

Νεότερες εξελίξεις στη χειρουργική αντιμετώπιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Γ. Ίμβριος

Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί ένα από τα συχνότερα απαντώμενα νεοπλάσματα στον άνθρωπο, αντιπροσωπεύοντας το 5% περίπου όλων των καρκίνων και το 90% των πρωτοπαθών καρκίνων του ήπατος παγκόσμια¹. Είναι υπεύθυνος για 500.000 θανάτους ετησίως και συνδέεται με την παρουσία Β ή C χρόνιας ιογενούς λοίμωξης, αλλά και με άλλης αιτιολογίας χρόνιες ηπατικές νόσους όπως η πρωτοπαθής χολική κίρρωση, η αυτοάνοσος ηπατίτιδα και η νόσος του Wilson¹⁻⁶.

Η εκάστοτε ενδεδειγμένη θεραπεία του ΗΚΚ εξαρτάται από πολλές παραμέτρους, οι βασικότερες από τις οποίες είναι ο βαθμός ηπατικής επάρκειας του ασθενούς, το μέγεθος και η μονήρης ή πολυεστιακή εντόπιση της νόσου.

Από τις θεραπευτικές μεθόδους που έχουν προταθεί για την αντιμετώπιση του ΗΚΚ, η χειρουργική εκτομή είναι η μόνη που, εφ' όσον εφαρμοσθεί με συ-

γκεκριμένα κριτήρια, προσφέρει αποτελεσματική θεραπεία και αυξημένες πιθανότητες για ίαση⁷.

Το είδος και η έκταση της εγχείρησης που έχει επιλεγεί, εξαρτάται από την εντόπιση της νεοπλασίας και βασική αρχή – πλην της ριζικότητας της επέμβασης – είναι η παραμονή όσο το δυνατόν περισσότερου υγιούς ιστού με όριο το 25% της λειτουργικής ηπατικής μάζας. Σημαντικό περιοριστικό ρόλο στην προκειμένη περίπτωση, διαδραματίζει η υπολειπόμενη ηπατική λειτουργία, που εξαρτάται από το βαθμό της βλάβης του ήπατος από την υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο^{8,9}.

Για τις περιπτώσεις όπου ο ΗΚΚ συνυπάρχει με κίρρωση, η μεταμόσχευση ήπατος θα μπορούσε να αποτελέσει αξιόπιστη θεραπεία με βασικούς περιοριστικούς όρους το μέγεθος, την πολυεστιακότητα, την διήθηση ηπατικού αγγείου και την επέκταση του νεοπλάσματος έξω από την κάψα του ήπατος.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (3): 99-106

Προεγχειρητική διερεύνηση και κλινική εκτίμηση

Βασική προϋπόθεση για τον σχεδιασμό της χειρουργικής αντιμετώπισης, είναι ο καθορισμός του βαθμού επάρκειας του ήπατος. Η εκτίμησή της γίνεται με συνδυασμό περισσότερων της μίας μεθόδων, δεδομένου ότι δεν υπάρχει μία και μόνο εξέταση με την οποία να αξιολογείται η ηπατική επάρκεια με ακριβεία^{8,10,11}. Αλλά και παρά τον υπολογισμό της, δεν είναι βέβαιο ότι το παραμένον τμήμα του ήπατος θα αντιστοιχεί στην αναμενόμενη υπολειπόμενη λειτουργικότητα, επειδή ο βαθμός δυσλειτουργίας των ηπατοκυττάρων δεν είναι ομοιόμορφα διαμοιρασμένος σε κάθε ηπατικό τμήμα.

Σημαντικές πληροφορίες για την συνθετική ικανότητα του ήπατος, μπορούν να αντληθούν από την λευκωματίνη του ορού και από τον προσδιορισμό του χρόνου προθρομβίνης (PT). Αδυναμία να διατηρηθεί το επίπεδο της λευκωματίνης ορού στα 3 g/dl και παράταση του PT πέραν των 3 δευτερολέπτων, αποτελούν επιβαρυντικά προγνωστικά στοιχεία^{2,10,11}. Επίσης η αυξημένη χολερυθρίνη στο κεντρικό ήπαρ, είναι ένας αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης για την ηπατική δυσλειτουργία^{2,10,11}. Σημαντικές πληροφορίες για την ηπατοκυτταρική λειτουργία λαμβάνονται από την χρήση ειδικών δοκιμασιών όπως η κάθαρση του πράσινου της ινδοκυανίνης (Indocyanine Green Clearance, ICG), ο βαθμός μεταβολισμού της λιδοκαΐνης σε μοπο-

ethylglycineyldide (MEGX), η δοκιμασία ανοχής γλυκόζης από τον στόματος καθώς και άλλων μεθόδων (coffein clearance, aminopyrine breath test κλπ). Επίσης χρησιμοποιείται ο προσδιορισμός του κυτοχρώματος a, (+a3), στα ηπατικά μιτοχόνδρια (από ηπατική βιοψία), ο όγκος του ήπατος με CT scan και το σπινθηρογράφημα με ^{99m}Tc-GSA (technetium – 99m diethylenetriamine - pentaacetic acid – galactosyl - human serum albumin)^{8,12}. Σχετικά πρόσφατα έχει χρησιμοποιηθεί η μέτρηση της μάζας του ήπατος με ελικοειδή αξονική τομογραφία (Spiral CT) βάσει συγκεκριμένου λογισμικού. Μπορεί έτσι να υπολογισθεί η μάζα του ήπατος που αναμένεται να παραμείνει μετά την εκτομή του νεοπλάσματος. Η μέθοδος έχει εφαρμογή στους ασθενείς χωρίς επηρεασμένη ηπατική λειτουργία ή, εφόσον υπάρχει υποκείμενη ηπατική νόσος, στο αποκαλούμενο “Child-Pugh Hyper A” στάδιο. Η μέθοδος μειονεκτεί επειδή δεν μπορεί να υπολογισθεί με ακριβεία η υπολειπόμενη λειτουργικότητα στο παρέγχυμα που απομένει μετά την ηπατεκτομή, επειδή το παρέγχυμα που δυσλειτουργεί δεν κατανέμεται με ομοιογένεια σε όλο το ήπαρ¹³. Όλα τα παραπάνω πρέπει να συνεκτιμώνται με το στάδιο κατά Child – Pugh (Πιν.1) του ασθενούς^{8,12}.

Η λεπτομερής κατάδειξη της θέσης του νεοπλάσματος και της σχέσης του με τα “πέριξ” αγγειακά και χο-

Πίνακας 1. Κατάταξη κίρρωσης κατά Child-Pugh

	1 βαθμός	2 βαθμοί	3 βαθμοί
Χολερυθρίνη(mg/dL)	<2	2-3	>3
Ασθενείς PBC & PSC*	<4	4-10	>10
Αλβουμίνη(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
PT:παράταση σε sec	<3	4-6	>6
INR	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ασκίτις	οχι	Μικρού βαθμού ή ελεγχόμενος με αγωγή	Μέσης ή μεγάλης βαρύτητας
Εγχεφαλοπάθεια	οχι	Στάδιο 1-2	Στάδιο 3-4

*: PBC:Πρωτοπαθής χολική κίρρωση, PSC:Πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτις. Στάδιο κατά Child-Pugh & score: A = 5-6, B = 7-9, C = 10-15

ληφόρα στοιχεία, αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τον σχεδιασμό της εγχείρησης. Η χρήση των υπερήχων, της αξονικής τομογραφίας, της ελικοειδούς αξονικής τομογραφίας (Spiral CT), της μαγνητικής τομογραφίας (MRI/MRI+gadolinium) και κατά δεύτερο λόγο της αγγειογραφίας της ηπατικής αρτηρίας, μπορούν, επιλεγόμενες καταλλήλως, να χαρτογραφίσουν με λεπτομέρεια την μάζα¹⁴⁻¹⁷. Εξάλλου η έγχυση λιπιδόλης στο τέλος της αγγειογραφίας μας επιτρέπει να ανιχνεύσουμε τις πιθανές δορυφόρες μικροεστίες, μετά από παρέλευση 10-12 ημερών με την βοήθεια της αξονικής τομογραφίας¹⁸.

