

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

Β ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Ν.ΚΕΛΕΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕ ΧΡΗΣΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΚΑΙ

ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕ ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΜΟΝΟ

ΥΠΟΦΗΦΙΟΣ ΔΙΔΑΚΤΩΡ

ΑΝΑΣΤΑΣΙΑ ΠΟΜΟΝΗ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝ ΜΕΛΟΣ ΔΕΠ:

ΜΑΛΑΓΑΡΗ ΑΙΚΑΤΕΡΙΝΗ

ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Β' ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Αικατερίνη Μαλαγάρη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Αθανάσιος Γουλιάμος Ομότιμος Καθηγητής

Ευθυμία Αλεξοπούλου Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Θα ηθελα να ευχαριστήσω κατ'αρχάς θερμά την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας κ. Αικατερίνη Μαλαγάρη, επιβλέπον μέλος ΔΕΠ αυτής της διατριβής, για την πολύχρονη, αμέριστη βοήθειά, την υποστήριξη, την υπομονή και επιμονή της για την διεκπεραίωση της παρούσας εργασίας.

Θερμές ευχαριστίες ακόμη στα μέλη της τριμελούς επιτροπής, Ομότιμο Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Αθανάσιο Γουλιάμο και την Τακτική Καθηγήτρια Ακτινολογίας κ. Ευθυμία Αλεξοπούλου για την άριστη συνεργασία, την καθοδήγηση και τον χρόνο που αφιέρωσαν στην μελέτη αυτής της εργασίας.

Για τους ίδιους λόγους οφείλω πολλές ευχαριστίες στα αξιότιμα μέλη της επταμελούς επιτροπής, τον Τακτικό Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Αλεξιο-Χρυσόστομο Κελέκη, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Δημήτριο Φιλιππιάδη, την Επίκουρη Καθηγήτρια Ακτινολογίας κ. Ολυμπία Παπακωνσταντίνου και τον Επίκουρο Καθηγητή Ακτινολογίας κ. Σταυρο Σπηλιόπουλο

Με ιδιαίτερη συγκίνηση αναφέρομαι στον αείμνηστο ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΑΣ κ. ΔΗΜΗΤΡΙΟ ΚΕΛΕΚΗ για την ευκαιρία που μου έδωσε, την υποστήριξη του, την καθοδήγηση του την διδασκαλία του και τον ρόλο που έπαιξε στην διαμόρφωση της εργασίας, βοηθώντας με να μειώσουμε τις επιπτώσεις της απουσίας μου στο εξωτερικό για την ολοκλήρωση της διατριβής αυτής.

Οι συνάδελφοι μου, οι τεχνολόγοι, το νοσηλευτικό προσωπικό καθώς και η γραμματεία του Β' Εργαστηρίου Ακτινολογίας - Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου με βοήθησαν σημαντικά στην συλλογή στοιχείων της παρούσας εργασίας και γιαυτό τους ευχαριστώ θερμά και τους εκφράζω την ευγνωμοσύνη μου.

Μαιος 2024

Αναστασία Πομόνη

Ειδικευμένη Ακτινολόγος FMH Radiologie

Ειδικευμένη Πυρηνική Ιατρός FMH Medecine Nucleaire

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Ηπατοκυτταρικός Καρκίνος

2.ΗΠΑΡ -ΑΝΑΤΟΜΙΑ

3. ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΗΠΑΡ

3.1 Σταδιοποίηση της κίρρωσης

4.ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ (ΗΚΚ)

4.1 Χωροκατακτητικός τύπος

4.2 Διάχυτος τύπος

4.3 Πολυεστιακός τύπος

4.4 Απροσδιόριστοι/Μικτοί ή άλλοι τύποι

5. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΗΚΚ

6. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΗΚΚ

7. ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΗΚΚ

7.1 Υπερηχοτομογραφία

7.2 Αξονική Τομογραφία

7.3 Μαγνητική Τομογραφία

7.4 Αγγειογραφία

8. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΗΠΑΤΟΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ

ΔΕΙΚΤΕΣ

8.1 Εξωκυττάριοι μοριακοί μηχανισμοί

8.2 Ενδοκυττάριοι μοριακοί μηχανισμοί

8.3 Ρυθμιστές κυτταρικού κύκλου

8.4 Μοριακοί μηχανισμοί αγγειογένεσης

9. ΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

10. ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

10.1 Αναστολείς υποδοχέων κινάσης

10.2 Μονοκλωνικά αντισώματα

10.3 Διαφορές-Ομοιότητες αντιαγγειογενετικών παραγόντων

11. ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟ ΗΚΚ

11.1 Ομαλοποίηση του αγγειακού δικτύου

11.2 Κλινικά αποτελέσματα στην συνδυασμένη χορήγηση αντιαγγειογενετικών

12. ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ

ΔΙΑΡΗΡΙΑΚΟ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ (TACE)

12.1 Sorafenid ως επικουρική θεραπεία μετά από χειρουργική θεραπεία ή τοπικές περιοχικές θεραπείες.

12.2 Μηχανισμοί συνεργικής δράσης

12.3 Πρότυπα συνδυασμένης χορήγησης

13. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗΝ ΜΟΡΙΑΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ

13.1 Προγνωστικοί βιολογικοί δείκτες μέσα από τις διάφορες απεικονιστικές Τεχνικές

13.1.1 Υπερηχοτομογραφία και νεοαγγειογένεση

13.1.2 Υπολογιστική Τομογραφία και νεοαγγειογένεση

13.1.3 Μαγνητική Τομογραφία και νεοαγγειογένεση

14. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΗΚΚ
 - 14.1 Αρχικό στάδιο
 - 14.2 Ενδιάμεσο στάδιο
15. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ
16. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ-ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ-ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΟΧΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ
17. ΣΤΟΧΟΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΟ ΗΚΚ
18. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ-ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΩΣ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
19. ΤΥΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ – ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ
 - 19.1 Κλασσικός χημειοεμβολισμός c-TACE
 - 19.2 Εμβολισμός με εμβολόσφαιρες που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά
 - 19.3 Ισχαιμικός εμβολισμός-Σωματιδιακός εμβολισμός χωρίς χημειοθεραπευτικά (bland embolization)
20. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ-ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ
21. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ-ΧΡΟΝΟΣ -ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ-ΕΚΤΑΣΗ
22. ΕΠΙΛΟΓΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΓΙΑ ΤΟ ΗΚΚ
 - 22.1 Ο ρόλος της λιπιδόλης στον κλασσικό χημειοεμβολισμό.
 - 22.2 Σωματιδιακοί εμβολικοί παράγοντες
23. ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΚΛΥΟΥΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ
24. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
 - 24.1 ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

25. ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ-ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ,ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ
ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕΤΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ
 - 25.1 Προετοιμασία ασθενούς – Διαδικασία εμβολισμού
 - 25.2 Μετεπεμβατική φροντίδα
26. ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ
 - 26.1 Επαναλαμβανόμενες συνεδρίες
27. ΗΜΠΙΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΗΚΚ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ
WHO RECIST EASL
 - 27.1 Κριτήρια RECIST
 - 27.2 Κριτήρια WHO
 - 27.3 Κριτήρια EASL
28. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΚΑΙ ΤΗΝ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΩΝ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ.
29. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕ
ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ
 - 29.1 Υπερηχοτομογραφία
 - 29.2 Αξονική Τομογραφία

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ
3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ
4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ
5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕ ΤΗΝ ΔΙΑΤΡΙΒΗ (PubMed)

1. Prospective randomized comparison of chemoembolization with doxorubicin-eluting beads and bland embolization with BeadBlock for hepatocellular carcinoma.

Malagari K, **Pomoni A**, Kelekis A, Pomoni M, Dourakis S, Spyridopoulos T, Moschouris H, Emmanouil E, Rizos S, Kelekis D.
Cardiovasc Intervent Radiol. 2010 Jun;33(3):541-51

2. Resin Versus Glass Microspheres for ⁹⁰Y Transarterial Radioembolization: Comparing Survival in Unresectable Hepatocellular Carcinoma Using Pretreatment Partition Model Dosimetry.

Van Der Gucht A, Jreige M, Denys A, Blanc-Durand P, Boubaker A, **Pomoni A**, Mitsakis P, Silva-Monteiro M, Gnesin S, Lalonde MN, Duran R, Prior JO, Schaefer N.
J Nucl Med. 2017 Aug;58(8):1334-1340

3. Long term recurrence analysis post drug eluting bead (deb) chemoembolization for hepatocellular carcinoma (hcc).

Malagari K, Pomoni M, Sotirchos VS, Moschouris H, Bouma E, Charokopakis A, Kelekis AD, Koundouras D, Filippiadis D, Chatziioannou A, Karagiannis E, Thanos L, Alexopoulou E, **Pomoni A**, Dourakis S, Kelekis DA.
Hepatology. 2013 Sep;60(126):1413-9

4. A unique case of hepatocellular carcinoma treated with radiofrequency ablation with more than 12 years overall survival: a case report.

Thanos L, Ptohis N, **Pomoni A**, Sotiropoulou E, Pomoni M, Kelekis D.
Case Rep Med. 2010;2010:151846

5. Safety profile of sequential transcatheter chemoembolization with DC Bead™: results of 237 hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

Malagari K, Pomoni M, Spyridopoulos TN, Moschouris H, Kelekis A, Dourakis S, Alexopoulou E, Koskinas J, Angelopoulos M, Kornezos J, **Pomoni A**, Tandeles S, Marinis A, Rizos S, Kelekis D. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2011 Aug;34(4):774-85
9.

6. Overcoming the heat-sink phenomenon: successful radiofrequency thermal ablation of liver tumors in contact with blood vessels.

Thanos L, Mylona S, Galani P, Pomoni M, **Pomoni A**, Koskinas I.
Diagn Interv Radiol. 2008 Mar;14(1):51-6.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Ο ηπατοκυτταρικός έχει επίπτωση που παρουσιάζει μεγάλη γεωγραφική κατανομή κυρίως στις χώρες της Αφρικής και της Ασίας από όπου προέρχεται το 80% των νέων περιπτώσεων που διαγιγνώσκονται. Η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) αναγνωρίζονταν μέχρι σήμερα ως η κύρια αιτία για την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου στον Δυτικό κόσμο ενώ η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C(HCV) φαίνεται να αναδεικνύεται με διαρκώς αυξανόμενη συχνότητα καθώς η επίπτωση της ηπατίτιδας C, η αναγνώριση της μη αλκοολικής στεατοηπατίτιδας και του μεταβολικού συνδρόμου ευρίσκονται σε μη ελεγχόμενη έξαρση και η ηπατίτιδα Β μειώνεται λόγω του εμβολιασμού.

Η διάγνωση και η θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελεί μεγάλη πρόκληση καθώς αποτελεί ιδιαίτερη μορφή νεοπλασίας.

