, Fontana RJ, Barrat A, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: comparison of 7 staging systems in an American cohort. *Hepatology*. 2005; 41(4): 707–716, doi: [10.1002/hep.20636](https://doi.org/10.1002/hep.20636), indexed in Pubmed: [15795889](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15795889/).
133. Cillo U, Bassanello M, Vitale A, et al. The critical issue of hepatocellular carcinoma prognostic classification: which is the best tool available? *J Hepatol*. 2004; 40(1): 124–131, doi: [10.1016/j.jhep.2003.09.027](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2003.09.027), indexed in Pubmed: [14672623](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14672623/).
134. Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S, et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103(3): 597–604, doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01604.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01604.x), indexed in Pubmed: [17970836](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17970836/).
135. Vitale A, Saracino E, Boccagni P, et al. Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc*. 2009; 41(4): 1260–1263, doi: [10.1016/j.transproceed.2009.03.054](https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2009.03.054), indexed in Pubmed: [19460533](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19460533/).
136. Llovet J, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2003; 362(9399): 1907–1917, doi: [10.1016/s0140-6736\(03\)14964-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(03)14964-1), indexed in Pubmed: [14667750](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14667750/).
137. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, et al. Panel of Experts in HCC-Design Clinical Trials. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2008; 100(10): 698–711, doi: [10.1093/jnci/djn134](https://doi.org/10.1093/jnci/djn134), indexed in Pubmed: [18477802](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18477802/).
138. Forner A, Llovet J, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012; 379(9822): 1245–1255, doi: [10.1016/s0140-6736\(11\)61347-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(11)61347-0), indexed in Pubmed: [22353262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22353262/).
139. Simon RM, Paik S, Hayes DF. Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101(21): 1446–1452, doi: [10.1093/jnci/djp335](https://doi.org/10.1093/jnci/djp335), indexed in Pubmed: [19815849](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815849/).
140. Pinyol R, Montal R, Bassaganyas L, et al. Molecular predictors of prevention of recurrence in HCC with sorafenib as adjuvant treatment and prognostic factors in the phase 3 STORM trial. *Gut*. 2019; 68(6): 1065–1075, doi: [10.1136/gutjnl-2018-316408](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316408), indexed in Pubmed: [30108162](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30108162/).
141. Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C, et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: a new evidence-based approach—the ALBI grade. *J Clin Oncol*. 2015; 33(6): 550–558, doi: [10.1200/JCO.2014.57.9151](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.57.9151), indexed in Pubmed: [25512453](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512453/).
142. Pinato DJ, Sharma R, Allara E, et al. The ALBI grade provides objective hepatic reserve estimation across each BCLC stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017; 66(2): 338–346, doi: [10.1016/j.jhep.2016.09.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.09.008), indexed in Pubmed: [27677714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27677714/).
143. Imanura H, Matsuyama Y, Tanaka E, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003; 38(2): 200–207, doi: [10.1016/s0168-8278\(02\)00360-4](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(02)00360-4), indexed in Pubmed: [12547409](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12547409/).
144. Ikai I, Arai S, Kojiro M, et al. Reevaluation of prognostic factors for survival after liver resection in patients with hepatocellular carcinoma in a Japanese nationwide survey. *Cancer*. 2004; 101(4): 796–802, doi: [10.1002/cncr.20426](https://doi.org/10.1002/cncr.20426), indexed in Pubmed: [15305412](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15305412/).
145. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, et al. Progression of alphafetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*. 2010; 10(1): 129–137, doi: [10.1111/j.1600-6143.2009.02750.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2009.02750.x), indexed in Pubmed: [20070666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20070666/).
146. Merani S, Majno P, Kneteman NM, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2011; 55(4): 814–819, doi: [10.1016/j.jhep.2010.12.040](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.12.040), indexed in Pubmed: [21334400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21334400/).
147. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology*. 2012; 56(1): 149–156, doi: [10.1002/hep.25603](https://doi.org/10.1002/hep.25603), indexed in Pubmed: [22271250](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22271250/).
148. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, et al. Liver Transplantation French Study Group. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including α -fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012; 143(4): 986–994.e3; quiz e14, doi: [10.1053/j.gastro.2012.05.052](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.05.052), indexed in Pubmed: [22750200](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22750200/).
149. Llovet JM, Peña CEA, Lathia CD, et al. SHARP Investigators Study Group. Plasma biomarkers as predictors of outcome in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(8): 2290–2300, doi: [10.1158/1078-0432.CCR-11-2175](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-2175), indexed in Pubmed: [22374331](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22374331/).
150. Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M, et al. Evidence-based Clinical Practice Guidelines for Hepatocellular Carcinoma: The Japan Society of Hepatology 2013 update (3rd JSH-HCC Guidelines). *Hepatol Res*. 2015; 45(2), doi: [10.1111/hepr.12464](https://doi.org/10.1111/hepr.12464), indexed in Pubmed: [25625806](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25625806/).