Η βιοψία της μάζας θεωρείται από πολλούς συγγραφείς απαραίτητη. Υπάρχουν όμως ενστάσεις για την χρησιμότητά της είτε επειδή μπορεί να παρουσιάζει τεχνικές δυσκολίες, είτε επειδή εμφανίζει σημαντικό ποσοστό λανθασμένων αρνητικών αποτελεσμάτων (-40%). Επίσης δεν πρέπει να υποτιμηθεί ο κίνδυνος της διασποράς της νεοπλασίας στο μυικό τοίχωμα κατά την πορεία της βελόνας, ιδιαίτερα όταν η βιοψία γίνεται σε νεοπλάσματα με επιφανειακή εντόπιση^{19,20}.

Για τους ανωτέρω λόγους, σήμερα έχει γίνει αποδεκτό ότι, σε κίρρωτικούς ασθενείς δεν είναι απαραίτητη η διενέργεια βιοψίας ήπατος προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του ΗΚΚ, αλλά αρκούν δύο διαφορετικές ακτινολογικές μέθοδοι οι οποίες να απεικονίζουν όγκο μεγαλύτερο ή ίσο των 2 cm, με σκιαγραφική ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση, ή ακόμη και μία απεικονιστική μέθοδος και επίπεδα α-εμβρυικής πρωτεΐνης (AFP) υψηλότερα των 400 ng/ml⁶.

Σημαντικό ρόλο διαδραματίζει η ύπαρξη μεταστάσεων. Πρέπει να ερευνηθεί σχολαστικά η προσβολή τόσο των λεμφαδένων των πυλών του ήπατος (CT/MRI), όσο και πιθανών πνευμονικών (Rö θώρακος, CT/MRI) και οστικών μεταστάσεων (Scanning οστών, CT/MRI). Η παρουσία νεοπλασματικών πυλαίων λεμφαδένων ή απομακρυσμένων μεταστατικών εστιών, χειροτερεύει την πρόγνωση ή κάνει μη αποτελεσματικές - και συνεπώς χωρίς ένδειξη-, τις περισσότερες από τις προτεινόμενες θεραπείες.

Διεγχειρητικά η χρήση νέων τεχνολογιών, όπως ο διεγχειρητικός υπέρηχος, διευκολύνουν έτι περαιτέρω την οριοθέτηση του νεοπλάσματος και την πιθανή

επέκταση του νεοπλάσματος εντός του αυλού αγγειακού στελέχους του ήπατος^{8,19}. Οι εγχειρητικές δυνατότητες σήμερα έχουν βελτιωθεί σημαντικά με νέες τεχνικές, όπως η χρήση μηχανήματος εκτομής με υπερήχους (Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator, CUSA), η χρήση εκτοξευτήρος "ακτίνο" ύδατος (jet-cutter), ο συνδυασμός Nd:YAG Laser και CO₂ Laser, η διαθερμία πλάσματος αερίου αργού (Argon Beam), το αναρροφητικό νυστέρι, διάφορα εργαλεία εκτομής με υπερήχους και η εναπόθεση βιολογικής κόλλας στις επιφανείες εκτομής (Tiessel spray)²¹.

Σε κάθε περίπτωση πρέπει να εκτιμηθεί η γενική κατάσταση του ασθενούς πριν την λήψη οποιασδήποτε θεραπευτικής απόφασης. Σημαντική βοήθεια προς αυτή την κατεύθυνση προσφέρει ο δείκτης Karnofsky (Karnofsky Performance Status, KPS) προκειμένου να ταξινομηθεί ένας ασθενής αν είναι προχωρημένου ή τελικού σταδίου, κατάσταση που θα απέκλειε την εφαρμογή της πλειονότητας των υπάρχουσών θεραπευτικών παρεμβάσεων²².

Εγχειρητικές ενδείξεις και κριτήρια ηπατεκτομής

Η νόσος συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και απο τους ασθενείς με ΗΚΚ, μόνο το 30% θεωρούνται υποψήφιοι για εγχειρητική αντιμετώπιση. Αυτό οφείλεται στο στάδιο της συνυπάρχουσας κίρρωσης, στο μέγεθος του νεοπλάσματος και στην παρουσία μεταστάσεων^{2,8,12}.

Οι αντενδείξεις, που είναι γενικής αποδοχής, είναι οι πολλαπλές εντοπίσεις του νεοπλάσματος, ιδιαίτερα αν αφορούν και στους δύο λοβούς, οι εξωηπατικές μεταστάσεις και η σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία^{3,11,21}. Η ένδειξη για ηπατεκτομή σε ασθενή με ΗΚΚ εξαρτάται κυρίως από δύο παράγοντες: την υπολειπόμενη ηπατική λειτουργική επάρκεια και τη σταδιοποίηση του νεοπλάσματος.

Όσον αφορά τον πρώτο παράγοντα, υπάρχουν συγκεκριμένα κριτήρια για την ένδειξη χειρουργικής αντιμετώπισης, που περιλαμβάνουν την παρουσία ή μη ασκίτη, το επίπεδο της ολικής χολερυθρίνης του πλάσματος και το ρυθμό κάθαρσης του πράσινου της ινδοκυανίνης στα 15 λεπτά (ICG-R15). Το τελευταίο θα μπορούσε να αντικατασταθεί - ή και να συνεκτιμηθεί - με άλλες μεθόδους εκτίμησης της ηπατικής λειτουργικής επάρκειας, που ήδη έχουν αναφερθεί^{2,10,11}.

Σε χώρες της Άπω Ανατολής είναι δημοφιλής ο συσχετισμός της ICG-R15 και της τιμής της χολερυθρίνης. Ασθενείς χωρίς ασκίτη και με φυσιολογικά επίπεδα χολερυθρίνης (< 1.0 mg/dl) θεωρούνται ότι ανταποκρίνονται καλά στην εγχείρηση και κατατάσσονται σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ICG - R15. Όταν ο ασθενής παρουσιάζει τιμή ICG - R15 μικρότερη του 10%, η εκτομή τεσσάρων τμημάτων του ήπατος ή δεξιά ηπατεκτομή είναι ασφαλής. Όταν η ICG -R15 < 19%, είναι εφικτή η αριστερή ηπατεκτομή ή εκτομή τμήματος του δεξιού λοβού, ενώ μόνο τοπική εκτομή είναι δυνατή όταν η ICG-R15 < 30%^{8,12}. Η παραπάνω μέθοδος δεν είναι ευρύτερα αποδεκτή

στη Δύση, όπου δίνεται περισσότερη προσοχή στον συνδυασμό πυλαίας υπέρτασης και χολερυθρίνης^{3,23}.