Χαρακτηρίζεται από γενετικές και φαινοτυπικές ιδιαιτερότητες που καθιστούν τόσο τη διάγνωση όσο και την θεραπεία πραγματική πρόκληση ακόμη και για τη σύγχρονη παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Ο κανόνας είναι ότι αναπτύσσεται επί εδάφους χρόνιας νόσου του ηπατικού παρεγχύματος, κίρρωση ενώ οι συνθήκες φλεγμονής και ίνωσης που επικρατούν σε συνδυασμό με τους πολλούς και διαφορετικούς αιτιολογικούς παράγοντες που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί συνθέτουν ένα ετερογενές μοριακό παθογενετικό προφίλ για τη νόσο σε κάθε ασθενή. Επίσης κατά την κλινική εκτίμηση ο ασθενής θα πρέπει να θεωρείται ότι πάσχει από διπλή νόσο καθώς η υποκείμενη κίρρωση και η ηπατική ανεπάρκεια επηρεάζουν σημαντικά την νοσηρότητα και την θνητότητα που σχετίζεται με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο (Abou-Alfa GK, Gastrointest Cancer Res 2007). Οι ιδιαιτερότητες αυτές του ηπατοκυτταρικού καρκίνου καθορίζουν ανάλογα την διαγνωστική και κυρίως την θεραπευτική προσέγγιση

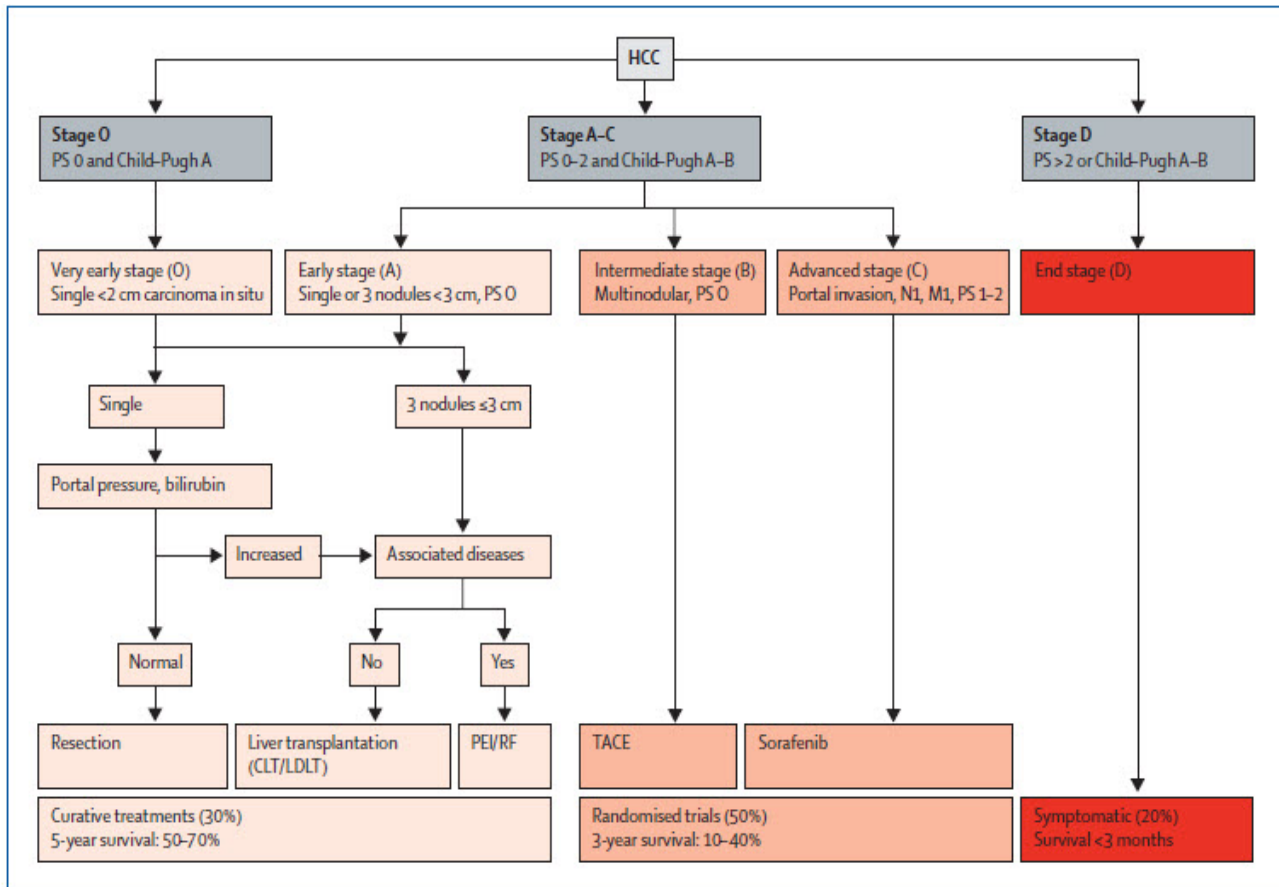
Για την εκτίμηση της πρόγνωσης και την επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης είναι απαραίτητη προϋπόθεση η σταδιοποίηση της νόσου στο χρόνο της αρχικής διάγνωσης. Κατά καιρούς έχουν προταθεί πολλά διαφορετικά συστήματα κλινικής αξιολόγησης για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο τα οποία όμως δεν έτυχαν ευρείας αποδοχής καθώς επιχειρούσαν μια μονοδιάστατη εκτίμηση, είτε μόνο το

καρκινικό φορτίο (TNM classification) ή μόνο το επίπεδο της ηπατικής λειτουργίας (Child Pugh classification), είτε δεν ελάμβαναν υπόψη την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας για τον ασθενή (performance status, Karnofsky index) (Boucher E, et al, Liver International 2009). Το αποτέλεσμα ήταν να δημιουργηθούν ασάφειες, προβληματισμοί και τις περισσότερες φορές μια υπο ή υπερεκτίμηση της πρόγνωσης με συχνά ακατάλληλες θεραπευτικές απόπειρες. Η πρώτη σύνθετη κλινική σταδιοποίηση έγινε από τον Dr. Okuda και συνεργάτες. Πρότειναν το ομώνυμο σύστημα σταδιοποίησης που ορίζει την ταυτόχρονη εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας με την έκταση του όγκου στο ηπατικό παρέγχυμα (Okuda K. et al, Cancer 1985) Στη συνέχεια ακολούθησαν παραλλαγές της σταδιοποίησης Okuda, που αφορούσαν στην εκτίμηση πρόσθετων παραμέτρων για την έκταση του καρκινικού φορτίου όπως το CLIP (Cancer of the Liver Italian Program) (Llovet JM, et al, Hepatology 2000) ή το CUPI (Chinese University Prognostic Index) score (Leung TW. et al, Cancer 2002). Όλα όμως τα παραπάνω συστήματα κλινικής σταδιοποίησης σχεδιάστηκαν κυρίως για την εκτίμηση της ηπατικής λειτουργίας και επιχειρούν μια περιορισμένη και μόνο θεώρηση των ενδογενών χαρακτηριστικών του όγκου (Abou-Alfa GK, Gastrointest Cancer Res 2007).

Ακολούθησε, σχετικά πρόσφατα, το σύστημα κλινικής σταδιοποίησης της Βαρκελώνης (BCLC stage system) που ενσωματώνει παραμέτρους της ηπατικής λειτουργίας, της κλινικής απόδοσης του ασθενή αλλά και μια λεπτομερή εκτίμηση του καρκινικού φορτίου καθώς αξιολογεί το μέγεθος και τον αριθμό των εστιακών αλλοιώσεων στο ήπαρ, την πιθανή αγγειακή συμμετοχή αλλά και την εξωηπατική διασπορά της νόσου (Llovet JM, et al, Semin Liver Dis 1999). Με βάση την κλινική σταδιοποίηση επιχειρεί αντίστοιχα διαβάθμιση της θεραπευτικής προσέγγισης (εικόνα 1). Το σύστημα κλινικής σταδιοποίησης της Βαρκελώνης έτυχε ευρείας αποδοχής από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα και πρόσφατα εγκρίθηκε από την Αμερικανική και Ευρωπαϊκή Ένωση μελέτης ήπατος (AASLD / EASL) (Cillo U. et al, J Hepatol 2006 / Bruix J. et al, Hepatology 2005)

Η μεγάλη συνεισφορά της σταδιοποίησης της Βαρκελώνης έγκειται στο γεγονός ότι διακρίνει με ασφαλή σχετικά κριτήρια και λαμβάνοντας υπόψη την φυσική ιστορία της νόσου τους ασθενείς που βρίσκονται σε αρχόμενο στάδιο (early/intermediate stage) και μπορούν να επωφεληθούν ουσιαστικά από τις προτεινόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις (Raoul JL, Semin Nucl Med 2008). Συγκεκριμένα ορίζει ένα αυστηρό

πλαίσιο κριτηρίων για αυτούς τους ασθενείς (μέχρι 3 εστιακές αλλοιώσεις με διάμετρο ≤ 3 cm) ενώ αντίθετα η διάκριση των ασθενών σε ενδιάμεσο στάδιο της νόσου από αυτούς σε προχωρημένο σηματοδοτείται από την γενικευμένη θεώρηση της παρουσίας αυξημένου καρκινικού φορτίου είτε με την παρουσία εξωηπατικής διασποράς είτε με την συμμετοχή αγγειακής διήθησης είτε τέλος από την παρουσία κλινικής συμπτωματολογίας (*Boucher E, et al, Liver International 2009*). Συνεπώς το προχωρημένο στάδιο της νόσου αποτελεί μια ανομοιογενή ομάδα ασθενών με μεγάλη ετερογένεια κλινικοπαθολογικών γνωρισμάτων γεγονός που περιορίζει σημαντικά τη δυνατότητα για αξιόπιστη προγνωστική εκτίμηση, και θα πρέπει να επιχειρείται μια εξατομικευμένη προσέγγιση για τον κάθε ασθενή (*Abou-Alfa GK, et al, Gastrointest Cancer Res 2008*). Σημειώνεται ότι υπάρχουν αναφορές για πιθανή υπεροχή άλλων συστημάτων κλινικής σταδιοποίησης όπως αυτό του CLIP score σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου για την περαιτέρω ταξινόμηση με βάση πιο εξειδικευμένα κριτήρια για την ηπατική λειτουργία (*Llovet JM, et al, Hepatology 2000*). Επίσης στη μελέτη των *Leung TW. et al, (Leung TW. et al, Cancer 2002)* για την σύγκριση διαφορετικών συστημάτων κλινικής σταδιοποίησης σε Ασιατικό πληθυσμό, κατέληξαν ότι είναι κριτικής σημασίας η επιλογή του κατάλληλου κάθε φορά συστήματος σταδιοποίησης για διαφορετικούς πληθυσμούς ασθενών και πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο υποκείμενος αιτιολογικός παράγοντας για τη νόσο. Για ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας C το CLIP score system είναι καταλληλότερο σε αντίθεση με το CUPPI score system που προτείνεται για ασθενείς με υποκείμενη ηπατίτιδα B (*Leung TW. et al, Cancer 2002*).



Εικόνα 1: Κλινική σταδιοποίηση Βαρκελώνης για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο / προτεινόμενη θεραπευτική προσέγγιση. (Bruix J, et al, Lancet 2009)

- PS=performance status. N1=lymph node involvement. M1=metastatic spread. CLT=cadaveric liver transplantation. LDLT=live-donor liver transplantation. PEI=percutaneous ethanol injection. RF=radiofrequency. TACE=transarterial chemoembolisation.

Τα τελευταία χρόνια οι γνώσεις μας γύρω από την παθογένεια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου αυξήθηκαν σημαντικά. Αναγνωρίστηκαν νέοι προδιαθεσιακοί παράγοντες όπως το μεταβολικό σύνδρομο (παχυσαρκία, σακχαρώδης διαβήτης) και αποσαφηνίστηκαν οι μοριακοί μηχανισμοί και οι γενετικές μεταλλάξεις που προσδίδουν στην ιογενή ηπατίτιδα Β και C προγνωστικό χαρακτήρα υψηλού κινδύνου κακοήθους εξάλλαξης (Bruix J, et al, Lancet 2009). Παράλληλα εξελίχθηκαν οι απεικονιστικές τεχνικές και μας έδωσαν τη δυνατότητα να σταθμίσουμε συγκεκριμένα πρωτόκολλα παρακολούθησης, ασθενών με χαρακτηρισες υψηλού κινδύνου ώστε να επιτυγχάνεται με σταθερά αυξανόμενο ρυθμό πλέον, η διάγνωση σε πρώιμο στάδιο της νόσου (Bruix J, et al, Lancet 2009).

Η συμβολή της επεμβατικής Ακτινολογίας με την επικράτηση των τοπικών, ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όπως η διαδερμική εφαρμογή καυτηρίασης και ο διαρτηριακός χημειοεμβολισμός υπήρξε τεράστια τα τελευταία χρόνια. Για το πρώιμο στάδιο του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, η χειρουργική θεραπεία, η μεταμόσχευση και η εφαρμογή καυτηριασμού αποτελούν θεραπευτικές επιλογές με δυνητικά ιάσιμο χαρακτήρα καθώς η 5ετής επιβίωση κυμαίνεται από 50%-70% (*Bruix J, et al, Lancet 2009*). Όμως ανεξάρτητα από την καλή αυτή αρχική ανταπόκριση, τα ποσοστά υποτροπής της νόσου παραμένουν υψηλά και μέχρι στιγμής υπάρχουν ελάχιστα μόνο δεδομένα από μεμονωμένες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες για την στάθμιση αποτελεσματικής συμπληρωματικής adjuvant θεραπείας μετά το χειρουργείο ή την εφαρμογή ablation (*Bruix J, et al, Lancet 2009*).