151. Roskams T, Kojiro M. Pathology of early hepatocellular carcinoma: conventional and molecular diagnosis. *Semin Liver Dis*. 2010; 30(1): 17–25, doi: [10.1055/s-0030-1247129](https://doi.org/10.1055/s-0030-1247129), indexed in Pubmed: [20175030](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175030/).
152. Hasegawa K, Kokudo N, Makuuchi M, et al. Comparison of resection and ablation for hepatocellular carcinoma: a cohort study based on a Japanese nationwide survey. *J Hepatol*. 2013; 58(4): 724–729, doi: [10.1016/j.jhep.2012.11.009](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.11.009), indexed in Pubmed: [23178708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23178708/).

153. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. *Hepatology*. 2013; 57(4): 1426–1435, doi: [10.1002/hep.25832](https://doi.org/10.1002/hep.25832), indexed in Pubmed: [22576353](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22576353/).
154. Takayasu K, Arai S, Sakamoto M, et al. Liver Cancer Study Group of Japan. Impact of resection and ablation for single hypovascular hepatocellular carcinoma ≤ 2 cm analysed with propensity score weighting. *Liver Int*. 2018; 38(3): 484–493, doi: [10.1111/liv.13670](https://doi.org/10.1111/liv.13670), indexed in Pubmed: [29266722](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29266722/).
155. 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(4): 1284–1290, doi: [10.1002/hep.23466](https://doi.org/10.1002/hep.23466), indexed in Pubmed: [20099299](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20099299/).
156. Sala M, Fuster J, Llovet JM, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Group. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004; 10(10): 1294–1300, doi: [10.1002/lt.20202](https://doi.org/10.1002/lt.20202), indexed in Pubmed: [15376311](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15376311/).
157. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, et al. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: an intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012; 55(1): 132–140, doi: [10.1002/hep.24680](https://doi.org/10.1002/hep.24680), indexed in Pubmed: [21932387](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21932387/).
158. Lope Cde, Tremosini S, Forner A, et al. Management of HCC. *Journal of Hepatology*. 2012; 56: S75–S87, doi: [10.1016/s0168-8278\(12\)60009-9](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(12)60009-9).
159. Forner A, Reig ME, de Lope CR, et al. Current strategy for staging and treatment: the BCLC update and future prospects. *Semin Liver Dis*. 2010; 30(1): 61–74, doi: [10.1055/s-0030-1247133](https://doi.org/10.1055/s-0030-1247133), indexed in Pubmed: [20175034](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20175034/).
160. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999; 30(6): 1434–1440, doi: [10.1002/hep.510300629](https://doi.org/10.1002/hep.510300629), indexed in Pubmed: [10573522](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10573522/).
161. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008; 134(7): 1908–1916, doi: [10.1053/j.gastro.2008.02.091](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2008.02.091), indexed in Pubmed: [18549877](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18549877/).
162. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015; 61(2): 526–536, doi: [10.1002/hep.27431](https://doi.org/10.1002/hep.27431), indexed in Pubmed: [25212123](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25212123/).
163. N'Kontchou G, Mahamoudi A, Aout M, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: long-term results and prognostic factors in 235 Western patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2009; 50(5): 1475–1483, doi: [10.1002/hep.23181](https://doi.org/10.1002/hep.23181), indexed in Pubmed: [19731239](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731239/).
164. Lencioni R, Cioni D, Crocetti L, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: long-term results of percutaneous image-guided radiofrequency ablation. *Radiology*. 2005; 234(3): 961–967, doi: [10.1148/radiol.2343040350](https://doi.org/10.1148/radiol.2343040350), indexed in Pubmed: [15665226](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15665226/).
165. Choi D, Lim HK, Rhim H, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol*. 2007; 17(3): 684–692, doi: [10.1007/s00330-006-0461-5](https://doi.org/10.1007/s00330-006-0461-5), indexed in Pubmed: [17093964](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17093964/).
166. Sala M, Llovet JM, Vilana R, et al. Barcelona Clinic Liver Cancer Group. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2004; 40(6): 1352–1360, doi: [10.1002/hep.20465](https://doi.org/10.1002/hep.20465), indexed in Pubmed: [15565564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15565564/).
167. Al-Shamsi HO, Abdel-Wahab R, Hassan MM, et al. Natural History of T1N0M0 Hepatocellular Carcinoma: Large-Scale Study in the United States. *Oncology*. 2017; 93(4): 233–242, doi: [10.1159/000455957](https://doi.org/10.1159/000455957), indexed in Pubmed: [28683459](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683459/).
168. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37(2): 429–442, doi: [10.1053/jhep.2003.50047](https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047), indexed in Pubmed: [12540794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12540794/).