Άλλος κανόνας είναι ότι ένα ήπαρ φυσιολογικής λειτουργικότητας, επιδέχεται έως 75% εκτομή της μάζας του, έως 50% όταν το στάδιο είναι Child-Pugh A, 25% σε στάδιο Child-Pugh B και αποφυγή εκτομής σε στάδιο Child-Pugh C^{8,9}.

Η κατάταξη του νεοπλάσματος (μικρότερο ή μεγαλύτερο των 2 cm, μονήρες ή πολλαπλό), καθώς και ο βαθμός επέκτασής του (αγγειακή συμμετοχή, επινέμηση λεμφαδένων, μεταστάσεις), εκτιμάται συνήθως με την χρησιμοποίηση του συστήματος σταδιοποιήσεως κατά TNM (Πιν.2)²⁴⁻²⁶. Το στάδιο που προκύπτει αποτελεί και προγνωστικό δείκτη^{27,28}. Επίσης, ολιγότερο συχνά, χρησιμοποιείται η ταξινόμηση κατά Okuda^{26,29}. Τελευταία έχουν προταθεί νέες κατατάξεις όπως η CLIP (Cancer of the Liver Italian Program), η BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) και η CUPI (Chinese University Prognostic Index)^{3,26,30,31}.

Η ηπατεκτομή θεωρείται θεραπευτική εφόσον αφήνει ένα ελάχιστο χείλος εκτομής, -που είναι η περιοχή ανάμεσα στην περιφέρεια του νεοπλάσματος και της τομής-, ελεύθερο νόσου. Η έκταση αυτή φαίνεται ότι εξαρτάται από το μέγεθος του νεοπλάσματος. Για τα νεοπλάσματα που δεν υπερβαίνουν τα 4 cm διάμετρο (και κατ' άλλους τα 2 cm), φαίνεται ότι είναι αρκετό χείλος εκτομής 1 cm. Για μεγαλύτερης διαμέτρου νεοπλάσματα υποστηρίχθηκε ότι απαιτείται μεγαλύτερο χείλος εκτομής²⁷, αλλά η άποψη που επικρατεί είναι πως το 1 cm καλύπτει τις απαιτήσεις ασφαλούς εκτομής³².

Πίνακας 2. TNM ταξινόμηση και σταδιοποίηση HKK/ TNM(UICC*)

Στάδιο I	T1	N0	AM0
Στάδιο II	T2	N0	M0
Στάδιο III	T3	N0	M0
Στάδιο IIIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Στάδιο IV A	T4	N	M0
		(οιαδήποτε)	
Στάδιο IV B	T	N	
	(οιαδήποτε)	(οιαδήποτε)	M1

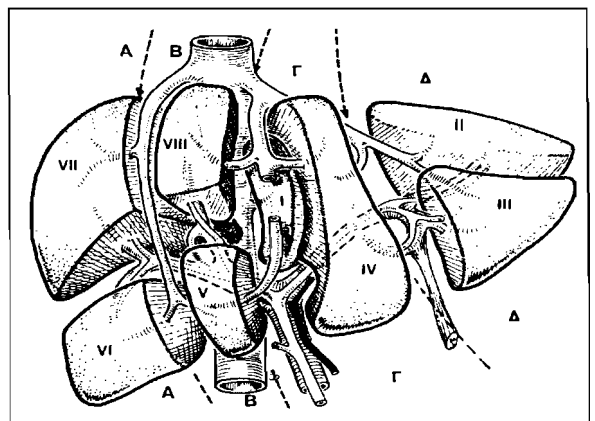
- T: πρωτοπαθής όγκος
 T 1: μονήρης, =2 cm, χωρίς διήθηση αγγείων
 T 2: i) μονήρης, =2 cm, με διήθηση αγγείων
 ii) πολυεστιακός, 1 λοβός, =2 cm, χωρίς διήθηση αγγείων
 iii) μονήρης, >2 cm, χωρίς διήθηση αγγείων
 T 3: i) μονήρης, >2 cm, με διήθηση αγγείων
 ii) πολυεστιακός, 1 λοβός, =2 cm, με διήθηση αγγείων
 iii) πολυεστιακός, 1 λοβός, >2 cm, με ή χωρίς διήθηση αγγείων
 T 4: πολυεστιακός, >1 λοβός. Διήθηση μεγάλων κλάδων πυλαίας φλέβας ή ηπατικών φλεβών
 N: λεμφαδένες πυλών, N0: αρνητικοί, N1: θετικοί
 M: απομακρυσμένες μεταστάσεις, M0: όχι, M1: ναι (πνεύμονες, οστά)
 (*) International Union Against Cancer

Εγχειρητικές μέθοδοι

Στη δεκαετία του 1970, για την αντιμετώπιση του HKK είχαν γίνει αποδεκτά 5 είδη ηπατεκτομών (Σχ.1), που συνηθίζεται να αναφέρονται και ως "κλασσικές ηπατεκτομές"^{28,14,21,28,33}. Το ποσό της μάζας του ήπατος που εκτέμνεται με αυτές τις τεχνικές, τις καθιστά δόκιμες μόνο σε ασθενείς που έχουν φυσιολογική ηπατική λειτουργία και μάλιστα χωρίς υποκείμενη ηπατική νόσο (πχ, HBV λοίμωξη), έστω και αν αυτή δεν βρίσκεται σε ενεργό φάση. Το ποσοστό όμως των ασθενών αυτών είναι μόλις το 5% όλων των περιπτώσεων στις δυτικές κοινωνίες²².

Η αφαίρεση ηπατικής μάζας σε ασθενείς που πάσχουν από κάποια μορφή ηπατικής νόσου που υπόκειται σε εξέλιξη, πρέπει να αντιμετωπίζεται με ιδιαίτερο σκεπτικισμό, έστω και αν αντιπαρατίθεται με επιχείρημα της ταχείας αναγεννητικής ικανότητας του οργάνου. Αποτελεί κοινή εμπειρία η ανάπτυξη ασκίτη, - αλλά και η συχνή επιπλοκή με λοιμώξεις-, μετά απο ηπατεκτομή σε ασθενείς που η ηπατική τους επάρκεια τους κατέτασσε σε στάδιο Child-Pugh A^{8,12}.

Προκειμένου να διασωθεί όσο το δυνατόν μεγαλύτερη μάζα ήπατος στους ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, χωρίς να θυσιάζεται η αποτελεσματικότητα της εκτομής, υιοθετήθηκε αρχικά η τοπική εκτομή και σε συνέχεια, η εκτομή τμήματος του ήπατος^{11,12,14,22,34}.



Σχήμα 1. Διαίρεση του ήπατος κατά Couinaud, σύμφωνα με τους κλάδους της πυλαίας φλέβας, σε τέσσερις τομές (sectors) και οκτώ τμήματα (segments, I - VIII). Α: δεξιός οπίσθιος τομέας (right posterior sector) / τμήματα VI & VII, Β: δεξιός πρόσθιος τομέας (right anterior sector)/τμήματα V & VIII, Γ: αριστερός πρόσθιος τομέας (left anterior sector) / τμήμα IV (a & b) και Δ: αριστερός οπίσθιος τομέας (left posterior sector) / τμήματα II & III. Ο κερκοφόρος λοβός ή τμήμα I (segment I) αποτελεί ξεχωριστή λειτουργική μονάδα. Για την περιγραφή της χειρουργικής εκτομής, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο τομέας που εκτάμηκε ή το(-α) εκταμέν(-έντα) τμήμα(-τα). Κλασσικές ηπατεκτομές: Δεξιά ηπατεκτομή= τμήματα V,VI,VII,VIII, Αριστερή ηπατεκτομή= τμήματα II,III,IV, Δεξιά λοβεκτομή/εκτεταμένη δεξιά ηπατική λοβεκτομή= τμήματα IV,V,VI,VII,VIII, ± I, Αριστερή λοβεκτομή= τμήματα II&III, Εκτεταμένη αριστερή ηπατεκτομή/εκτεταμένη αριστερή λοβεκτομή= τμήματα II,III,IV,V,VIII, ± I.