Αντίστοιχα για τους ασθενείς με ενδιάμεσο στάδιο της νόσου, θεραπεία εκλογής θεωρείται ο διαρτηριακός χημειοεμβολισμός. Έχει βρεθεί ότι με την κατάλληλη επιλογή των υποψήφιων ασθενών μπορεί να επιμηκύνει την επιβίωση από τους 16 μήνες χωρίς θεραπεία, στους 20 και πλέον μήνες (*Llovet JM, et al, J. Hepatology 2003*). Η συμβολή του είναι κυρίως παρηγορητικού χαρακτήρα και από πολλούς ερευνητές η επιλογή του ως θεραπεία εκλογής κρίνεται αμφιλεγόμενη (*Llovet JM, et al, Journal of Hepatology 2008*).

Τέλος για τους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο που δυστυχώς αποτελούν ακόμη, την πλειοψηφία των νέων περιπτώσεων που διαγιγνώσκονται, οι θεραπευτικές επιλογές ήταν μέχρι πρόσφατα εξαιρετικά περιορισμένες. Καμία από τις γνωστές συμβατικές μορφές θεραπείας δεν έχει βρεθεί αποτελεσματική. Η ανοσοθεραπεία, με τη χορήγηση αντιανδρογόνων και αναστολέων οιστρογόνων δεν απέδωσε οφέλη και η χημειοθεραπεία επίσης απέτυχε να εκπληρώσει τις αναμενόμενες προσδοκίες (*Raoul JL, Semin Nucl Med 2008*). Είναι χαρακτηριστικό ότι μέχρι το 2006, δεν υπήρχε επίσημη αναφορά από το FDA για προτεινόμενη θεραπεία εκλογής στους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ηπατοκυτταρικού καρκίνου (*Llovet JM, et al, Journal of Hepatology 2008*).

Το σκηνικό άρχισε να αλλάζει με την θεώρηση της μοριακής ταυτοποίησης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου για τον κάθε ασθενή. Επιχειρείται λοιπόν τα τελευταία χρόνια η μελέτη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου μέσα από μια βιολογική προσέγγιση με στόχο την ταυτοποίηση των μοριακών γεγονότων που σηματοδοτούν την

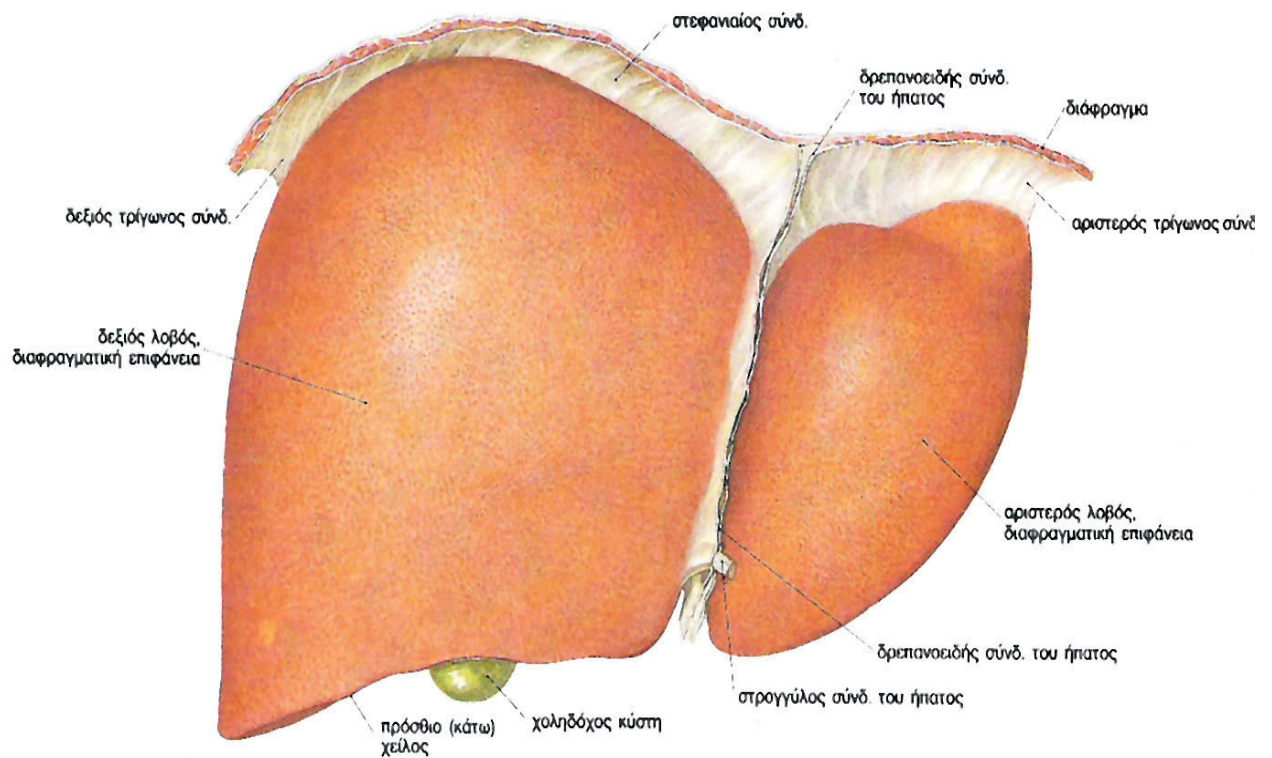
καρκινογένεση και κυρίως την ανίχνευση του τρόπου με τον οποίο αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και καθορίζουν την πρόγνωση (*Villanueva A. et al, Curr Opin Oncol. 2008*). Η γενετική πολυπλοκότητα του ηπατοκυτταρικού καρκίνου καθιστά την μοριακή σταδιοποίηση των ασθενών εξαιρετικά δύσκολη υπόθεση και πιθανώς βρισκόμαστε ακόμη μακριά από την εφαρμογή μιας τέτοιας ταξινόμησης στην κλινική πράξη, όμως υπάρχουν τα πρώτα ενθαρρυντικά δεδομένα στην διεθνή βιβλιογραφία. Υπάρχουν αναφορές για ανίχνευση συγκεκριμένου προφίλ έκφρασης γονιδίων το οποίο και αντιστοίχισαν με υποκατηγορίες ασθενών ανάλογα με τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου, το στάδιο και την πιθανότητα υποτροπής και επιβίωσης μετά από θεραπεία (*Lemmer E. et al, Semin Liver Dis 2006*). Επίσης έχει αναφερθεί η επιτυχής πρόγνωση της βιολογικής συμπεριφοράς του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε ασθενείς, με βάση τον βαθμό ενεργοποίησης συγκεκριμένων μοριακών αλληλουχιών που εμπλέκονται στη διαδικασία της καρκινογένεσης (*Boyault S. et al, Hepatology 2007*).

Σε επίπεδο θεραπείας, η βιολογική προσέγγιση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου απέφερε σημαντικά κλινικά οφέλη. Η ανάπτυξη των νέων μορφών στοχευμένη μοριακής θεραπείας αποτελεί πραγματικότητα. Η αποκρυπτογράφηση των μοριακών γεγονότων της ηπατοκαρκινογένεσης επέτρεψε την ανάπτυξη μοριακών παραγόντων με ρόλο τροποποιητή της βιολογικής απάντησης του καρκινικού κυττάρου στα διάφορα ερεθίσματα. Οι περισσότερες μοριακές θεραπείες στοχεύουν στην κατάργηση των μοριακών εκείνων μηχανισμών που σχετίζονται θετικά με τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Αλλά ειδικά για την περίπτωση του αγγειοβριθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου, σημαντικός μοριακός στόχος αποτέλεσε η μοριακή διαδικασία της νεοαγγειογένεσης.

2. ΗΠΑΡ - ΑΝΑΤΟΜΙΑ

Το ήπαρ είναι ένας ογκώδης αδένας του γαστρεντερικού συστήματος, ο οποίος αντιστοιχεί στο 2% περίπου του βάρους ενός ενήλικα (*εικ.2*). Εντοπίζεται κυρίως στο δεξιό άνω τεταρτημόριο της κοιλιακής χώρας, έχει σχήμα πυραμίδας και περιβάλλεται από κάψα αποτελούμενη από ισχυρό συνδετικό ιστό, την κάψα του Glisson. Έχει μαλακή σύσταση και χροιά καστανέρυθη. Ο δρεπανοειδής σύνδεσμος

διαίρει το ήπαρ τοπογραφικά σε δύο λοβούς, τον αριστερό και τον δεξιό, οι οποίοι διαίρουνται σε άλλα τέσσερα τμήματα, τα οποία δίνονται κατά Couinaud με λατινικούς χαρακτήρες από I ως VIII. Ο κάθε λοβός έχει τη δική του αιμάτωση. Τμήματα του αριστερού λοβού αποτελούν και ο κερκοφόρος και ο τετράπλευρος λοβός. Κατά μήκος του δεξιού χείλους του τετράπλευρου λοβού βρίσκεται ο κυστικός βόθρος ο οποίος φιλοξενεί την χοληδόχο κύστη. Η πύλη του ήπατος είναι μια βαθιά εγκάρσια σχισμή στη σπλαγχνική επιφάνεια του ήπατος, μήκους 5 εκ. περίπου και περιέχει την πυλαία φλέβα, την ηπατική αρτηρία, το νευρικό πλέγμα του ήπατος, τους ηπατικούς πόρους και λεμφαγγεία.

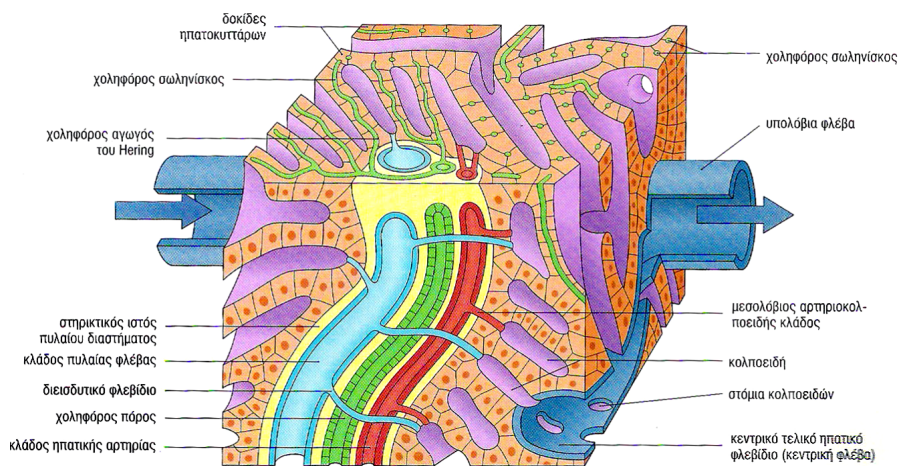


Εικόνα 2. Το ήπαρ

Το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση από την ηπατική αρτηρία (30 %) και την πυλαία φλέβα (70 %). Η ηπατική αρτηρία, κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας, είναι η κύρια πηγή οξυγονωμένου αίματος, που προέρχεται από την κοιλιακή αορτή. Κοντά στην πύλη του ήπατος η ιδίως ηπατική αρτηρία διχάζεται σε δεξιά και αριστερή ηπατική αρτηρία. Η ηπατική αρτηρία διαίρειται διαδοχικά σε μικρότερους κλάδους μέχρι τους

τελικούς αρτηριακούς κλάδους, οι οποίοι συμπορεύονται με τα τελικά φλεβίδια μέσα στα πυλαία διαστήματα. Οι τελικοί αυτοί αρτηριακοί κλάδοι χορηγούν βραχέους «αρτηριοκολποειδείς» κλάδους προς τα κολποειδή. Τέλος, ένα περιχολαγγειακό πλέγμα μικρών αρτηριακών κλάδων παρέχει οξυγονωμένο αίμα στα μεγάλα ενδοηπατικά χολαγγεία, πριν εκβάλλει κι αυτό στα κολποειδή. Κάποιο αρτηριακό αίμα περνά άμεσα στα ηπατικά κολποειδή, παρακάμπτοντας αυτό τον τριχοειδικό πλέγμα αλλά αυτό είναι προφανώς μόνο σε ένα μικρό μέρος της συνολικής ροής. Η πυλαία φλέβα μεταφέρει αίμα από τον πεπτικό σωλήνα και το σπλήνα. Μέσα στο ήπαρ οι δύο κυκλοφορίες ενώνονται σε ένα κοινό σύστημα διευρυσμένων αγγειακών καναλιών, των κολποειδών.