169. Llovet J, Real M, Montaña X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002; 359(9319): 1734–1739, doi: [10.1016/s0140-6736\(02\)08649-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(02)08649-x), indexed in Pubmed: [12049862](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12049862/).
170. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35(5): 1164–1171, doi: [10.1053/jhep.2002.33156](https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33156), indexed in Pubmed: [11981766](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11981766/).
171. Takayasu K, Arai S, Kudo M, et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by Japanese guidelines. *J Hepatol*. 2012; 56(4): 886–892, doi: [10.1016/j.jhep.2011.10.021](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.10.021), indexed in Pubmed: [22173160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22173160/).
172. Burrel M, Reig M, Forner A, et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012; 56(6): 1330–1335, doi: [10.1016/j.jhep.2012.01.008](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.01.008), indexed in Pubmed: [22314428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22314428/).
173. 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): 1119–1128, doi: [10.1007/s00270-012-0394-0](https://doi.org/10.1007/s00270-012-0394-0), indexed in Pubmed: [22614031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22614031/).
174. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Semin Liver Dis*. 2012; 32(4): 348–359, doi: [10.1055/s-0032-1329906](https://doi.org/10.1055/s-0032-1329906), indexed in Pubmed: [23397536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23397536/).
175. Hucke F, Pinter M, Graziadei I, et al. How to STATE suitability and START transarterial chemoembolization in patients with intermediate stage hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2014; 61(6): 1287–1296, doi: [10.1016/j.jhep.2014.07.002](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.07.002), indexed in Pubmed: [25016222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25016222/).
176. 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): 908–943, doi: [10.1016/j.jhep.2011.12.001](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.12.001), indexed in Pubmed: [22424438](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22424438/).
177. Bruix J, Sherman M. American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatology*. 2011; 53(3): 1020–1022, doi: [10.1002/hep.24199](https://doi.org/10.1002/hep.24199), indexed in Pubmed: [21374666](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21374666/).
178. Tsochatzis E, Bosch J, Burroughs A. Liver cirrhosis. *Lancet*. 2014; 383(9930): 1749–1761, doi: [10.1016/s0140-6736\(14\)60121-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60121-5), indexed in Pubmed: [24480518](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24480518/).
179. Mazzaferro V, Sposito C, Zhou J, et al. Metroticket 2.0 Model for Analysis of Competing Risks of Death After Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2018; 154(1): 128–139, doi: [10.1053/j.gastro.2017.09.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.09.025), indexed in Pubmed: [28989060](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28989060/).
180. Mazzaferro V, Citterio D, Bhoori S, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma after tumour downstaging (XXL): a randomised, controlled, phase 2b/3 trial. *Lancet Oncol*. 2020; 21(7): 947–956, doi: [10.1016/s1470-2045\(20\)30224-2](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30224-2), indexed in Pubmed: [32615109](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32615109/).
181. 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): 212–220, doi: [10.1016/j.ctrv.2010.07.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.07.006), indexed in Pubmed: [20724077](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20724077/).
182. Forner A, Gilabert M, Bruix J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014; 11(9): 525–535, doi: [10.1038/nrclinonc.2014.122](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.122), indexed in Pubmed: [25091611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25091611/).
183. Llovet JM. Hepatocellular carcinoma. *Nature Reviews. Disease Primers* 2016.
184. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017; 14(4): 203–217, doi: [10.1038/nrgastro.2016.193](https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.193), indexed in Pubmed: [28053342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28053342/).
185. Krawczyk M, Zieniewicz K. Pierwotny rak wątroby. In: Krawczyk M. ed. *Chirurgia dróg żółciowych i wątroby*, t. 2. PZWL 2013.
186. Vogel A, Cervantes A, Chau I. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO Guidelines Committee e-Update – Hepatocellular Carcinoma Treatment Recommendations. ESMO 2020.
187. Benson AB, et al. D'Angelica M, Abbott DE Hepatobiliary Cancers, Version 2.202. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. JNCCN. 2021; 19(5).
188. Krawczyk M. Rak wątrobowokomórkowy. PZWL 2015.
189. Zieniewicz K. Rak wątrobowokomórkowy. In: Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W. ed. *Chirurgia onkologiczna*, t. 3. PZWL 2019.
190. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334(11): 693–699, doi: [10.1056/NEJM199603143341104](https://doi.org/10.1056/NEJM199603143341104), indexed in Pubmed: [8594428](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8594428/).
191. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt P, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012; 13(11): e11–e22, doi: [10.1016/s1470-2045\(11\)70175-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(11)70175-9).
192. Yao F. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33(6): 1394–1403, doi: [10.1053/jhep.2001.24563](https://doi.org/10.1053/jhep.2001.24563).
193. Mazzaferro V, Llovet J, Miceli R, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol*. 2009; 10(1): 35–43, doi: [10.1016/s1470-2045\(08\)70284-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(08)70284-5).