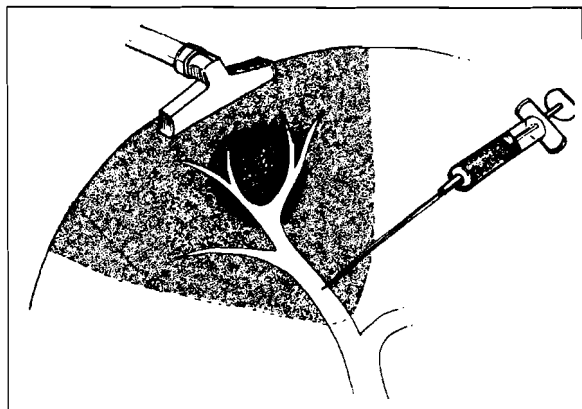
Μετά τη διαπίστωση ότι στο 41% των παρασκευασμάτων ηπατεκτομών υπήρχε διήθηση του πλησιέστερου κλάδου της πυλαίας ή της ηπατικής φλέβας, ποσοστό που αυξανόταν στο 75% εφόσον ο όγκος ήταν μεγαλύτερος των 5 cm, η χειρουργική μεθοδολογία της οριακής ή τοπικής εκτομής εγκαταλήφθηκε, εξαιτίας των αυξημένων τοπικών ενδοηπατικών μεταστάσεων που παρατηρήθηκαν²⁸.

Η εκτομή του τμήματος του ήπατος στο οποίο αναπτύχθηκε το νεόπλασμα, αποτελεί σήμερα την ενδεικνυόμενη επέμβαση προκειμένου να αντιμετωπισθεί ο ΗΚΚ σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία. Η μέθοδος βασίζεται στην ανατομική διαίρεση του ήπατος κατά Coinaud (Σχ.1), που γίνεται σύμφωνα με την κατανομή των κλάδων της πυλαίας φλέβας στο ηπατικό παρέγχυμα^{35,36}.

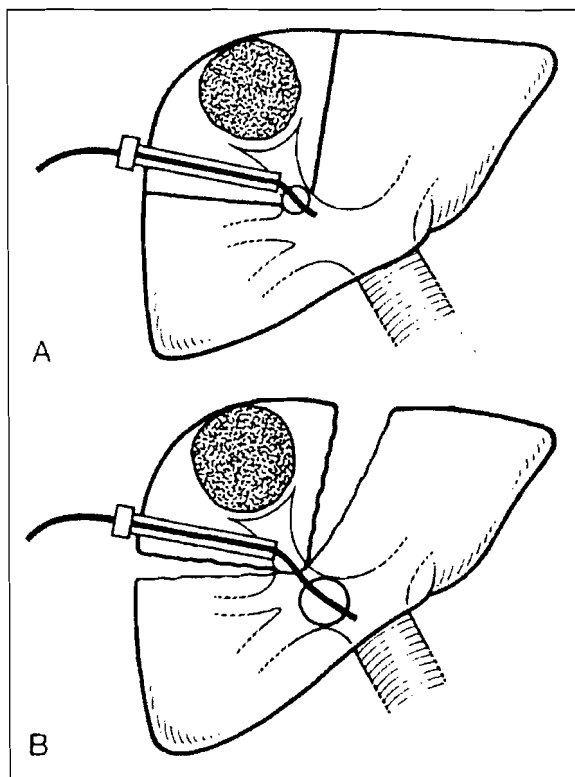
Έχουν περιγραφεί διάφορες τεχνικές τμηματεκτομής, οι οποίες εφαρμόζονται αναλόγως του τμήματος που πρόκειται να εκταμεί και οι οποίες στις βασικές γενικές τους γραμμές βασίζονται στην παρασκευή των αντίστοιχων κλάδων της δεξιάς πυλαίας και ηπατικής αρτηρίας που αρδεύουν το προς εκτομή τμήμα, την πρόκληση ισχαιμίας και σε συνέχεια, την αφαίρεση του τμήματος με οδηγό την διαφοροποίηση του χρώματος της επιφάνειας του τμήματος^{14,28,34,37}.

Μία άλλη προσέγγιση, συνίσταται στον εντοπισμό με διεγχειρητικό υπέρηχο του κλάδου της πυλαίας που αρδεύει την μάζα και στην έγχυση σε αυτόν ποσότητας κυανού του μεθυλενίου ή ερυθρού του Κογκό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να γίνει εμφανές το τμήμα που περιλαμβάνει το νεόπλασμα από την αλλαγή του χρώματός του (Σχ.2)^{14,28,34,37}.

Σύμφωνα με μία άλλη τεχνική, η ροή στο κλάδο της πυλαίας μπορεί να διακοπεί με την εισαγωγή σε αυτόν ειδικού καθετήρα, μέσω κατευθυνόμενης υπερήχους παρακέντησης του, που στο άκρο του φέρει μπαλόνι, που όταν διατείνεται αποφράσσει την έκφυση του κλάδου από την κυρίως πυλαία. Με τον τρόπο αυτό γίνεται λιγότερο αιματηρή η τμηματεκτο-



Σχήμα 2. Εντοπισμός με διεγχειρητικό υπέρηχο του κλάδου της πυλαίας φλέβας που αγγειώνει το τμήμα που εντοπίζεται το νεόπλασμα και έγχυση χρωστικής (ερυθρό του Κογκό, κυανό του μεθυλενίου).



Σχήμα 3. Εντοπισμός με διεγχειρητικό υπέρηχο του κλάδου της πυλαίας φλέβας που αγγειώνει το νεόπλασμα, διεκβολή του με ειδικό καθετήρα και διακοπή της κυκλοφορίας μέσω αγγειακού αποκλεισμού μεγαλύτερου κλάδου της.

μή και παρέχεται καλύτερο χειρουργικό πεδίο μέσω της διακοπής της πυλαίας παροχή στο τμήμα που θα εκταμεί (Σχ.3). Επίσης έχουν περιγραφεί χειρουργικές τεχνικές για την εκτομή του τμήματος I καθώς και του τμήματος IV^{12,14,28,37}.

Με τις τεχνικές αυτές περιορίζεται το ποσόν του ηπατικού παρεγχύματος που εκτέμνεται στο ελάχιστο αναγκαίο για πλήρη αφαίρεση της νεοπλασίας και ελαττώνεται ο κίνδυνος όχι μόνο της εμφάνισης ηπατικής ανεπάρκειας, αλλά και των μετεγχειρητικών επιπλοκών όπως ασκίτης και λοιμώξεις.