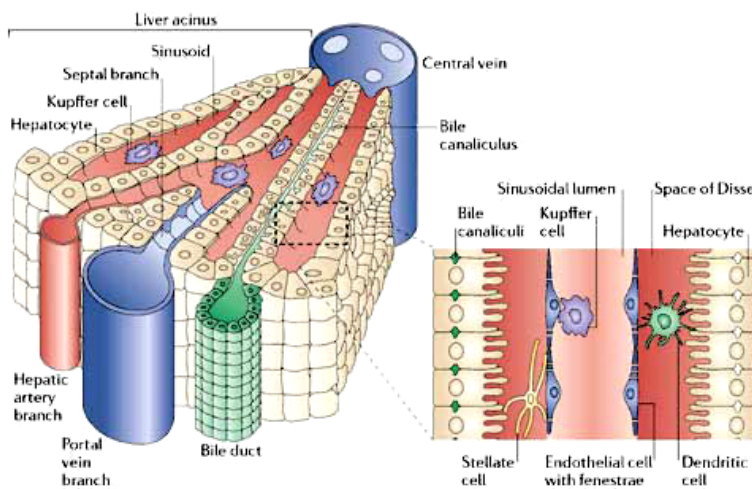
Εικόνα 3. Αρχιτεκτονική του ήπατος.



Τα ηπατοκύτταρα διατάσσονται σε αλληλοσυνδεδεμένες δοκίδες, ανάμεσα στις οποίες παρατηρούνται κολποειδή, που περιέχουν αίμα προερχόμενο από μικρούς παράπλευρους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας. Το αίμα των κολποειδών διοχετεύεται στα κεντρικά τελικά ηπατικά φλεβίδια (κεντρικές φλέβες) που εκβάλλουν στις υπολόβιες φλέβες. Η παραγόμενη από τα ηπατοκύτταρα χολή, εισέρχεται μέσα σε στενούς χοληφόρους σωληνίσκους που μεταπίπτουν στους χοληφόρους αγωγούς του Hering. Αυτοί εκβάλλουν στους μικρούς χοληφόρους πόρους του πυλαίου διαστήματος, οι οποίοι πορεύονται παράλληλα με τους κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας (πυλαία τριάδα).

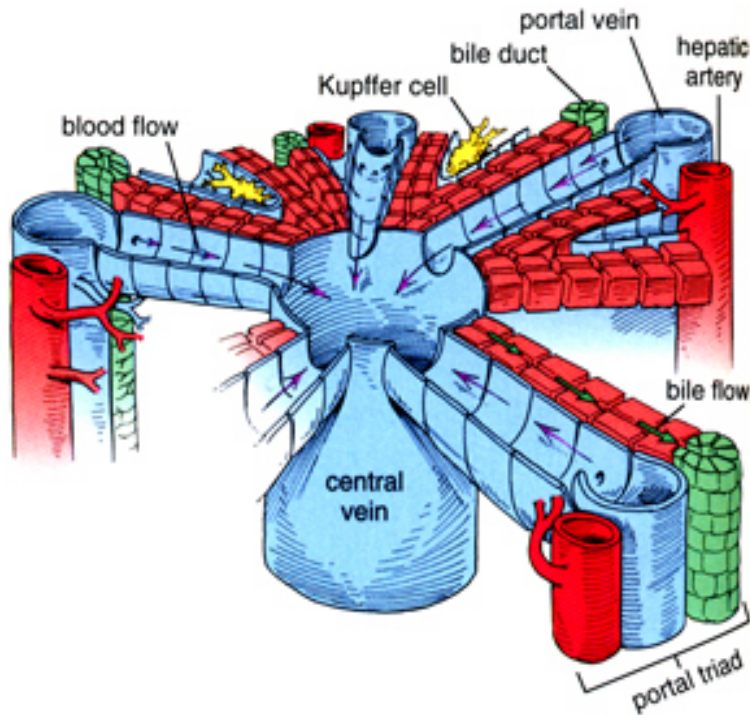
Η πυλαία φλέβα διακλαδίζεται μέσα στο ήπαρ σε διαδοχικά μικρότερες φλέβες που τελικά εκβάλλουν στα κολποειδή . Τα τελικά πυλαία φλεβίδια και οι τελικοί κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας (αρτηρίδια) συμπορεύονται με τους χοληφόρους πόρους μέσα στα πυλαία διαστήματα και απαρτίζουν την πυλαία τριάδα. Η σύνθεση, ο όγκος και η ταχύτητα του αίματος μέσω οποιασδήποτε τοπικής περιοχής μπορούν να ρυθμιστούν σύμφωνα με τις μεταβαλλόμενες ανάγκες από σφιγκτήρες γύρω από τα σημεία εισόδων των φλεβιδίων και ηπατικών αρτηριδίων, και από τα συσταλτά τοιχώματα των κολποειδών. Κάθε πυλαία τριάδα αιματώνει μια συγκεκριμένη περιοχή. Φυσιολογικά δεν υπάρχουν αναστομώσεις μεταξύ των διαστημάτων.

Τα ηπατικά κολποειδή επενδύονται από ένα λεπτό, ασυνεχές, θυριδωτό ενδοθήλιο, χωρίς βασική μεμβράνη. Αντίθετα, βρίσκονται σε στενή επαφή με τις δοκίδες των ηπατοκυττάρων, παρόλο που διαχωρίζονται από αυτά με ένα χώρο, τον περικολποειδικό χώρο του Disse. Αυτός είναι ο κύριος χώρος, όπου επιτελείται μεταφορά ουσιών και προς τις δύο κατευθύνσεις, δηλαδή προς τα γεμάτα αίμα κολποειδή, αλλά και προς τα ηπατοκύτταρα. Τα ηπατικά κολποειδή επενδύονται εν μέρει από διάσπαρτα κύτταρα του φαγοκυτταρικού συστήματος (κύτταρα του Kupffer), τα οποία προέρχονται από κυκλοφορούντα μονοπύρηννα του αίματος (εικ.3). Τα κολποειδή προσλαμβάνουν αίμα από τα τελικά πυλαία φλεβίδια και τους τελικούς κλάδους της ηπατικής αρτηρίας, το οποίο στη συνέχεια διοχετεύουν στα τελικά ηπατικά φλεβίδια (κεντρικές φλέβες), αφού αυτό προηγουμένως υποστεί μια σημαντικότερη τροποποίηση του περιεχομένου του (εικ.4).



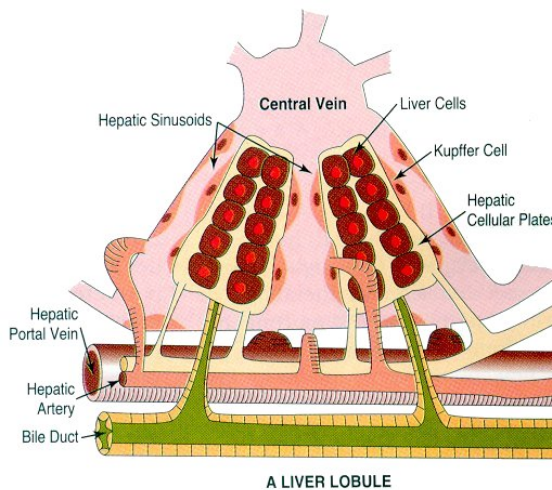
Εικόνα 4. Το ηπατικό λόβιο

Το αίμα, το οποίο έχει περάσει από το λειτουργικό ηπατικό παρέγχυμα, εισέρχεται στα τελικά ηπατικά φλεβίδια (κεντρικές φλέβες των λοβίων), τα οποία με τη σειρά τους αναστομώνονται για να σχηματίσουν τις υπολόβιες φλέβες. Αυτές συνενωμένες σχηματίζουν τους μεγαλύτερους κλάδους της ηπατικής φλέβας. Οι ηπατικές φλέβες στερούνται βαλβίδων και εκβάλλουν χωριστά στην κάτω κοίλη φλέβα, στην πορεία της προς το δεξιό κόλπο.



Εικόνα 5. Απεικόνιση της πυλαίας τριάδας.

Τα ηπατοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται σε πολύ στενή σχέση με τα κολποειδή, είναι πολυεδρικά κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα τους περιέχει πολυάριθμα οργανίδια. Οι πυρήνες των ηπατοκυττάρων είναι μεγάλοι, σφαιρικοί και κεντρικοί. Πολλά κύτταρα είναι διπύρηννα, ενώ οι πυρήνες είναι συχνά πολυπλοειδικοί. Τα ηπατοκύτταρα έχουν τρεις σημαντικές επιφάνειες: την κολποειδική επιφάνεια, την χολαγγειολική (canalicular) και τη μεσοκυττάρια επιφάνεια (εικ.6), που συμμετέχουν στη μεταφορά ουσιών ανάμεσα στα ηπατοκύτταρα, τα αιμοφόρα αγγεία και τους χοληφόρους σωληνίσκους (canaliculi).

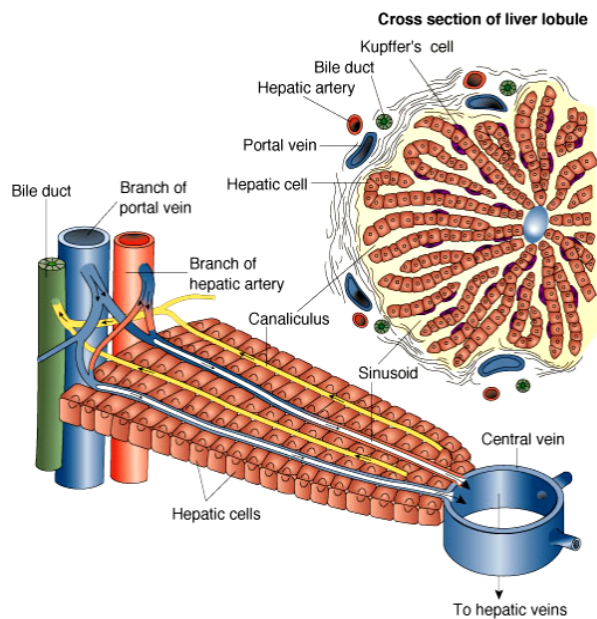


Εικόνα 6. Το σχήμα δείχνει τις επιφάνειες των ηπατοκυττάρων.

Η παραγόμενη απ' τα ηπατοκύτταρα χολή, περνά μέσα στους χοληφόρους σωληνίσκους. Οι χοληφόροι σωληνίσκοι μεταφέρουν τη χολή προς τους πυλαίους χώρους. Καθώς πλησιάζουν προς τους χοληφόρους πόρους ή χολαγγειόλια στα πυλαία διαστήματα, μεταπίπτουν σε βραχείς πόρους, που επενδύονται από μικρά κυβοειδή κύτταρα (τους πόρους ή αγωγούς του Hering). Από αυτούς η χολή ρέει προς τα χολαγγειόλια, στα πυλαία διαστήματα. Οι χοληφόροι πόροι ή χολαγγειόλια σχηματίζουν τελικά μεγαλύτερους πόρους, τους δοκιδώδεις πόρους (trabecular). Πολλοί από αυτούς τους πόρους συνενώνονται και σχηματίζουν μεγαλύτερους ενδοηπατικούς πόρους, που με τη σειρά τους συνενώνονται για να σχηματίσουν δύο μεγάλους πόρους, το δεξιό και αριστερό ηπατικό πόρο. Αυτοί ενώνονται στην πύλη του ήπατος για να σχηματίσουν τον κοινό ηπατικό πόρο, ο οποίος αποτελεί την πρώτη μοίρα του εξωηπατικού χοληφόρου συστήματος. Ο κοινός ηπατικός πόρος μετά από 3-4 εκ. απ' όπου εγκαταλείπει το ήπαρ, δέχεται τον κυστικό πόρο, συνεχίζοντας ως κοινός χοληδόχος πόρος. Ο χοληδόχος πόρος έχει μήκος περίπου 6-7 εκ. και εκβάλλει στο δωδεκαδάκτυλο, στο φύμα του Vater, αφού διέλθει μέσα από την κεφαλή του παγκρέατος και συνενωθεί με τον παγκρεατικό πόρο. Η χολή που παράγεται στο ήπαρ μεταφέρεται στο έντερο μέσω των εξωηπατικών χοληφόρων πόρων.