194. Grąt M, Wronka KM, Stypulkowski J, et al. The Warsaw Proposal for the Use of Extended Selection Criteria in Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24(2): 526–534, doi: [10.1245/s10434-016-5500-0](https://doi.org/10.1245/s10434-016-5500-0), indexed in Pubmed: [27531306](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27531306/).
195. Sapisochin G, Goldaracena N, Laurence JM, et al. The extended Toronto criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: A prospective validation study. *Hepatology*. 2016; 64(6): 2077–2088, doi: [10.1002/hep.28643](https://doi.org/10.1002/hep.28643), indexed in Pubmed: [27178646](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27178646/).
196. Toso C, Asthana S, Bigam DL, et al. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology*. 2009; 49(3): 832–838, doi: [10.1002/hep.22693](https://doi.org/10.1002/hep.22693), indexed in Pubmed: [19152426](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19152426/).
197. Lai Q, Nicolini D, Inostroza Nunez M, et al. A Novel Prognostic Index in Patients With Hepatocellular Cancer Waiting for Liver Transplantation: Time-Radiological-response-Alpha-fetoprotein-INflammation (TRAIN) Score. *Ann Surg*. 2016; 264(5): 787–796, doi: [10.1097/SLA.0000000000001881](https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000001881), indexed in Pubmed: [27429025](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27429025/).
198. Ye YF, Wang W, Wang T, et al. Role of [F] fludeoxyglucose positron emission tomography in the selection of liver transplantation candidates in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017; 16(3): 257–263, doi: [10.1016/s1499-3872\(17\)60011-0](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(17)60011-0), indexed in Pubmed: [28603093](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603093/).
199. Grąt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, et al. Combination of morphologic criteria and α -fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence. *World J Surg*. 2014; 38(10): 2698–2707, doi: [10.1007/s00268-014-2647-3](https://doi.org/10.1007/s00268-014-2647-3), indexed in Pubmed: [24858191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24858191/).
200. Sugawara Y, Tamura S, Makuuchi M. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. *Dig Dis*. 2007; 25(4): 310–312, doi: [10.1159/000106910](https://doi.org/10.1159/000106910), indexed in Pubmed: [17960065](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17960065/).
201. Grąt M, Krasnodębski M, Patkowski W, et al. Relevance of Pre-Transplant α -fetoprotein Dynamics in Liver Transplantation for Hepatocellular Cancer. *Ann Transplant*. 2016; 21: 115–124, doi: [10.12659/aot.894644](https://doi.org/10.12659/aot.894644), indexed in Pubmed: [26887339](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26887339/).
202. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, et al. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018; 67(1): 381–400, doi: [10.1002/hep.29485](https://doi.org/10.1002/hep.29485), indexed in Pubmed: [28859222](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28859222/).
203. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Use of the piggyback hepatectomy technique in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplantation*. 2008; 85(10): 1496–1499, doi: [10.1097/TP0b013e31816f6ec0](https://doi.org/10.1097/TP0b013e31816f6ec0), indexed in Pubmed: [18497692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18497692/).
204. Grąt M, Kornasiewicz O, Lewandowski Z, et al. The impact of surgical technique on the results of liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Transplant*. 2013; 18: 448–459, doi: [10.12659/AOT.884005](https://doi.org/10.12659/AOT.884005), indexed in Pubmed: [24008493](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24008493/).
205. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zülke C, et al. Sirolimus Use in Liver Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Randomized, Multicenter, Open-Label Phase 3 Trial. *Transplantation*. 2016; 100(1): 116–125, doi: [10.1097/TP.0000000000000965](https://doi.org/10.1097/TP.0000000000000965), indexed in Pubmed: [26555945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26555945/).
206. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl*. 2013; 19(1): 3–26, doi: [10.1002/lt.23566](https://doi.org/10.1002/lt.23566), indexed in Pubmed: [23281277](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23281277/).
207. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(7): 2286–2294, doi: [10.1245/s10434-014-4273-6](https://doi.org/10.1245/s10434-014-4273-6), indexed in Pubmed: [25472651](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25472651/).
208. Krawczyk M, Wasilewicz MP, Hartleb M, et al. Rozpoznanie i leczenie raka wątrobowokomórkowego – Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii. *Gastroenterologia Kliniczna*. 2015; 7(3): 65–89.
209. Grąt M. Transplantacja wątroby w leczeniu chorych z HCC. In: Jeziorski A, Rutkowski P, Wysocki W, ed. *Chirurgia onkologiczna*, t. 3. PZWL 2019.
210. Agarwal PD, Phillips P, Hillman L, et al. Multidisciplinary Management of Hepatocellular Carcinoma Improves Access to Therapy and Patient Survival. *J Clin Gastroenterol*. 2017; 51(9): 845–849, doi: [10.1097/MCG.0000000000000825](https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000000825), indexed in Pubmed: [28877082](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28877082/).