Η σημερινή τεχνολογική εξέλιξη δίνει την δυνατότητα αντιμετώπισης περισσότερων της μίας εστίας, χωρίς να καταφύγουμε κατανάγκη σε πολλαπλές εκτομές. Η διεγχειρητική καταστροφή του νεοπλάσματος με θερμότητα (Microwave Coagulation Therapy/MCT)³⁸, η νέκρωση του νεοπλάσματος με μικροκύματα ραδιοσυχνότητας (Radiofrequency Ablation)^{39,40} ή ακόμη με εφαρμογή ψύχους με ειδικούς καθετήρες (Cryosurgery)^{39,41}, περιορίζει σημαντικά την εκτεταμένη καταστροφή ηπατικής μάζας που θα απαιτούσε η τοπική εκτομή των εστιών αυτών, ενώ κατάλληλα εφαρμοζόμενη, δίνει ικανοποιητικά αποτελέσματα.

Η εισαγωγή της προεγχειρητικής διαδερμικής εκλεκτικής χημειοθεραπείας και κατά κύριο λόγο, του διαδερμικού ενδοαρτηριακού εκλεκτικού χη-

μειοεμβολισμού (Transarterial Chemoembolization/TACE) με διάφορα χημειοθεραπευτικά σχήματα και υλικά εμβολισμού, παρόλο που έχει περιορισμούς στην εφαρμογή της, -που ουσιαστικά είναι όμοιοι με αυτούς της εκτομής-, συνέβαλε στον προεγχειρητικό περιορισμό του μεγέθους του νεοπλάσματος, καθιστώντας ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη την εγχειρητική εκτομή του, καθώς και στην βελτίωση της επιβίωσης^{2,7,8,42,43}. Επίσης, αναφέρεται συμπληρωματική θεραπεία με χορήγηση λιπιδόλης σεσημασμένης με I¹³¹, ανοσοθεραπεία (χορήγηση ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων)⁴⁵, ρετινοειδή, και ιντερφερόνες²⁶.

Στην φαρέτρα της προετοιμασίας για εκτομή του ΗΚΚ μπορεί να συμπεριληφθεί και ο εμβολισμός της δεξιάς πυλαίας φλέβας. Η μέθοδος αφορά ενμυγέθη νεοπλάσματα του δεξιού λοβού, που μετά την εκτομή τους δεν παραμένει η αναγκαία ηπατική μάζα για την αποφυγή της ηπατικής ανεπάρκειας. Στηρίζεται στην "αδρανολοποίηση" ηπατικής μάζας του δεξιού ήπατος μέσω εμβολισμού της πυλαίας και στην επακόλουθη αντιρροπιστική αύξηση της μάζας του αριστερού λοβού, με συνέπεια την λειτουργική επάρκεια μετά την ηπατεκτομή⁴⁹.

Η παρουσία νεοπλασματικού θρόμβου στην πυλαία φλέβα αποτέλεσε πεδίο συζητήσεων, όσον αφορά τα επιδιωκόμενα αποτελέσματα, σε σχέση με την βαρύτητα της εγχείρησης και το προσδοκώμενο της επιβίωσης. Φαίνεται ότι η επινέμηση της πυλαίας αποτελεί αντένδειξη εγχειρητικής αντιμετώπισης, ειδικά σε κίρρωτικούς ασθενείς. Βιβλιογραφικά αναφέρεται η εκτομή του ΗΚΚ και του συνοδού θρόμβου εντός του συστοίχου κλάδου της πυλαίας φλέβας, όπως επίσης και του θρόμβου με τμήμα της κάτω κοίλης ή, ακόμη περισσότερο ακραία, η εγχειρητική αντιμετώπιση και μεταστάσεων στον δεξιό καρδιακό κόλπο^{28,47}.

Η ενδοσκοπική χειρουργική εφαρμόζεται και στην περίπτωση του ΗΚΚ. Η χρήση της βέβαια απαιτεί ειδική εκπαίδευση, εξαιτίας του κινδύνου διεγχειρητικής αιμορραγίας και της επιπλοκής της εμβολής δι'αέρος λόγω του CO₂ πνευμοπεριτοναίου. Στην καθημέρα πράξη έχει εφαρμογή στην εκτομή επιφανειακών μικρών νεοπλασματικών όγκων, χωρίς να λείπουν οι βιβλιογραφικές αναφορές για ευρύτερες εκτομές⁴⁸.

Επιβίωση

Η εκτομή ως μέθοδος αντιμετώπισης του ΗΚΚ σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία, θεωρείται επωφελής εφόσον η αναμενόμενη περιεγχειρητική θνητότητα δεν ξεπερνά το 3% και η 5 ετής επιβίωση αναμένεται τουλάχιστον στο 50%²².

Οι προγνωστικοί παράγοντες που γίνονται ευρέως αποδεκτοί, για την επιβίωση του ασθενούς μετά από ηπατεκτομή, είναι το μέγεθος του νεοπλάσματος, η διήθηση της κάψας, η προσβολή της πυλαίας φλέβας και οι ενδοηπατικές μεταστάσεις. Άλλοι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η συνυπάρχουσα αύξηση των τρανσαμινασών, αύξηση της AFP άνω των 200 ng/ml

και αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης^{2,8,14}, ενώ αποτελούν χώρο διαφωνίας άλλοι παράγοντες, όπως το μέγεθος των νεοπλασματικών όζων, ο αριθμός τους, το είδος της εγχείρησης και τα χειρουργικά όρια εκτομής^{12,21,34}. Η διάκριση μεταξύ μικρών και μεγάλων ΗΚΚ αντιστοιχεί σε διάμετρο έως 3 και έως 5 εκατοστά. Συγκρίνοντας την επιβίωση στις δύο αυτές κατηγορίες, σαφώς η πρώτη υπερτερεί. Όσον αφορά τον αριθμό των εστιών, οι πολλαπλές εντοπίσεις παρουσιάζουν δυσμενέστερη επιβίωση και αυξημένη υποτροπή σε σχέση με τα μονοεστιακά ΗΚΚ. Η μακρο- ή μικροσκοπική νεοπλασματική διήθηση αγγειακού ηπατικού στελέχους, δρα επιβαρυντικά. Επίσης με την πρόγνωση σχετίζεται ο βαθμός διαφοροποίησης του ΗΚΚ. Υπέρ της αύξησης των ποσοστών επιβίωσης συντελεί η καλή θρέψη, το φύλο (θήλυ), η ηλικία κάτω των 50 ετών και η συμπτωματολογία διάρκειας μεγαλύτερης των 3 μηνών^{12,28,49}.

Η παρουσία κίρρωσης επιδρά σημαντικά στην δυνατότητα ασφαλούς ηπατεκτομής. Σαν συνέπεια η περιεγχειρητική θνητότητα στους ασθενείς με χρόνια ιογενή λοίμωξη και τους ασθενείς με κίρρωση που υποβάλλονται σε εκτομή, είναι 10-25% σε σύγκριση με 1% - 3% που εμφανίζεται στους μη κίρρωτικούς ασθενείς^{2,4,8,12,26,50,51}.