Τα δομικά συστατικά του ήπατος (τα ηπατοκύτταρα, οι κεντρικές φλέβες ή τελικά ηπατικά φλεβίδια, οι πυλαίες τριάδες και τα κολποειδή) διατάσσονται σε ένα πολύ σταθερό μοντέλο, το λοβιακό. Το κλασικό ηπατικό λόβιο αποτελείται από: α) ένα κεντρικό τελικό ηπατικό φλεβίδιο (κεντρική φλέβα), μέσα στο οποίο εκβάλλουν

τα κολποειδή, με τρόπο που θυμίζει τις ακτίνες ρόδας ποδηλάτου (εικ. 7), β) αλληλοσυνδεόμενες δοκίδες ηπατοκυττάρων που περιβάλλουν τα κολποειδή και εκτείνονται από την κεντρική φλέβα ως την περιφέρεια του λοβίου, γ) πυλαία διαστήματα στην περιφέρεια, καθένα από τα οποία περιέχει τελικούς κλάδους της ηπατικής αρτηρίας και της πυλαίας φλέβας, όπως και ένα μικρό χοληφόρο αγγείο. Έτσι, το εξωτερικό όριο κάθε κλασσικού λοβίου σχηματίζεται από ένα δακτύλιο πυλαίων διαστημάτων.



Εικόνα 7. Τομή ενός ηπατικού λόβιου

Υπάρχουν δύο λεμφικά συστήματα στο ήπαρ: ένα επιπολής, κάτω από την κάψα, που συνδέεται με λεμφικά κανάλια με ένα εν τω βάθει λεμφικό σύστημα, το οποίο ακολουθεί τα πυλαία κανάλια. Το εν τω βάθει λεμφικό σύστημα δημιουργείται στο προλεμφικά διαστήματα - το διάστημα του Disse και το διάστημα του Mall - και διατρέχει την κάψα του Glisson. Τα εν τω βάθει λεμφικά πλέγματα ακολουθούν την πυλαία φλέβα, το χοληφόρο πόρο, και την ηπατική αρτηρία στην άκρη κάθε λοβού του ήπατος. Τα δύο συστήματα ενώνονται μαζί ως μεγαλύτερα λεμφαγγεία που βγαίνουν από το ήπαρ στην πύλη. Αυτά τα αγγεία εισέρχονται στους λεμφαδένες στην περιοχή του πύλης και του ηπατογαστρικού συνδέσμου, όπου ενώνονται με τα λεμφαγγεία από το εξωηπατικό χολικό σύστημα. Απαγωγά λεμφαγγεία από τους ηπατικούς λεμφαδένες εκβάλλουν στους κοιλιακούς λεμφαδένες, οι οποίοι

βρίσκονται γύρω από τον κορμό της κοιλιακής αρτηρίας και τα εγγύς τμήματα των κλάδων τους. Η λέμφος αυτών των λεμφαδένων εισέρχεται στο μείζονα θωρακικό πόρο. Μερικά από τα εν τω βάθει λεμφαγγεία ακολουθούν τις ηπατικές φλέβες ως το τμήμα της κάτω κοίλης φλέβας στο διάφραγμα και εκβάλλουν στη μέση ομάδα των φρενικών λεμφαδένων. Τα λεμφαγγεία της γυμνής επιφάνειας του ήπατος διαπερνούν το διάφραγμα και εκβάλλουν στους διαφραγματικούς και μεσοπνευμόνιους λεμφαδένες. Η λέμφος αυτών των λεμφαδένων εισέρχεται στον ελάσσονα και μείζονα θωρακικό πόρο.

Τα εμβρυϊκά λεμφαγγεία και φλεβίδια διαμορφώνονται από ένα ενιαίο δίκτυο στο έμβρυο και οι συνδέσεις μεταξύ των λεμφικών αγγείων και των φλεβικών τριχοειδών αγγείων διατηρούνται στην ενήλικη ζωή. Αυτές οι συνδέσεις παραμένουν διαθέσιμες ως πιθανές αναστομώσεις σε καθεμία κατεύθυνση στο επίπεδο της μικροκυκλοφορίας (*Elliott GB, et al. Ann Surg. 1970;172:131-136*). Υπάρχουν διάφορες μελέτες διηπατικού ελαιώδους εμβολισμού μέσω των πυλαιολεμφικών επικοινωνιών μετά από λεμφαγγειογραφία κάτω άκρου (*Lorigan JG, et al. Clin Radiol. 1989; 40:259-261, Silverstone EJ, et al. BR J Radiol. 1984; 57:779-783*). Αναστομώσεις μεταξύ λεμφικών αγγείων του ήπατος και ενδοηπατικών κλάδων της πυλαίας φλέβας έχουν επίσης αναφερθεί σε αρουραίους (*Job TT. Am J Anat 1918; 24:467-491*).

Τα νεύρα του ήπατος περιέχουν τόσο συμπαθητικές, όσο και παρασυμπαθητικές ίνες. Τα νεύρα φθάνουν στο ήπαρ μέσω του ηπατικού πλέγματος, το κύριο παράγωγο του κοιλιακού πλέγματος, το οποίο επίσης δέχεται ίνες από το αριστερό και το δεξιό πνευμονογαστρικό νεύρο και το δεξιό φρενικό νεύρο. Το ηπατικό νευρικό πλέγμα συνοδεύει την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα καθώς και τους κλάδους τους και εισέρχεται στο ήπαρ μέσω της πύλης του.

3. ΚΙΡΡΩΤΙΚΟ ΗΠΑΡ

Η κίρρωση είναι συνέπεια χρόνιας ηπατικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίζεται από την αντικατάσταση του ηπατικού ιστού από ινώδη ιστό καθώς επίσης και από αναγεννητικούς όζους, οδηγώντας στην προοδευτική απώλεια της ηπατικής

λειτουργίας. Η κίρρωση συνηθέστερα προκαλείται από τον αλκοολισμό και την ηπατίτιδα C, αλλά έχει πολλές άλλες πιθανές αιτίες.

Μακροσκοπικά το ήπαρ μπορεί να διευρυνθεί αρχικά, αλλά με την πρόοδο της ασθένειας, γίνεται μικρότερο. Η επιφάνειά του είναι ανώμαλη, η πυκνότητα είναι σταθερή και το χρώμα είναι συχνά κίτρινο (εάν συσχετίζεται με λιπώδες ήπαρ). Ανάλογα με το μέγεθος των όζων υπάρχουν τρεις μακροσκοπικοί τύποι: μικροοζώδης, μακροοζώδης και μικτή κίρρωση.

•Μικροοζώδης: Οι όζοι έχουν ομοιόμορφο και μικρό μέγεθος (μικρότερη από 3 mm διάμετρο). Τα ινώδη διαφραγμάτια είναι λεπτά και ομοιόμορφα σε πάχος.

•Μακροοζώδης: Οι όζοι ποικίλλουν σε μέγεθος και είναι μεγαλύτεροι από αυτούς του μικροοζώδους τύπου, με διάμετρο από 3-4 mm μέχρι πάνω από 1cm. Τα ινώδη διαφραγμάτια ποικίλλουν σε πάχος και μερικά έχουν αρκετά χιλιοστά πάχος.

•Μικτή: Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στο μέγεθος των όζων, από μικρούς μέχρι μεγάλους.

Μικροσκοπικά, η κίρρωση χαρακτηρίζεται από αναγεννητικούς όζους, που περιβάλλονται από ινώδη διαφραγμάτια. Σε αυτούς τους όζους, τα ηπατοκύτταρα που αναπαράγονται διατάσσονται άτακτα. Οι πυλαίοι οδοί, οι κεντρικές φλέβες και η ακτινωτή διαμόρφωση των ηπατοκυττάρων λείπουν. Τα ινώδη διαφραγμάτια είναι σημαντικά και μπορούν να παρουσιάσουν φλεγμονώδη διήθηση (λεμφοκύτταρα, μακρόφαγα) Εάν είναι μια δευτεροπαθής χολική κίρρωση, οι χοληφόροι πόροι είναι κατεστραμμένοι, πολυπληθείς ή διεσταλμένοι, με στάση χολής. Αυτοί οι διεσταλμένοι πόροι περιέχουν συμπυκνωμένη χολή που εμφανίζεται ως εκμαγεία χολής ή χολικοί θρόμβοι (καφε-πράσινοι, άμορφοι). Κατακράτηση χολής μπορεί επίσης να βρεθεί στο παρέγχυμα, αποκαλούμενη ως «λίμνες χολής».

3.1 Σταδιοποίηση κίρρωσης

Το **ΗΚΚ** αναπτύσσεται συχνά επί κίρρωτικού ήπατος. Η σταδιοποίηση της κίρρωσης γίνεται σύμφωνα με το σύστημα Child Pugh. Αυτό το σύστημα χρησιμοποιεί τη χολερυθρίνη, τη λευκωματίνη, το INR, την παρουσία και τη σοβαρότητα του ασκίτη και της εγκεφαλοπάθειας για να ταξινομήσει τους ασθενείς στο στάδιο A, B ή C. Το στάδιο A έχει ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ το στάδιο C κακή. Το

σύστημα χρησιμοποιεί πέντε κλινικά μεγέθη της ηπατικής ανεπάρκειας. Κάθε μέγεθος σημειώνεται με 1-3, με 3 τη σοβαρότερη διαταραχή.

Πίνακας 1. Child-Pugh σταδιοποίηση κίρρωσης

Μεγέθη	1 σημείο	2 σημεία	3 σημεία	μονάδες
<u>Χολερυθρίνη</u> (ολική)	<34 (<2)	34-50 (2-3)	>50 (>3)	μmol/l (mg/dL)
<u>Λευκωματίνη ορού</u>	>35	28-35	<28	g/L
<u>INR</u>	<1.7	1.71-2.20	> 2.20	
<u>Ασκίτης</u>	καθόλου	Περιορίζεται με φάρμακα	με Έκδηλος	
<u>Ηπατική εγκεφαλοπάθεια</u>	καθόλου	Στάδιο I-II (ή περιορίζεται με φάρμακα)	Στάδιο III-IV (ή κώμα)	

Η χρόνια ηπατική διαταραχή είναι ταξινομημένη κατά Child- Pugh στάδια A ως C, χρησιμοποιώντας το προστιθέμενο αποτέλεσμα από ανωτέρω.

Πίνακας 2. Προβλεπόμενη επιβίωση στη διατία ανάλογα με τη βαρύτητα της κίρρωσεως.

Σημεία	Στάδιο	Μονοετής επιβίωση	Διετής επιβίωση

5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το ΗΚΚ σχηματίζει μια μαλακή, αιμορραγική και μερικές φορές με παρουσία χολής μάζα, με τάση προς κεντρική νέκρωση. Οι όγκοι μπορεί να είναι πολυζώδεις, μονήρεις, πολλαπλοί, ή διάχυτοι με αντικατάσταση σχεδόν ολόκληρου του ήπατος. Οι όγκοι δεν εμφανίζουν ίνωση εκτός από την ινοπεταλιώδη παραλλαγή, η οποία συχνά εμφανίζει ινώδη διαφραγμάτια μιμούμενη την εστιακή οζώδη υπερπλασία. Οι όγκοι του ΗΚΚ μπορούν να διαδοθούν εκτενώς σε όλη την πυλαία φλέβα και τις ηπατικές αρτηρίες, στην άνω κοίλη φλέβα, στους εξωηπατικούς και ενδοηπατικούς χολικούς πόρους. Θρόμβοι όγκων που αυξάνονται στους κλάδους της πυλαίας φλέβας είναι το πιο κοινό χαρακτηριστικό της ενδοφλέβιας αύξησης όγκων και είτε θα προκαλέσουν πυλαία υπέρταση είτε θα την επιδεινώσουν εάν είναι ήδη παρούσα ως συνέπεια κίρρωσης. Μια μελέτη που έγινε από υλικό αυτοψίας 529 ηπάτων, από ασθενείς από την Ιαπωνία, τις Ηνωμένες Πολιτείες και τη Νότια Αφρική, με ιστολογικά αποδεδειγμένο ΗΚΚ, καθόρισε τρεις βασικούς τύπους ηπατοκυτταρικού καρκινώματος βασισμένη στον τρόπο αύξησης και διάδοσης: τον χωροκατηκτικό, τον διηθητικό και τον πολυεστιακό (*Okuda et al, Cancer 1984; 54:2165-2173*). Οποιοσδήποτε από αυτούς μπορεί να εμφανιστεί παρουσία κίρρωσεως ή σε ένα ειδάλλως φυσιολογικό εμφανιζόμενο όργανο. Εντούτοις, μέσα σε κάθε ομάδα υπάρχουν ευρείες παραλλαγές και συνδυασμοί βασισμένοι στα εξής: (1) παρουσία ή απουσία ενθυλάκωσης (2) χαρακτηριστικά αύξησης μέσα στον όγκο και (3) το ινώδες τμήμα ιστού.

4. ΜΑΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΗΚΚ

4.1 Χωροκατακτητικός τύπος (expanding type) ΗΚΚ

Στον τύπο αυτό το όριο μεταξύ του όγκου και του παρεγγύματος είναι διακριτό , δεδομένου ότι ο όγκος εκτείνεται, συμπιέζει, και διαστρεβλώνει το περιβάλλον παρέγχυμα. Κάθε τέτοιος όγκος αναπτύσσεται ως ενιαία μάζα αλλά υπάρχει πιθανότητα να υπάρχουν δορυφόρες εστίες. Όταν ο κύριος και οι δορυφόροι όγκοι γίνονται αρκετά μεγάλοι, τότε μια ακανόνιστα διαμορφωμένη, σύνθετη μάζα συμπιέζει το περιβάλλον ήπαρ. Χαρακτηριστικά, ο όγκος δεν διεισδύει στους περιβάλλοντες ιστούς. Τα μεγάλα αγγεία μετατοπίζονται κατά μήκος της επιφάνειας της επεκτεινόμενης μάζας, είτε περιβάλλεται από κάψα είτε όχι.

Ενθυλάκωση του χωροκατακτιτικού τύπου όγκου.

Μερικοί τέτοιοι όγκοι περιβάλλονται από μια κάψα ποικίλου πάχους. Η κάψα μπορεί να είναι μια ευδιάκριτη ινώδης, υαλώδης κάψα, πάχους μερικών χιλιοστών ή μια πιο λεπτή ψευδοκάψα που αποτελείται από συμπιεσμένο στρώμα ρετικουλίνης του παρακείμενου τύπου ΗΚΚ φαίνεται να δημιουργούνται σχεδόν αποκλειστικά σε κίρρωτικούς ή προκίρρωτικούς ασθενείς (*Okuda et al, Cancer 1984*).

Χαρακτηριστικά αύξησης του χωροκατακτιτικού ΗΚΚ

Οι υποδιαίρεσεις των χωροκατακτιτικών ΗΚΚ, ενδοκαψικών ή όχι, είναι βασισμένες στα πρότυπα αύξησης εντός της κύριας μάζας των όγκων. Οι τρεις υποδιαίρεσεις είναι η κίρρωτικομμητική, η ψευδοαδενωματώδης και η σκληρωτική.

- Κίρρωτικομμητικός τύπος: Όταν ένα χωροκατακτιτικό ΗΚΚ δημιουργείται σε μεγαλοοζώδες κίρρωτικό ήπαρ, αποτελείται συνήθως από πολλαπλούς διακριτούς όζους μέσα σε περιγεγραμμένη μάζα ενώ σε μικροοζώδες κίρρωτικό ήπαρ, οι επιφάνειες είναι ανώμαλες.
- Ψευδοαδενωματώδης τύπος: Όταν ένα χωροκατακτιτικό ΗΚΚ δημιουργείται σε ένα προηγουμένως φυσιολογικό ήπαρ, είναι σπάνια ενδοκαψικό και παρουσιάζει συνήθως μια σχετικά ομοιογενή και ομαλή επιφάνεια, που μοιάζει με ένα ηπατοκυτταρικό αδένωμα. Όσο ο ψευδοαδενωματώδης χωροκατακτιτικός τύπος όγκου αυξάνεται, αιμορραγία, νέκρωση, και ακανόνιστα πρότυπα αύξησης μεταβάλλουν την αρχιτεκτονική του. Μεγάλα χωροκατακτιτικά ΗΚΚ είναι σπάνια τυπικά ψευδοαδενωματώδη.

- Διάχυτος ή διαφραγματικός σκληρυντικός τύπος: Δύο ευδιάκριτοι τύποι όγκων σχετίζονται με ίνωση. Και οι δύο είναι σχετικά ασυνήθιστοι. Στον ένα τύπο, η ίνωση είναι διάχυτη, ο όγκος ομοιόμορφα σκληρός και γκριζός. Ο όγκος συνολικά μοιάζει με ένα μεταστατικό καρκίνωμα ή χολαγγειοκαρκίνωμα και γενικά εμφανίζεται σε ένα προηγουμένως φυσιολογικό ήπαρ. Τέτοια σκλήρυνση προκαλεί εισολκή της υπερκείμενης επιφάνειας του ήπατος όταν βρίσκεται υποκάψια, αλλά όχι τη βαθιά ουλή που παρατηρείται συχνά στα μεταστατικά καρκινώματα. Χαρακτηρίζεται από συσταλτές κολλαγόνες δομές που ακτινοβολούν από μια κεντρική περιοχή. Αυτό το σχέδιο αύξησης, που αναπτύσσεται επίσης σε προηγουμένως φυσιολογικό ήπαρ, μπορεί εύκολα να μπερδέψει με την καλοήγη εστιακή οζώδη υπερπλασία, αλλά όμως περιλαμβάνει τον όγκο που περιγράφηκε πρόσφατα υπό τον όρο, «ινοπεταλιώδες ΗΚΚ» (*Craig JR, et al. Cancer 1980; 46:372-379*).

4.2 Διάχυτος (spreading τύπος ΗΚΚ)

Ο διάχυτος τύπος ΗΚΚ υποδιαιρείται σε κίρρωτομιμητικό ή διηθητικό.

- Κίρρωτομιμητικός τύπος ΗΚΚ: Σε αυτόν τον τύπο, όζοι διαφόρων μεγεθών συγχωνεύονται με το κίρρωτικό ή προκίρρωτικό παρέγχυμα που γειτονεύει με τον όγκο, δίνοντας την εντύπωση ότι οι κίρρωτικοί όζοι μετατρέπονται σε καρκινικό ιστό και ότι τα αγγεία ενσωματώνονται στη μάζα των όγκων, παρά παρεκτοπίζονται (*Okuda K, et al. Radiology 1977; 123:21-29*). Αυτός ο τύπος όγκου είναι οζώδης ή ψευδοοζώδης.
- Διηθητικός τύπος ΗΚΚ: Ο διηθητικός τύπος χαρακτηρίζεται από την εξάλειψη της οζώδους αρχιτεκτονικής του περιβάλλοντος κίρρωτικού ήπατος. Τα περισσότερα διηθητικά ΗΚΚ έχουν πυκνό ινώδες στρώμα και συνολικά μοιάζουν με μια μεγάλη ουλή. Συνήθως, αλλά όχι πάντα, προκύπτουν σε αλκοολικό κίρρωτικό ήπαρ. Περιστασιακά, προκύπτουν σε προκίρρωτικό ήπαρ.

4.3 Πολυεστιακός τύπος ΗΚΚ

Ο πολυεστιακός τύπος ΗΚΚ περιλαμβάνει διάχυτους πολλαπλούς, μικρούς, συχνά μη διακριτούς όγκους οι οποίοι καταλαμβάνουν ολόκληρο το ήπαρ. Αν και δεν έχει

εδραιωθεί ότι τέτοιοι όγκοι έχουν εξελιχθεί πολυκεντρικά, η πολυκεντρική προέλευση του ΗΚΚ παραμένει μια ευδιάκριτη δυνατότητα. Το πολυεστιακό ΗΚΚ αναπτύσσεται σε κίρρωτικό ή προκίρρωτικό ήπαρ

4.4 Απροσδιόριστοι/ μεικτοί η και άλλοι τύποι

Πολλοί όγκοι, λόγω της εκτενούς αύξησης, της αιμορραγίας, ή της νέκρωσης έχουν την αρχιτεκτονική τους έτσι ώστε η ταξινόμησή τους δεν είναι δυνατή. Άλλοι παρουσιάζουν έναν συνδυασμό μοτίβων που αποκλείουν την ταξινόμηση σε μια ομάδα μόνο.

Λιγότερο συχνές παραλλαγές είναι τα μικρά καρκινώματα και τα μισχωτά καρκινώματα. Τα μικρά καρκινώματα, πιο συχνά στους Γιαπωνέζους, είναι μικροί όγκοι που εμφανίζονται σε έδαφος κίρρωτικού ήπατος, είναι ευδιάκριτοι, επειδή είναι πιο σκληροί από τον περιβάλλοντα ιστό του ήπατος. Η ιστολογική εξέταση παρουσιάζει χαρακτηριστικά κακοήθειας. Τα μισχωτά καρκινώματα, είναι όγκοι που προεξέχουν από την καψική επιφάνεια του ήπατος και εισβάλλουν ελάχιστα στο υποκείμενο ήπαρ. Αυτά τα ανατομικά χαρακτηριστικά γνώρισμα τους καθιστούν σχετικά εύκολα εξαιρεσίμους όγκους στην ολότητά τους και οι ασθενείς έχουν μια καλύτερη πρόγνωση από την πλειοψηφία.

5. ΜΙΚΡΟΣΚΟΠΙΚΑ ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ

Τα ιστολογικά πρότυπα οποιουδήποτε μεμονωμένου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος προέρχονται από την αλληλεπίδραση: α) του βαθμού της κυτταρικής διαφοροποίησης, β) της αρχιτεκτονικής κατανομής των καρκινικών κυττάρων. Σε μερικές περιπτώσεις τα καρκινικά κύτταρα είναι καλά διαφοροποιημένα και μοιάζουν με τα μη νεοπλασματικά ηπατικά κύτταρα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, η έκκριση χολής μπορεί να είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα και το παρόν, αποτελεί προφανώς ισχυρή υποστήριξη για τη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Σε άλλες περιπτώσεις, ο βαθμός διαφοροποίησης είναι μικρότερος. Ανευπλοειδικά γιγαντιαία κύτταρα μπορούν να είναι παρόντα σε μεγάλο βαθμό.

Το ΗΚΚ εμφανίζεται σε διάφορα ιστολογικά πρότυπα:

- Δοκιδώδης τύπος. Αυτό είναι η πιο κοινή μορφή του ΗΚΚ. Ο όγκος διαμορφώνεται σε δοκίδες ή πλάκες κυττάρων διαφόρου πάχους. Δεν υπάρχει στρώμα μεταξύ των κυττάρων: εντούτοις, τα κολλοειδή ευθυγραμμίζονται από ενδοθηλιακά κύτταρα. Κύτταρα Kupffer έχουν ανευρεθεί σε μερικές περιπτώσεις. Χοληφόροι σωληνίσκοι μπορεί να είναι ορατοί μεταξύ των καρκινικών κυττάρων κατά τις παρασκευές με Η&Ε και μπορεί να περιέχουν χολή.
- Συμπαγής τύπος. Το συμπαγές πρότυπο προκύπτει από τη συμπίεση των κολλοειδών, με συνέπεια μια στερεά εμφάνιση στον όγκο.
- Ψευδοαδενικός (λοβιδής) τύπος. Μεγάλοι διεσταλμένοι χοληφόροι σωληνίσκοι, με ή χωρίς χολή, οδηγούν σε αυτό το πρότυπο. Μερικές φορές, κυστικοί σχηματισμοί που περιέχουν PAS-θετικό υλικό σαν κολλοειδές, μπορεί επίσης να είναι παρόντες. Αυτό το υλικό είναι ινώδες και δεν πρέπει να μπερδευτεί με τη βλέννα.
- Σκίρρος τύπος. Το σκίρρο πρότυπο αποδίδεται συνήθως σε δορυφόρα ουλή μέσα στον όγκο.
- Ινοπεταλιώδης τύπος. Το ινοπεταλιώδες πρότυπο αποτελείται από πυκνά ινώδη πέταλα που χωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα που διατάσσονται σε συμπαγή στρώματα, μικρές δοκίδες, ή ψευδοαδένες. Τα καρκινικά κύτταρα είναι πολυγωνικά και έχουν ένα έντονα ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα που εμφανίζεται αδρά κοκκώδες λόγω της παρουσίας πολλών μιτοχονδρίων. Ωοειδή, PAS-θετικά έγκλειστα, καθώς επίσης και ωχρά σωμάτια, παρατηρούνται στο κυτταρόπλασμα αυτής της παραλλαγής.