211. NCCN (2021) Hepatobiliary cancers (Hepatocellular) v. 2.2021. NCCN.
212. Roayaie S, Jibara G, Tabrizian P, et al. The role of hepatic resection in the treatment of hepatocellular cancer. *Hepatology*. 2015; 62(2): 440–451, doi: [10.1002/hep.27745](https://doi.org/10.1002/hep.27745), indexed in Pubmed: [25678263](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25678263/).
213. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2021; 7(1): 6, doi: [10.1038/s41572-020-00240-3](https://doi.org/10.1038/s41572-020-00240-3), indexed in Pubmed: [33479224](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33479224/).
214. Doyle A, Gorgen A, Muaddi H, et al. Outcomes of radiofrequency ablation as first-line therapy for hepatocellular carcinoma less than 3 cm in potentially transplantable patients. *J Hepatol*. 2019; 70(5): 866–873, doi: [10.1016/j.jhep.2018.12.027](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.027), indexed in Pubmed: [30615906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30615906/).
215. Xu Y, Shen Q, Wang N, et al. Microwave ablation is as effective as radiofrequency ablation for very-early-stage hepatocellular carcinoma. *Chin J Cancer*. 2017; 36(1): 14, doi: [10.1186/s40880-017-0183-x](https://doi.org/10.1186/s40880-017-0183-x), indexed in Pubmed: [28103953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28103953/).
216. Sasaki A, Kai S, Iwashita Y, et al. Microsatellite distribution and indication for locoregional therapy in small hepatocellular carcinoma. *Cancer*. 2005; 103(2): 299–306, doi: [10.1002/cncr.20798](https://doi.org/10.1002/cncr.20798), indexed in Pubmed: [15578688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15578688/).
217. Ng KKC, Chok KSH, Chan ACY, et al. Randomized clinical trial of hepatic resection versus radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2017; 104(13): 1775–1784, doi: [10.1002/bjs.10677](https://doi.org/10.1002/bjs.10677), indexed in Pubmed: [29091283](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29091283/).
218. Kudo M, Hasegawa K, Kawaguchi Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery versus radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial): Analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2021; 39(15_suppl): 4093–4093, doi: [10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4093](https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.15_suppl.4093).
219. Izumi N, Hasegawa K, Nishioka Y, et al. A multicenter randomized controlled trial to evaluate the efficacy of surgery vs. radiofrequency ablation for small hepatocellular carcinoma (SURF trial). *J Clin Oncol*. 2019; 37(15_suppl): 4002–4002, doi: [10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4002](https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4002).
220. Zhang M, Ma H, Zhang J, et al. Comparison of microwave ablation and hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Oncol Targets Ther*. 2017; 10: 4829–4839, doi: [10.2147/OTTS.141968](https://doi.org/10.2147/OTTS.141968), indexed in Pubmed: [29042794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29042794/).
221. Lee MW, Kang D, Lim HK, et al. Updated 10-year outcomes of percutaneous radiofrequency ablation as first-line therapy for single hepatocellular carcinoma < 3 cm: emphasis on association of local tumor progression and overall survival. *Eur Radiol*. 2020; 30(4): 2391–2400, doi: [10.1007/s00330-019-06575-0](https://doi.org/10.1007/s00330-019-06575-0), indexed in Pubmed: [31900708](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31900708/).
222. Bai XM, Cui M, Yang W, et al. The 10-year Survival Analysis of Radiofrequency Ablation for Solitary Hepatocellular Carcinoma 5 cm or Smaller: Primary versus Recurrent HCC. *Radiology*. 2021; 300(2): 458–469, doi: [10.1148/radiol.2021200153](https://doi.org/10.1148/radiol.2021200153), indexed in Pubmed: [34003058](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34003058/).
223. Xia Y, Li J, Liu G, et al. Long-term Effects of Repeat Hepatectomy vs Percutaneous Radiofrequency Ablation Among Patients With Recurrent Hepatocellular Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6(2): 255–263, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.4477](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.4477), indexed in Pubmed: [31774468](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31774468/).
224. Cho YKu, Kim JK, Kim MiY, et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009; 49(2): 453–459, doi: [10.1002/hep.22648](https://doi.org/10.1002/hep.22648), indexed in Pubmed: [19065676](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19065676/).
225. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 52(3): 380–388, doi: [10.1016/j.jhep.2009.12.004](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.12.004), indexed in Pubmed: [20149473](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20149473/).
226. Galle P, Forner A, Llovet J, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 182–236, doi: [10.1016/j.jhep.2018.03.019](https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.019).
227. Glassberg MB, Ghosh S, Clymer JW, et al. Microwave ablation compared with radiofrequency ablation for treatment of hepatocellular carcinoma and liver metastases: a systematic review and meta-analysis. *Oncol Targets Ther*. 2019; 12: 6407–6438, doi: [10.2147/OTTS.204340](https://doi.org/10.2147/OTTS.204340), indexed in Pubmed: [31496742](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31496742/).