Οι αναφερόμενες επιβιώσεις από διάφορα κέντρα ποικίλλουν και παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους. Αυτό οφείλεται στα διαφορετικά κριτήρια επιλογής των ασθενών για εγχείρηση που ακολουθεί κάθε κέντρο, αλλά και στις πολλές παραμέτρους από τις οποίες εξαρτάται η επιβίωση, όπως η ταυτότητα του νεοπλάσματος, η δυναμική της υποκειμένης ιογενούς λοίμωξης και ο βαθμός της κίρρωσης^{2,8,12,50}. Η επιβίωση 1 έτους για τους ασθενείς με ΗΚΚ και κίρρωση που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή κυμαίνεται από 55% - 88%^{2,8,12,50,51}. Η επιβίωση 3 ετών είναι περίπου 50%⁵⁰ ενώ η 5 ετής είναι περιορισμένη και κυμαίνεται στο 20%-40%²⁶. Τα χαμηλά αυτά ποσοστά οφείλονται κυρίως στην αυξημένη συχνότητα υποτροπής του νεοπλάσματος στο ήπαρ που απομένει μετά την εκτομή (50% -68% για την 5 ετία μετά την ηπατεκτομή)^{12,26}.

Η εμφάνιση νέων εστιών αποτελεί ιδιαίτερα σοβαρό πρόβλημα, επειδή επιπλέκει με υποτροπή σε ποσοστό 50% και σε διάστημα 3 ετών, ακόμη και επιλεγμένες σειρές ασθενών²⁶. Προκειμένου να προγνωσθεί εάν πρόκειται περί *de novo* ΗΚΚ και όχι υποτροπής της αρχικής εστίας, έχει προταθεί μια μέθοδος γονοτυπικού υβριδισμού (Comparative Genomic Hybridization/CGH) με την οποία καταγράφεται το χρωμοσωματικό "profil", ώστε να διαφοροποιηθεί η αληθινή υποτροπή από την ύπαρξη ενός νέου νεοπλάσματος⁵².

Συσχετίζοντας την πυλαία υπέρταση και τα επίπεδα χολερυθρίνης, ασθενείς χωρίς πυλαία υπέρταση και με φυσιολογικές τιμές χολερυθρίνης, παρουσιάζουν 5 ετή επιβίωση 70%, ποσοστό που ελαττώνεται στο 50% για όσους παρουσιάζουν πυλαία υπέρταση και στο 25% σε εκείνους με παρουσία πυλαίας υπεράσσεως και τιμές χολερυθρίνης υψηλότερες των φυσιολογικών⁵³.

Η επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ που υποβάλλονται σε ηπατεκτομή, σχετίζεται άμεσα με την σταδιοποίηση κατά TNM της νόσου. Καλή ανταπόκριση στην εγχειρητική θεραπεία φαίνεται να έχουν τα νεοπλάσματα που κατατάσσονται έως T2NoMo. Καθώς η σταδιοποίηση βαίνει αυξανόμενη προς μεγαλύτερα στάδια, ελαττώνεται αντίστοιχα και ο χρόνος επιβίωσης^{29,37,42,51}.

ΗΚΚ και Μεταμόσχευση ήπατος

Η ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος (ΟΜΗ), μετά την κλινική εφαρμογή της ως θεραπευτικής μεθόδου για την αντιμετώπιση του τελικού σταδίου ηπατικής ανεπάρκειας (Starzl και συν. 1963), θεωρήθηκε αρχικά σαν η ιδεώδης θεραπεία για την αντιμετώπιση της ηπατικής πρωτοπαθούς νεοπλασίας, διότι προσέφερε την δυνατότητα της ανακατάστασης ενός προσβεβλημένου οργάνου με ένα άλλο ελεύθερο νόσου. Τον αρχικό ενθουσιασμό ακολούθησε γενική απογοήτευση επειδή η πλειονότητα των μεταμοσχευθέντων κατέληξαν εντός διαιτίας, λόγω της αυξημένης υποτροπής του νεοπλάσματος στο μόσχευμα (32-54%) και της φτωχής επιβίωσης (5ετής επιβίωση < 40%). Τα δημοσιευμένα ποσοστά επιβιώσεως 1 έτους και 5 ετών ποικίλλουν και κυμαίνονται από 40% - 80% και 18 - 65% αντίστοιχως^{50,51,54-57}. Αναφορές από μεταμοσχευτικά κέντρα για μακρές επιβιώσεις ασθενών με ΗΚΚ που υπεβλήθησαν σε ΟΜΗ, οδήγησε σε επανεκτίμηση των προϋποθέσεων κάτω από τις οποίες ένας ασθενής με ΗΚΚ θα μπορούσε να υποβληθεί σε ΟΜΗ. Έτσι σταχυολογήθηκαν οι παράγοντες εκείνοι που επηρεάζουν την επιβίωση και οι οποίοι περιέχονται στον πίνακα 3^{14,28,34,37}. Στις περισσότερες από αυτές τις παραμέτρους έδωσαν απαντήσεις οι εργασίες του Ringe (Hannover) και του Iwatsuki (Pittsburg) μέσω των κριτηρίων σταδιοποίησης κατά TNM^{12,54,57,58}. Βασισμένοι στη παραπάνω σταδιοποίηση, οι δύο ξεχωριστές έρευνες από τα παραπάνω μεταμοσχευτικά κέντρα κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι στους ασθενείς με νεοπλασία σταδίου II, η 5ετής επιβίωση ήταν 60% - 70% ενώ για το στάδιο III, η 5ετής επιβίωση ήταν 15%-20%^{12,54,57-59}.

Προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της ΟΜΗ σε ασθενείς με ΗΚΚ, προτάθηκε ο προεγχειρη-

Πίνακας 3. Παράγοντες που επηρεάζουν την επιβίωση σε ασθενείς με ΗΚΚ/ΟΜΗ

Μέγεθος νεοπλάσματος
Εστιακό ή πολυεστιακό
Διήθηση επιχωρίων λεμφαδένων
Διήθηση αγγείων ήπατος
Απομακρυσμένες μεταστάσεις
Βαθμός διαφοροποίησης νεοπλάσματος
Παρουσία ψευδοκάψας
Βαθμός κίρρωσης
Ανοσοκαταστολή
Εκλεκτική χημειοθεραπεία/χημειοεμβολισμός

τικός χημειοεμβολισμός αλλά και η διεγχειρητική και μετεγχειρητική χημειοθεραπεία. Μερικές δημοσιευθείσες σειρές δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης και σε ασθενείς με νεοπλασία σταδίου VIA^{12,42,46,60}. Σήμερα ο προεγχειρητικός χημειοεμβολισμός αποτελεί καθημερινή πρακτική σε πολλά μεταμοσχευτικά κέντρα, διότι εκτός των άλλων, με τον περιορισμό του μεγέθους του νεοπλάσματος που επιτυγχάνεται με τον χημειοεμβολισμό, δίνεται πίστωση χρόνου για την ανεύρεση ηπατικού μοσχεύματος, χωρίς ο λήπτης να γίνει ακατάλληλος από την περαιτέρω ανάπτυξη και επέκταση του ΗΚΚ.

Η μεγάλη έλλειψη ηπατικών μοσχευμάτων που παρατηρείται παγκόσμια, έχει στρέψει το θεραπευτικό ενδιαφέρον στην μεταμόσχευση τμήματος ήπατος από συγγενή ενήλικα δότη⁶¹. Ωστόσο οι δυναμικοί δότες σε αυτή την περίπτωση είναι μόλις το 15%-25% των υποψηφίων ληπτών, περιορίζοντας την ένδειξη αυτή μόνο στους κίρρωτικούς ασθενείς³. Όσον αφορά την αντιμετώπιση του ΗΚΚ σε μη κίρρωτικούς ασθενείς, η ΟΜΗ ως θεραπευτική μέθοδος είναι περιορισμένης αποτελεσματικότητας και δεν συνιστάται.