Μορφολογικά, τα ΗΚΚ έχουν κύτταρα που είναι πολυγωνικά με κυστοειδείς πυρήνες, προβάλλοντες πυρηνίσκους και ένα λεπτοκοκκιώδες κυτταρόπλασμα. Ο βαθμός διαφοροποίησης είναι μεταβλητός. Γενικά, όσο μεγαλύτερο το καρκινικό κύτταρο, τόσο πιο καλά διαφοροποιημένο είναι και μοιάζει περισσότερο με ένα ηπατοκύτταρο. Τα φτωχά διαφοροποιημένα καρκινικά κύτταρα είναι μικρότερα με πιο μεταβλητούς πυρήνες και ένα αραιό βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Διαφανή κύτταρα είναι εντούτοις συνήθη, ο όγκος όμως αποτελείται σπάνια εξ'ολοκλήρου από αυτά. Η παραλλαγή αυτή των διαφανών κυττάρων μπορεί να μπερδέψει με το

καρκίνωμα εκ διαφανών κυττάρων του νεφρού. Το διαφανές κυτταρόπλασμα αποδίδεται συνήθως στα ποσά γλυκογόνου. Το αφρώδες ή κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία λίπους. Μια πλειόμορφη κυτταρολογική παραλλαγή χαρακτηρίζεται από σημαντική παραλλαγή στο μέγεθος των κυττάρων, πυρηνικό μέγεθος, μορφή, στη χρώση, και στη παρουσία πολυπύρηνων κύτταρων. Κάτω από τις παρούσες συνθήκες αξίζει να σημειωθεί ότι τα σημαντικότερα διαγνωστικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του ΗΚΚ είναι ένα δοκιδώδες πρότυπο, η παρουσία χοληφόρων σωληνίσκων μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και ο προσδιορισμός της χολής στους χοληφόρους σωληνίσκους ή στο κυτταρόπλασμα των καρκινικών κυττάρων.

Τα ενδοκυτταροπλασματικά έγκλειστα βρίσκονται σε έναν μεγάλο αριθμό ΗΚΚ. Αποτελούνται πρώτα από ωοειδή υαλοειδή σωμάτια, τα οποία μπορούν να είναι ενδοκυττάρια ή εξωκυττάρια και είναι οξεόφιλα. Είναι συνήθως PAS-θετικά. Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους έχει παρουσιασθεί ότι αποτελούνται από AFP, α1-αντιθρυψίνη, ινωδογόνο, φερριτίνη και λευκωματίνη. Τα ωχρά σωμάτια αποτελούνται κυρίως από ινωδογόνο. Σωμάτια Mallory μπορούν επίσης να είναι παρόντα στο κυτταρόπλασμα. Σωμάτια Mallory μπορούν επίσης να βρεθούν στους καλοήθεις όγκους όπως το ηπατοκυτταρικό αδένωμα και η εστιακή οζώδης υπερπλασία.

Μορφολογικά, τα ΗΚΚ έχουν κύτταρα που είναι πολυγωνικά με κυστοειδείς πυρήνες, προβάλλοντες πυρηνίσκους και ένα λεπτοκοκκιώδες κυτταρόπλασμα. Ο βαθμός διαφοροποίησης είναι μεταβλητός. Γενικά, όσο μεγαλύτερο το καρκινικό κύτταρο, τόσο πιο καλά διαφοροποιημένο είναι και μοιάζει περισσότερο με ένα ηπατοκύτταρο. Τα φτωχά διαφοροποιημένα καρκινικά κύτταρα είναι μικρότερα με πιο μεταβλητούς πυρήνες και ένα αραιό βασεόφιλο κυτταρόπλασμα. Διαφανή κύτταρα είναι εντούτοις συνήθη, ο όγκος όμως αποτελείται σπάνια εξ'ολοκλήρου από αυτά. Η παραλλαγή αυτή των διαφανών κυττάρων μπορεί να μπερδέψει με το καρκίνωμα εκ διαφανών κυττάρων του νεφρού. Το διαφανές κυτταρόπλασμα αποδίδεται συνήθως στα ποσά γλυκογόνου. Το αφρώδες ή κενοτοπιώδες κυτταρόπλασμα μπορεί να αποδοθεί στην παρουσία λίπους. Μια πλειόμορφη κυτταρολογική παραλλαγή χαρακτηρίζεται από σημαντική παραλλαγή στο μέγεθος

6. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

Ο βαθμός ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων αξιολογείται σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης των Edmondson και Steiner [Edmondson et al, Cancer 1954; 462-503]

Ιστολογικοί βαθμοί

- Βαθμός I. Εμφανίζεται σε εκείνα τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα όπου η διαφορά μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των υπερπλαστικών ηπατοκυττάρων είναι τόσο μικρή που η διάγνωση του καρκινώματος στηρίζεται στην επίδειξη επιθετικότερων αυξήσεων σε άλλα μέρη του νεοπλάσματος
- Βαθμός II. Τα κύτταρα παρουσιάζουν χαρακτηριστική ομοιότητα με τα φυσιολογικά ηπατικά κύτταρα. Οι πυρήνες είναι μεγαλύτεροι και πιο υπερχρωματικοί από τα φυσιολογικά κύτταρα. Το κυτταρόπλασμα είναι άφθονο και οξεόφιλο. Τα όρια των κυττάρων είναι ευδιάκριτα. Τα λόβια είναι συχνά και μεταβλητά σε μέγεθος. Τα χολαγγειόλια γεμίζουν συχνά με χολή ή πρωτεϊνικό ίζημα.
- Βαθμός III. Οι πυρήνες είναι μεγαλύτεροι και πιο υπερχρωματικοί από τα βαθμού II κύτταρα. Οι πυρήνες καταλαμβάνουν ένα σχετικά μεγαλύτερο ποσοστό του κυττάρου (υψηλή Π:Κ αναλογία). Το κυτταρόπλασμα είναι κοκκιώδες και οξεόφιλο, αλλά λιγότερο από ότι οι βαθμό II όγκοι. Τα λόβια είναι λιγότερο συχνά και δεν έχουν συχνά χολή ή πρωτεϊνικό ίζημα. Υπάρχει μεγαλύτερη μονοκυττάρια αύξηση στα αγγειακά κανάλια από ότι στο βαθμό II.
- Βαθμός IV. Οι πυρήνες είναι έντονα υπερχρωματικοί και καταλαμβάνουν ένα υψηλό ποσοστό του κυττάρου. Το κυτταρόπλασμα είναι μεταβλητό στο ποσό, συχνά αραιό και περιέχει λιγότερα κοκκία. Το πρότυπο αύξησης είναι μυελώδες στο χαρακτήρα, δοκιδώσεις δύσκολα να βρεθούν και μάζες κυττάρων φαίνονται να βρίσκονται αόριστα χωρίς συνοχή στα αγγειακά κανάλια. Μόνο λόβια υπάρχουν σπάνια. Ατρακτοειδείς περιοχές κυττάρων υπάρχουν σε μερικούς όγκους. Οι μικρές παχυλές μορφές κυττάρων, που μοιάζουν με τον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα υπάρχουν σε κάποιους όγκους IV βαθμού.

Όσο υψηλότερος ο βαθμός, τόσο μικρότερη η ομοιότητα του όγκου προς το φυσιολογικό ήπαρ, και τόσο εμφανέστερα είναι τα μορφολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματά του προς την κακοήθη αύξηση.

7.ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

7.1 ΥΠΕΡΗΧΟΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

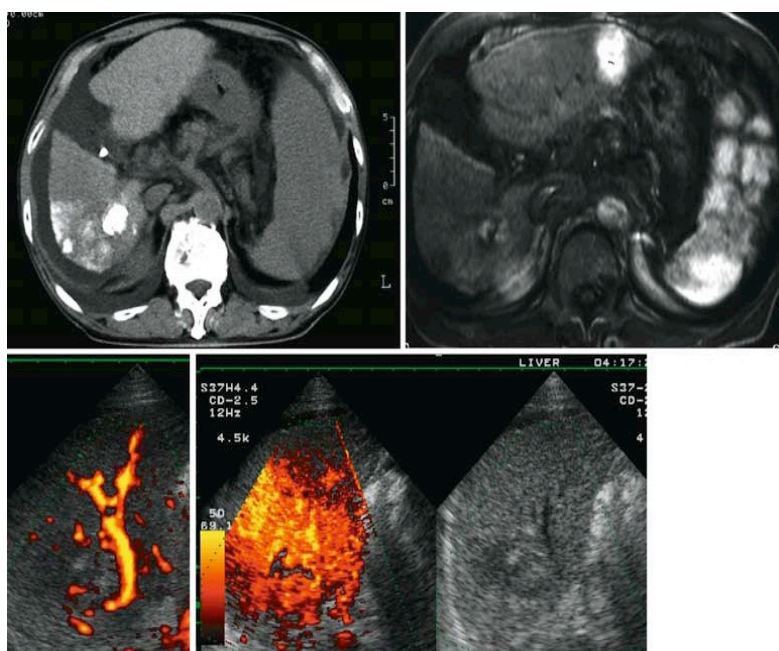
Η υπερηχοτομογραφία με τη χρήση αρμονικών εκτελείται πριν από τον ηπατικό διακαθετηριακό εμβολισμό και 1 βδομάδα μετά, με έναν ηχοβολέα 3.5-MHZ καμπυλόγραμμης διάταξης. Μετά την έγχυση, το ήπαρ ανιχνεύεται χρησιμοποιώντας αρμονικές (2.8 ή 2.5 MHz μετάδοση, λήψη 5.6 ή 5 MHz) σε 1-5 τομές/sec. Κυρίως χρησιμοποιούνται 2 τομές/sec. Η θέση εστίασης είναι ακριβώς κάτω από το κατώτατο όριο του όγκου. Το Levovist είναι ένα εναιώρημα γαλακτόζης (99.9%) που σταθεροποιείται με 0.1% παλμιτικό οξύ.

Στη μελέτη των T.Shima και συν (*T.Shima et al J Med Ultrasonics 2005 32:107-113*) 51 ασθενών (34 άνδρες και 17 γυναίκες) ηλικίας από 32-87 χρόνων έγινε σύγκριση μεταξύ της υπερηχοτομογραφίας, της αξονικής τομογραφίας και της μαγνητικής τομογραφίας. Οι ασθενείς αυτοί δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε χειρουργική εκτομή. Η MRI και ο αξονικός τομογράφος μπορούν να αξιολογήσουν πολλαπλές ΗΚΚ μάζες ενώ με τον υπέρηχο είναι πολύ δύσκολη η σάρωση πάνω από 2 μάζες την ίδια στιγμή. Για αυτόν τον λόγο επιλέχθηκαν ασθενείς με μονήρη όζο. Η μέγιστη διάμετρος των όζων ήταν από 1 ως 9 cm και όλοι οι ασθενείς είχαν κίρρωση (2 ασθενείς), ηπατίτιδα Β (5 ασθενείς), ηπατίτιδα C (39 ασθενείς) ή μη ηπατίτιδα Β και C (5 ασθενείς). Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε power Doppler sonography με την έγχυση, αρμονικών μια βδομάδα μετά τον ηπατικό διακαθετηριακό εμβολισμό. Μια δόση 7ml Levovist (εναιώρημα γαλακτόζης) που σταθεροποιείται με 0.1% παλμιτικό οξύ εγχύεται με ρυθμό 0,5ml/sec μέσω ενός καθετήρα 20-22 gauge που εισάγεται σε μια φλέβα του αντιβραχίου. Μετά την έγχυση Levovist, ορός γλυκόζης 5% εγχύεται συνεχώς με ρυθμό 5ml/sec. Οι ασθενείς εισπνέουν και έπειτα κρατάνε την αναπνοή τους για περίπου 30sec. Μετά την παρατήρηση της αρτηριακής φάσης παγώνουμε την εικόνα. Γίνεται έπειτα αναθεώρηση των εικόνων από τη μνήμη και γίνεται έπειτα αποθήκευση σε μαγνητο-οπτικούς δίσκους. Η διαδικασία διαρκεί 30