228. An C, Li WZ, Huang ZM, et al. Small single perivascular hepatocellular carcinoma: comparisons of radiofrequency ablation and microwave ablation by using propensity score analysis. *Eur Radiol*. 2021; 31(7): 4764–4773, doi: [10.1007/s00330-020-07571-5](https://doi.org/10.1007/s00330-020-07571-5), indexed in Pubmed: [33399908](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33399908/).
229. Feng Y, Wang Le, Lv H, et al. Microwave ablation versus radiofrequency ablation for perivascular hepatocellular carcinoma: a propensity score analysis. *HPB (Oxford)*. 2021; 23(4): 512–519, doi: [10.1016/j.hpb.2020.08.006](https://doi.org/10.1016/j.hpb.2020.08.006), indexed in Pubmed: [32839089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32839089/).
230. Della Corte A, Ratti F, Monfardini L, et al. Comparison between percutaneous and laparoscopic microwave ablation of hepatocellular carcinoma. *Int J Hyperthermia*. 2020; 37(1): 542–548, doi: [10.1080/02656736.2020.1769869](https://doi.org/10.1080/02656736.2020.1769869), indexed in Pubmed: [32469252](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32469252/).
231. Wong J, Lee KF, Yu SCH, et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus surgical radiofrequency ablation for malignant liver tumours: the

- long-term results. *HPB (Oxford)*. 2013; 15(8): 595–601, doi: [10.1111/hpb.12014](https://doi.org/10.1111/hpb.12014), indexed in Pubmed: 23458320.
232. Khan MR, Poon RTP, Ng KK, et al. Comparison of percutaneous and surgical approaches for radiofrequency ablation of small and medium hepatocellular carcinoma. *Arch Surg*. 2007; 142(12): 1136–43; discussion 1143, doi: [10.1001/archsurg.142.12.1136](https://doi.org/10.1001/archsurg.142.12.1136), indexed in Pubmed: 18086979.
233. Crocetti L, de Baère T, Pereira PL, et al. CIRSE Standards of Practice on Thermal Ablation of Liver Tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020; 43(7): 951–962, doi: [10.1007/s00270-020-02471-z](https://doi.org/10.1007/s00270-020-02471-z), indexed in Pubmed: 32382856.
234. Maeda M, Saeki I, Sakaida I, et al. Complications after Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study Involving 9,411 Japanese Patients. *Liver Cancer*. 2020; 9(1): 50–62, doi: [10.1159/000502744](https://doi.org/10.1159/000502744), indexed in Pubmed: 32071909.
235. Chu HHo, Kim JH, Yoon HK, et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. *J Vasc Interv Radiol*. 2019; 30(10): 1533–1543, doi: [10.1016/j.jvir.2019.06.006](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.06.006), indexed in Pubmed: 31471190.
236. Jiang C, Cheng G, Liao M, et al. Individual or combined transcatheter arterial chemoembolization and radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: a time-to-event meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021; 19(1): 81, doi: [10.1186/s12957-021-02188-4](https://doi.org/10.1186/s12957-021-02188-4), indexed in Pubmed: 33741001.
237. Liu D, Liu M, Su L, et al. Transarterial Chemoembolization Followed by Radiofrequency Ablation for Hepatocellular Carcinoma: Impact of the Time Interval between the Two Treatments on Outcome. *J Vasc Interv Radiol*. 2019; 30(12): 1879–1886, doi: [10.1016/j.jvir.2019.07.029](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2019.07.029), indexed in Pubmed: 31669087.
238. Bauschke A, Altendorf-Hofmann A, Ardelit M, et al. Impact of successful local ablative bridging therapy prior to liver transplantation on long-term survival in patients with hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020; 146(7): 1819–1827, doi: [10.1007/s00432-020-03215-9](https://doi.org/10.1007/s00432-020-03215-9), indexed in Pubmed: 32356179.
239. Cammà C, Schepisi F, Orlando A, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology*. 2002; 224(1): 47–54, doi: [10.1148/radiol.2241011262](https://doi.org/10.1148/radiol.2241011262), indexed in Pubmed: 12091661.
240. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology*. 2003; 37(2): 429–442, doi: [10.1053/jhep.2003.50047](https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50047), indexed in Pubmed: 12540794.
241. Biederman DM, Titano JJ, Korff RA, et al. Radiation Segmentectomy versus Selective Chemoembolization in the Treatment of Early-Stage Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol*. 2018; 29(1): 30–37.e2, doi: [10.1016/j.jvir.2017.08.026](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.08.026), indexed in Pubmed: 29169782.