Η μέχρι σήμερα εμπειρία στην ΟΜΗ σε ΗΚΚ σε ασθενείς με συνυπάρχουσα κίρρωση, θα μπορούσε να συνοψισθεί στα ακόλουθα:

Μικρά ΗΚΚ (< 5 cm), μονήρη (ή έως 3 εστίες κάθε μίας μικρότερης των 3 cm), χωρίς αγγειακή συμμετοχή, ανταποκρίνονται καλά στην ΟΜΗ. Μεγάλα νεοπλάσματα (> 5cm), με λεμφαδενική συμμετοχή ή με πολλαπλές εστίες, υποτροπιάζουν εντός έτους μετά την μεταμόσχευση. Η επέκταση της νεοπλασίας σε αγγείο (πυλαία, ηπατικές φλέβες), η απουσία ψευδοκάψας και το θετικό HbsAg είναι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες (σήμερα η παρουσία HbsAg έχει αμβλυνθεί με την εισαγωγή των lamivudine/Adefovir). Η συνυπαρξη κίρρωσης φαίνεται να μην επηρεάζει την μακρά επιβίωση αλλά επιδεινώνει την θνητότητα των πρώτων 30 μετεγχειρητικών ημερών. Το επίπεδο της προεγχειρητικής α-fetoprotein δεν έχει σχέση με την μετεγχειρητική πορεία αλλά αξιολογείται ως ένδειξη υποτροπής όταν παρουσιάσει αύξηση από τα φυσιολογικά επίπεδα που (πιθανόν) παρουσίασε μετεγχειρητικά. Η ανοσοκαταστολή, τόσο η κυκλοσπορίνη όσο και η FK506, μειώνουν τον χρόνο υποδιπλασιασμού του νεοπλάσματος και συμβάλλουν στην υποτροπή του^{12,50,54,58,62-64}.

Υπό το πρίσμα των βασικών στοιχείων που αναφέρθηκαν, τόσο για την θεραπευτική ηπατεκτομή όσο και για την μεταμόσχευση ήπατος, σήμερα η άποψη που είναι γενικά αποδεκτή είναι ότι εφόσον η νόσος δεν αναπτύσσεται σε κίρρωτικό υπόστρωμα, η μέθοδος εκλογής για τον ΗΚΚ του ήπατος είναι η θεραπευτική εκτομή. Εφόσον συνυπάρχει κίρρωση η μέθοδος εκλογής -εκτομή ή μεταμόσχευση-, εξαρτάται από τον βαθμό της κίρρωσης και την TNM κατάταξη του όγκου. Η έκταση της ηπατεκτομής στους ασθενείς με υποκείμενη χρόνια ηπατική νόσο, είναι σε άμεση συνάρτηση με την λειτουργική ικανότητα του ήπατος και

πάντοτε πρέπει να τείνει σε μία απο τις μεθόδους με την μικρότερη δυνατόν αφαίρεση ηπατικής μάζας, χωρίς όμως να διακυβεύεται η θεραπευτικότητα της. Η μεταμόσχευση ήπατος παρουσιάζει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα σε νεοπλάσματα σταδίου ΙΙ/TNoMo σε έδαφος μη αντιρροπούμενης κίρρωσης.

Abstract

Imvrios G. New progress in the management of hepatocellular carcinoma. *Hippokratia* 8 (3): 99-106

Hepatocellular carcinoma (HCC) represents more than 5% of all cancers worldwide. The management of HCC begins with diagnostic confirmation by radiologic imaging or histology. Currently, the prognosis and choice of treatment are largely based on the crude parameters staging,- extent of tumor growth and the presence of vascular invasion-, and the functional state of the liver. Surgery in the form of either hepatic resection or orthotopic liver transplantation, is the only potentially curative treatment and in carefully selected patients with HCC, good results can be obtained from both methods. Transarterial chemoembolization is commonly used as either palliative treatment or adjunctive therapy to surgery. Local ablative therapy may have curative potential in those patients with sufficiently small lesions and adequate liver function. Systemic chemotherapy has low efficacy and significant complication rate. An increasing number of patients with small HCC and decompensating cirrhosis have a benefit from the clinical application of adult-to-adult living donor liver transplantation. Molecular profiling and genetic analyses of HCC to determine the biologic behavior of the tumor, perhaps is the future prospects for the choice of treatment with more consistent results.-

Βιβλιογραφία

1. Bosch FX, Ribes J, Borrás J. Epidemiology of primary liver cancer. *Semin Liver Dis* 1999;19:271-285
2. Johnson PJ. Benign and Malignant Tumors of the Liver. In Bacon BR, Bisceglie AM, Liver Diseases. Diagnosis and Management. Churrchil Livingstone, New York, Edinburg, London, 2000: pp310-320
3. Llovet JM, Beaugrand M. Hepatocellular carcinoma: present status and future prospects. *Journal of Hepatology* 2000; 38:S136-S149
4. Okuda K. Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2000;32(suppl 1):225-237
5. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 1999;353:1253-1257
6. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona – 2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2001;35:421-430
7. Colleoni M, Audisio RA, De Braud F, et ai. Practical consideration in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Drugs.* 1998;129:643-653
8. Bathe OF, Scudamore CH, Caron NR, Buczkowski A. Resection of Hepatocellular Carcinoma, In Okuda K, Tabor E, ed. *Liver Cancer.* Churrchil Livingstone, New York, Edinburg, London, 1997: pp 511-529

9. Schwartz EM. Primary hepatocellular carcinoma: Transplant versus resection. *Seminars in liver Disease* 1994; 2:135-139
10. McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizetto M, Rodes J. Anaesthesia and liver disease, in Higgs B and Mallett SV, ed. *Oxford Text Book of Clinical Hepatology*, Oxford University Press:Oxford, New York, Tokyo. 1991, Vol 2:1411
11. McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizetto M, Rodes J. General surgical aspects and risks of liver surgery in patients with hepatic disease. I Aidridge MC, Bismuth H, ed *Oxford Text Book of Clinical Hepatology.* Oxford University Press. Oxford, New York, Tokyo 1991. Vol 2:1403
12. Othoff KM. Surgical options for Hepatocellular Carcinoma: Resection and transplantation. *LiverTransplant Surg* 1998; 4 (Suppl 1): S98-S104
13. Vauthey JN, Chaoui A, Do KA, et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection:Methodology and clinical associations. *Surgery* 2000;127:512-519
14. Blugmart HL. Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In Blumgart LH, Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract.* London, WB Saunders, 2000, pp 1639-1713
15. Kudo M. Imaging diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant / borderline lesions. *Semin Liver Dis.* 1999; 19:297-309
16. Oliver JH 3rd, Baron RL, Federle MP, et al. Detecting hepatocellular carcinoma: value of unenhanced or arterial phase CT imaging or both used in conjunction with conventional portal venous phase contrast-enhanced CT imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167:71-77
17. Levy AD. Malignant liver tumors. *Clin Liver Dis.* 2002 ;6 :147-164
18. Bhattacharya S, Dhillon AP, Rees J, Savage K, Saada J, Burroughs A, Rolles K, Davidson B. Small Hepatocellular Carcinomas in Chirrhotic Explant Livers: Identification by Mocoscopic Examinatin and Lipiodol Localization. *Hepatology* 1997;25:613-618
19. Caldwell, Schiff ER. Laboratory investigation and percutaneous biopsy. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Modreal, Sydney, Tokyo, 1996: pp 374-385
20. Durand F, Regimbeau JM, Belghiti J, Sauvanet A, Vilgrain V et al. Assesment of the benefits and risks of percutaneouw biopsy before surgical resection of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2001;35:254-258
21. Bismuth H, Fecteau A. Hepatobiliary Surgery. In Bacon BR, Bisceglie AM, Liver Diseases. Diagnosis and Management. Churrchil Livingstone, New York, Edinburg, London, 2000: pp 370-382
22. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:519-524
23. Bosch J, Feu F, Fuster J, Garia-Pagan JC, et al. C55Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology* 1996;111:1018-1022
24. Hermene KP, Sabin LH, Eds. TNM classification of malignant tumors. Fourth Full Edition. Berlin. Springer - Verlag 1987:53-55
25. Vauthey J, Lauwers G, Esnaola N, Do K, Belghiti J, Mirza N, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536
26. Yu AS, keeffe EB. Management of hepatocellular carcinoma. *Reviews in Gastroenterological Disorders* 2000;3:8-24
27. Yosida Y, Kanematsu T, Matsumata T, Takenaka K, Sugimachi K. Surgical Margin and Recurrence after resection of Hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Further evaluation of limited hepatic resection. *Ann Surg* 1989; 209:297-301
28. Takayama T, Makuuchi M. Surgical resection. In Livraghi T,