242. Kang YJ, Lee BC, Kim JK, et al. Conventional Versus Small Doxorubicin-eluting Bead Transcatheter Arterial Chemoembolization for Treating Barcelona Clinic Liver Cancer Stage 0/A Hepatocellular Carcinoma. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2020; 43(1): 55–64, doi: [10.1007/s00270-019-02349-9](https://doi.org/10.1007/s00270-019-02349-9), indexed in Pubmed: 31646378.
243. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, et al. PRECISION ITALIA STUDY GROUP. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2014; 111(2): 255–264, doi: [10.1038/bjc.2014.199](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.199), indexed in Pubmed: 24937669.
244. Lammer J, Malagari K, Vogl T, et al. PRECISION V Investigators. 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, doi: [10.1007/s00270-009-9711-7](https://doi.org/10.1007/s00270-009-9711-7), indexed in Pubmed: 19908093.
245. Bolondi L, Cillo U, Colombo M, et al. Italian Association for the Study of the Liver (AISF), AISF Expert Panel, AISF Coordinating Committee. Position paper of the Italian Association for the Study of the Liver (AISF): the multidisciplinary clinical approach to hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis*. 2013; 45(9): 712–723, doi: [10.1016/j.dld.2013.01.012](https://doi.org/10.1016/j.dld.2013.01.012), indexed in Pubmed: 23769756.
246. Kim JH, Shim JUH, Lee HC, et al. New intermediate-stage subclassification for patients with hepatocellular carcinoma treated with transarterial chemoembolization. *Liver Int*. 2017; 37(12): 1861–1868, doi: [10.1111/liv.13487](https://doi.org/10.1111/liv.13487), indexed in Pubmed: 28581250.
247. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, et al. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology*. 2016; 64(1): 106–116, doi: [10.1002/hep.28453](https://doi.org/10.1002/hep.28453), indexed in Pubmed: 26765068.
248. Facciorusso A, Di Maso M, Muscatello N. Drug-eluting beads versus conventional chemoembolization for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2016; 48(6): 571–577, doi: [10.1016/j.dld.2016.02.005](https://doi.org/10.1016/j.dld.2016.02.005), indexed in Pubmed: 26965785.
249. Bargellini I, Lorenzoni V, Lorenzoni G, et al. Duration of response after DEB-TACE compared to lipiodol-TACE in HCC-naïve patients: a propensity score matching analysis. *Eur Radiol*. 2021 [Epub ahead of print], doi: [10.1007/s00330-021-07905-x](https://doi.org/10.1007/s00330-021-07905-x), indexed in Pubmed: 33871708.
250. Zhang ZS, Li HZ, Ma C, et al. Conventional versus drug-eluting beads chemoembolization for infiltrative hepatocellular carcinoma: a comparison of efficacy and safety. *BMC Cancer*. 2019; 19(1): 1162, doi: [10.1186/s12885-019-6386-6](https://doi.org/10.1186/s12885-019-6386-6), indexed in Pubmed: 31783814.
251. Ikeda M, Inaba Y, Tanaka T, et al. A prospective randomized controlled trial of selective transarterial chemoembolization using drug-eluting beads loaded with epirubicin versus selective conventional transarterial chemoembolization using epirubicin-lipiodol for hepatocellular carcinoma: The JIVROSG-1302 PRESIDENT study. *J Clin Oncol*. 2020; 38(15_suppl): 4518–4518, doi: [10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4518](https://doi.org/10.1200/jco.2020.38.15_suppl.4518).
252. Mezhir JJ, Fong Y, Fleischer D, et al. Pyogenic abscess after hepatic artery embolization: a rare but potentially lethal complication. *J Vasc Interv Radiol*. 2011; 22(2): 177–182, doi: [10.1016/j.jvir.2010.10.014](https://doi.org/10.1016/j.jvir.2010.10.014), indexed in Pubmed: 21195630.
253. Chang L, Wang W, Jiang N, et al. Dexamethasone prevents TACE-induced adverse events: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(47): e23191, doi: [10.1097/MD.00000000000023191](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000023191), indexed in Pubmed: 33217828.
254. Chen S, Peng Z, Zhang Y, et al. Lack of Response to Transarterial Chemoembolization for Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma: Abandon or Repeat? *Radiology*. 2021; 298(3): 680–692, doi: [10.1148/radiol.2021202289](https://doi.org/10.1148/radiol.2021202289), indexed in Pubmed: 33464183.
255. Meyer T, Fox R, Ma YT, et al. Sorafenib in combination with transarterial chemoembolisation in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (TACE 2): a randomised placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017; 2(8): 565–575, doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30156-5](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30156-5), indexed in Pubmed: 28648803.
256. Garin E, Palard X, Rolland Y. Personalised Dosimetry in Radioembolisation for HCC: Impact on Clinical Outcome and on Trial Design. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(6), doi: [10.3390/cancers12061557](https://doi.org/10.3390/cancers12061557), indexed in Pubmed: 32545572.
257. Salem R, Lewandowski RJ, Kulik L, et al. Radioembolization results in longer time-to-progression and reduced toxicity compared with chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2011; 140(2): 497–507.e2, doi: [10.1053/j.gastro.2010.10.049](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2010.10.049), indexed in Pubmed: 21044630.
258. Salem R, Gordon AC, Mouli S, et al. Y90 Radioembolization Significantly Prolongs Time to Progression Compared With Chemoembolization in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2016; 151(6): 1155–1163.e2, doi: [10.1053/j.gastro.2016.08.029](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.08.029), indexed in Pubmed: 27575820.
259. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. SARAH Trial Group. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18(12): 1624–1636, doi: [10.1016/S1470-2045\(17\)30683-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30683-6), indexed in Pubmed: 29107679.
260. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. Asia-Pacific Hepatocellular Carcinoma Trials Group. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36(19): 1913–1921, doi: [10.1200/JCO.2017.76.0892](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.0892), indexed in Pubmed: 29498924.
261. Hermann AL, Dieudonné A, Ronot M, et al. SARAH Trial Group. Relationship of Tumor Radiation-absorbed Dose to Survival and Response in Hepatocellular Carcinoma Treated with Transarterial Radioembolization with Y in the SARAH Study. *Radiology*. 2020; 296(3): 673–684, doi: [10.1148/radiol.2020191606](https://doi.org/10.1148/radiol.2020191606), indexed in Pubmed: 32602828.
262. Somma F, Stola V, Serra N, et al. Yttrium-90 trans-arterial radioembolization in advanced-stage HCC: The impact of portal vein thrombosis on survival. *PLoS One*. 2019; 14(5): e0216935, doi: [10.1371/journal.pone.0216935](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216935), indexed in Pubmed: 31141552.
263. Salem R, Gilbertsen M, Butt Z, et al. Increased quality of life among hepatocellular carcinoma patients treated with radioembolization, compared with chemoembolization. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11(10): 1358–1365.e1, doi: [10.1016/j.cgh.2013.04.028](https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.04.028), indexed in Pubmed: 23644386.
264. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16(13): 1344–1354, doi: [10.1016/S1470-2045\(15\)00198-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00198-9), indexed in Pubmed: 26361969.

265. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4): 378–390, doi: [10.1056/NEJMoa0708857](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708857), indexed in Pubmed: [18650514](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18650514/).
266. Zhang X, Yang XR, Huang XW, et al. Sorafenib in treatment of patients with advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012; 11(5): 458–466, doi: [10.1016/s1499-3872\(12\)60209-4](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(12)60209-4).
267. McNamara MG, Slagter AE, Nuttall C, et al. Sorafenib as first-line therapy in patients with advanced Child-Pugh B hepatocellular carcinoma—a meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2018; 105: 1–9, doi: [10.1016/j.ejca.2018.09.031](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.09.031), indexed in Pubmed: [30384012](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30384012/).
268. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, et al. Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019; 5(11): 1582–1588, doi: [10.1001/jamaoncol.2019.2792](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.2792), indexed in Pubmed: [31486832](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31486832/).
269. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391(10126): 1163–1173, doi: [10.1016/s0140-6736\(18\)30207-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30207-1), indexed in Pubmed: [29433850](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29433850/)
270. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2013; 31(32): 4067–4075, doi: [10.1200/JCO.2012.45.8372](https://doi.org/10.1200/JCO.2012.45.8372), indexed in Pubmed: [24081937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24081937/).
271. Fizazi K, Maillard A, Penel N, et al. A phase III trial of empiric chemotherapy with cisplatin and gemcitabine or systemic treatment tailored by molecular gene expression analysis in patients with carcinomas of an unknown primary (CUP) site (GEFCAP1 04). *Ann Oncol.* 2019; 30(Suppl. 5): v851, doi: [10.1093/annonc/mdz394](https://doi.org/10.1093/annonc/mdz394).
272. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382(20): 1894–1905, doi: [10.1056/NEJMoa1915745](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915745), indexed in Pubmed: [32402160](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32402160/).
273. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389(10064): 56–66, doi: [10.1016/s0140-6736\(16\)32453-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(16)32453-9), indexed in Pubmed: [27932229](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27932229/)
274. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379(1): 54–63, doi: [10.1056/NEJMoa1717002](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1717002), indexed in Pubmed: [29972759](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972759/).
275. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, et al. REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20(2): 282–296, doi: [10.1016/S1470-2045\(18\)30937-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30937-9), indexed in Pubmed: [30665869](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30665869/).
276. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. KEYNOTE-240 investigators. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2020; 38(3): 193–202, doi: [10.1200/JCO.19.01307](https://doi.org/10.1200/JCO.19.01307), indexed in Pubmed: [31790344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31790344/).