- Makuuchi M, Buscarini L, eds. Diagnosis and treatment of Hepatocellular Carcinoma. Greenwich Medical Media, London 1997: pp 281-293
29. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H. Natural history of Hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985; 56:918-928
 30. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, et al. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognosis system. *Cancer*. 2000;89:2266-2273
 31. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with the TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer*. 2002;94:1760-1769
 32. Nagao T, Inoue S, Yoshini F, Sodeyama M, Omori Y, Mizuta T, Kawano N, Morioka Y. Postoperative recurrence of Hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1990; 211 :28-33
 33. Meyer CW, Scott Jones R, Edw. Text book of liver and biliary surgery. Philadelphia: JB Lipincott Co. 1990:391-402
 34. Franco D, Smadja C, Kahwaji F, et al. Segmentectomies in the management of liver tumors. *Arch Surg* 1988; 123:519-522
 35. Couinaud C. Lobes et segments hépatiques, notes sur l'architecture anatomique et chirurgicale du foie. *Presse Med* 1954;62:709-712
 36. Blumgart LH, Hann LE. Surgical and radiologic anatomy of the liver. In Blumgart LH, Fong Y (eds). *Surgery of the liver and biliary tract*. London, WB Saunders, 2000, pp 3-33
 37. Franco D, Borgonovo G. Liver resection in cirrhosis of the liver. In Blumgart LH, Fong Y Eds. *Surgery of the liver and biliary tract*. W.B. Saunders Company, London, Edinburgh, New York, Toronto 2000. Vol III, 1724-1741
 38. Itamoto T, Katayama K, Fukuda S, et al. Percutaneous microwave coagulation therapy for primary or recurrent hepatocellular carcinoma: long-term results. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1401-1405
 39. Pearson AS, Izzo F, Fleming RY, et al. Intraoperative radiofrequency ablation or cryoablation for hepatic malignancies. *Am J Surg*. 1999;178:592-599
 40. Curley SA, Izzo F, Ellis LM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular cancer in 110 patients with cirrhosis. *Ann Surg*. 2000;232:381-391
 41. Zhou XD, Tang ZY, Yu YQ, et al. Clinical evaluation of cryosurgery in the treatment of primary liver cancer. Report of 60 cases. *Cancer*. 1988;61:1889-1892
 42. Bismuth H, Morino M, Sherlock DJ, Castaing D, Miglietta C, Cauquil P. Primary treatment of hepatocellular carcinoma by arterial chemoembolization. *Am J Surg* 1992; 163:387-394
 43. Lovet JM, Sala M, Bruix J. Nonsurgical treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl*. 2000;6(Suppl 2):S11-S15
 44. Lau WY, Leung TW, Ho SK, Chan M, Machin D, Lau J, et al. Adjuvant intra-arterial iodine -131- labeled lipiodol for resectable hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. *Lancet* 1999;353:797-801
 45. Takayama T, Sekine T, Makuuchi M, Yamasaki S, Kosuge T, Yamamoto J, et al. Adoptive immunotherapy to lower postsurgical recurrence rates of hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2000;356:802-807
 46. Makuuchi M, Takayama T. The role of portal vein embolization. In Blumgart LH, Fong Y Eds. *Surgery of the liver and biliary tract*. W.B. Saunders Company, London 2000. Vol III, pp1765-1771
 47. Georgan M, Regimbeau JM, Kianmanesh R, Marty J, Farges O, Belghiti J. Removal of hepatocellular carcinoma extending in the right atrium without extracorporeal bypass. *J Am Coll Surg* 2002;195:892-894
 48. Jarnagin WR, Fong Y. Laparoscopic techniques (Liver resection for benign disease and for liver and biliary tumors. In Blumgart LH, Fong Y Eds. *Surgery of the liver and biliary tract*. W.B. Saunders Company, London 2000. Vol III, pp1695-1698
 49. Quinlan R.B. Tumors of the liver. In Zuidema GD, Ed. *Surgery of the alimentary tract*. W.B. Saunders Company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, 1996: pp 512-525
 50. Wall WJ, Marotta PJ. Surgery and transplantation for hepatocellular cancer. *Liver Transpl* 2000;6:S16-S22
 51. Everson TG. Increasing incidence and pretransplantation screening of hepatocellular carcinoma. *liver transpl* 2000;6:S2-S10
 52. Chen YJ, Yeh SH, Chen JT, Wu CC, Hsu MT, Tsai SF, et al. Chromosomal changes and clonality relationship between primary and recurrent hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2000;119:431-440
 53. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology* 1999;39:1434-1440
 54. Figueras J, Jaurieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A, Fabregat J, Torras J. Resection or transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *L Am Coll Surg* 2000;190:580-587
 55. Bismuth H, Majno PE, Adam R. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis*. 1999 ;19 :311-322
 56. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ. Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. *Hepatology*. 2000;31:1019-1021
 57. Pichimayr R, Weimann A, Ringe B. Indication for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20:33S-40S
 58. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind G, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15:270-285
 59. Linton IN, Giles RG. Liver transplantation for malignancy. *Br J Cancer* 1991; 64 621-623
 60. Olthoff KM, Rosove MH, Imagawa DK, Farmer DG, Northcross P, Pakrasi AL, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995; 221:734-743
 61. Trotter JF, Wachs M, Everson GT, Kam I. Adult-to-adult transplantation of the right hepatic lobe from a living donor. *N Engl J Med* 2002;346:1074-1082
 62. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Adreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334:693-699
 63. Otto GT, Heuschen UT, Hofman WJ, Krumm G, Hinz U, Herfath C. Survival and recurrence after liver transplantation versus liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1998; 227:424-432
 64. McMaster P, Imvrios G. The role of liver transplantation in hepatic malignancy: The European experience. In *International Meeting on recent progress in oncology*. Cacliari 1991
- Υπεύθυνος αλληλογραφίας:* Γ. Ίμβριος, Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Corresponding author: Imvrios G, Organ Transplant Unit, Hippokratio General Hospital, Thessaloniki, Greece