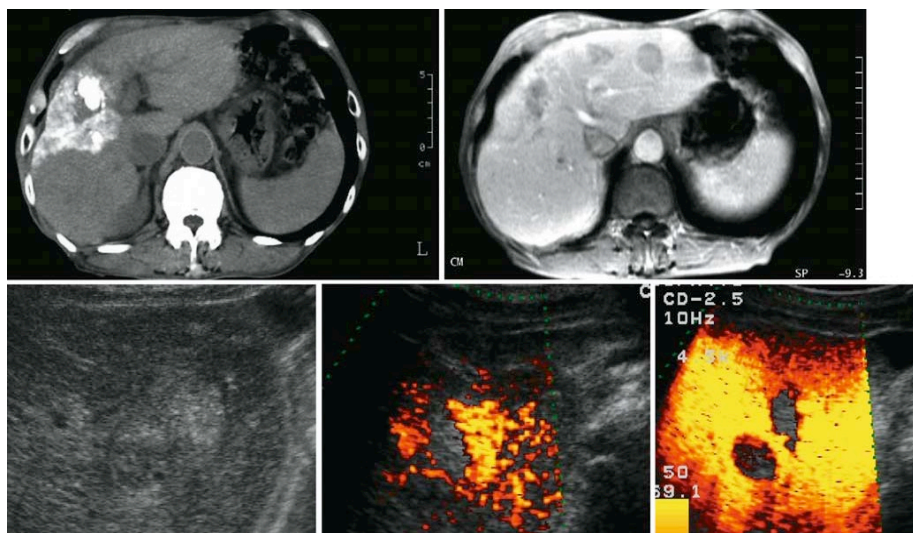
sec περίπου, χρόνος ικανός για να συγκεντρωθεί το σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης στο ηπατικό παρέγχυμα. Σαρώνεται ολόκληρος ο όγκος και παρατηρείται η ενίσχυση του όγκου 60-180 sec, ενώ ο ασθενής κρατά τη αναπνοή του για μερικά sec (παρατήρηση της πυλαίας φάσης).

Οι βλάβες έπειτα παρατηρούνται αν εμφανίζουν υπεραγγειακή ενίσχυση δηλαδή εάν η ενίσχυσή τους είναι πολύ μεγαλύτερη από αυτή του περιβάλλοντος παρεγχύματος του ήπατος κατά τη διάρκεια της αρτηριακής φάσης. Η υπεραγγειούμενη ενίσχυση υποδιαιρείται περαιτέρω σε ομοιογενή και ετερογενή σύμφωνα με τα ευρήματα στην αρτηριακή και πυλαία φάση. Μετά την ΤΑΕ αξιολογείται η παρουσία ή απουσία κάποιας υπεραγγειούμενης περιοχής μέσα στον όγκο στη αρτηριακή ή πυλαία φάση. Όταν παρατηρούνται υπεραγγειούμενες περιοχές μέσα στον όγκο θεωρούνται υπολειπόμενες βλάβες ΗΚΚ. Εάν εκτελεστεί πρόσθετη θεραπεία, η ίδια διαδικασία πραγματοποιείται μετά την θεραπεία.

Η υπερηχοτομογραφία με ενίσχυση του ήχου με σκιαγραφικό υλικό με χρήση αρμονικών ήταν η πιο κατάλληλη μέθοδος (79% ευαισθησία) σε σύγκριση με την αξονική τομογραφία και την μαγνητική, για την ανάδειξη όζων κυρίως επιφανειακών ή όζων σε βάθος μικρότερο από 8cm, που δεν θεραπεύτηκαν μετά ΤΑΕ. Οι όζοι που εντοπίστηκαν στον αριστερό λοβό του ήπατος είχαν μικρότερη ευαισθησία (22%) από τον δεξιό λοβό (60%), χωρίς ιδιαίτερη σημασία.



Εικόνα 8. Εικόνες ΗΚΚ διαγνωσθέν ως ελλιπής θεραπευμένο ΗΚΚ με dynamic MRI, power Doppler sonography και contrast-enhanced sonography. **A.** Iodized oil (κεφαλή βέλους) συσσωρευμένη σε όλη τη βλάβη. Διάγνωση με Αξονικό τομογράφο: επιτυχής θεραπεία. **B.** Ενίσχυση (κεφαλή βέλους) παρατηρήθηκε σχεδόν σε ολόκληρο τον ΗΚΚ. Η MRI διάγνωση: ανεπιτυχής θεραπεία. **Γ.** Ένα σήμα Doppler παρατηρήθηκε στον ΗΚΚ. Η διάγνωση με Power Doppler sonography: ανεπιτυχής θεραπεία. **Δ.** Πυλαία φάση contrast-enhanced sonogram που δείχνει τη θετική περιοχή ενίσχυσης (βέλη) του όγκου. Η εικόνα στα δεξιά είναι η εικόνα της οθόνης οι κεφαλές των βελών υποδεικνύουν τον ΗΚΚ. Η διάγνωση με Contrast-enhanced harmonic power Doppler sonography: ανεπιτυχής θεραπεία.



Εικόνα 9. Εικόνες ΗΚΚ διαγνωσμένο ως ελλιπής θεραπευμένο ΗΚΚ μόνο με contrast-enhanced harmonic sonography. **A.** Iodized oil (κεφαλή βέλους) συσσωρευμένη σε όλη τη βλάβη. Διάγνωση με Αξονικό τομογράφο: επιτυχής θεραπεία. **B.** Δεν παρατηρήθηκε ενίσχυση στον ΗΚΚ (κεφαλή βέλους). Διάγνωση με MRI: επιτυχής θεραπεία. **Γ.** Σάρωση κάτω από τις πλευρές ενός συμβατικού υπερηχογραφήματος του ΗΚΚ στο δεξιό λοβό του ήπατος δείχνοντας ετερογενείς hyper echoic SOL (κεφαλές βελών). **Δ.** Αρτηριακή φάση contrasted υπερηχογραφήματος δείχνοντας την υπεραγγειούμενη περιοχή (βέλη) στο τμήμα του όγκου. Οι κεφαλές των βελών δείχνουν το περίγραμμα του ΗΚΚ. **Ε.** Η πυλαία φάση του contrasted υπερηχογραφήματος δεν έδειξε ατέλειες ενίσχυσης σε ολόκληρο τον όγκο. Θετική ενίσχυση (βέλη) παρέμεινε στην αριστερή πλευρά του όγκου. Διάγνωση με Contrast-enhanced harmonic power Doppler υπερηχογράφημα : ανεπιτυχής θεραπεία. Οι κεφαλές των βελών δείχνουν το περίγραμμα του ΗΚΚ.

7.2 ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Η απεικόνιση του ΗΚΚ, στην αρτηριακή φάση είναι η πιο συχνή, παρατηρείται στο 80% των περιπτώσεων, και συμβαίνει εξαιτίας της μεγάλης αγγείωσης του από

την ηπατική αρτηρία και του μεγάλου βαθμού διαφοροποίησης του (*Hwang GJ et al. Radiology 1997*).

Τις τελευταίες δυο δεκαετίες, πριν την άφιξη της πολυτομικής YT και της MT, η αγγειογραφία με Lipiodol είχε θεωρηθεί ως η πιο ειδική προεγχειρητική μέθοδος για την εκτίμηση του ΗΚΚ (*Ohishi H. et al J Comput Tomogr 1988, Choi BI et al. Br J Radiol 1989*). Εξέταση YT κοιλίας γινόταν σε διάστημα 2-4 εβδομάδων, έπειτα από την ενδαρτηριακή έγχυση του λιποδιαλυτού μέσου, καταδεικνύοντας τους καρκινικούς όζους.



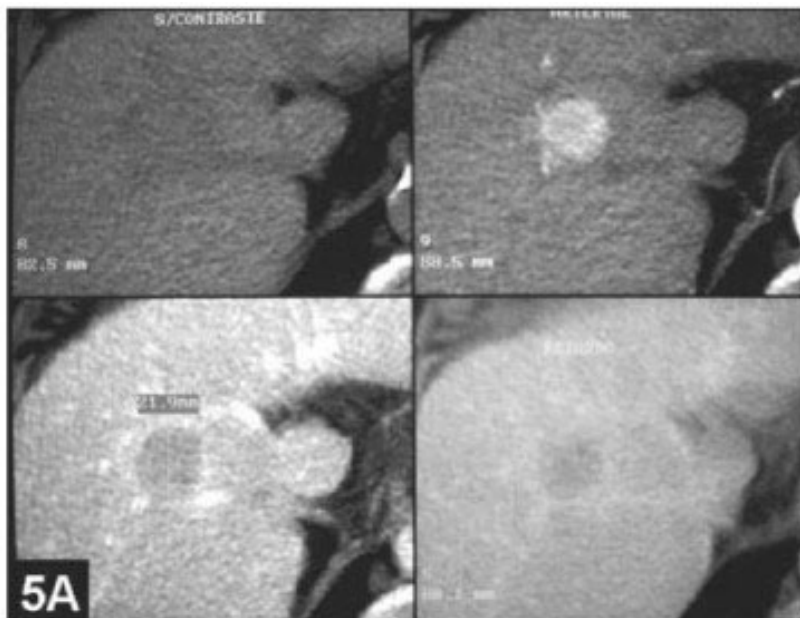
Εικόνα 10 . Η αξονική τομογραφία δείχνει την επαρκή και ομοιογενή καθήλωση της λιπιδόλης στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μετά τον εμβολισμό. (*Luiz de Abreu et al. Radiol Bras 2006*)

Νεότερες μελέτες απέδειξαν ότι η ελικοειδής και η πολυτομική YT, καθώς και η MT με έγχυση σκιαγραφικού μέσου έχουν ευαισθησία παρόμοια ή και μεγαλύτερη από την YT με Lipiodol [*Zheng XH et al. World J Gastroenterol 2005, Nakayama A et al. Ann Surg 2001*]. Έτσι αυτή η μέθοδος διατηρήθηκε μόνο για θεραπευτικές πράξεις, αφού συνδυάζει την ιδιότητα της Lipiodol να μεταφέρει χημειοθεραπευτικά φάρμακα στους καρκινικούς όζους. [*Colagrande S. et al. J Comput Assist Tomogr 2000*]. Πάντως παραμένει ενδιαφέρον ότι σε μερικές περιπτώσεις το ΗΚΚ μπορεί να διαγνωστεί μόνο με την YT με Lipiodol, και σε άλλες μόνο με την ελικοειδή YT.

Οι S.Heber και συν [*S.Heber et al LLC 2008 Cardiovascular Interventional Radiology*] στην εργασία τους έκαναν σύγκριση μεταξύ των ιστοπαθολογικών και των ευρημάτων από αξονική τομογραφία σε ασθενείς με ΗΚΚ. Οι ασθενείς αυτοί υποβλήθηκαν σε αρτηριακό διακαθετηριακό εμβολισμό (TACE) πριν οδηγηθούν σε

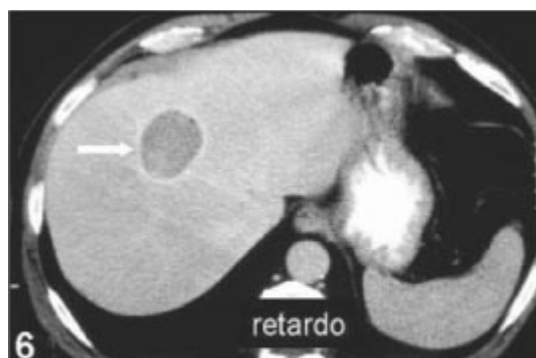
μεταμόσχευση ήπατος (OLT). Σαρανταδύο ασθενείς μετείχαν σε αυτή τη μελέτη. Ο ΗΚΚ είχε επιβεβαιωθεί ιστολογικά σε όλους τους ασθενείς. Ασθενείς με Child-Pugh C, Okuda stage III, βακτηριακή λοίμωξη, εξωηπατική εξάπλωση του όγκου ή κάθε αντένδειξη για την αρτηριακή επέμβαση (όπως platelet count < 50000/mm³ ή prothrombin activity < 50%) αποκλείονται από τη θεραπεία με TACE. Όλα τα δείγματα από ηπατεκτομές εξετάστηκαν και παθολογοανατομικά για την αναγνώριση χαρακτηριστικών του καρκίνου και για να προσδιορίσουν την αποτελεσματικότητα της TACE. Το ήπαρ χωρίζεται σε τμήματα περίπου 1cm σε οβελιαίο επίπεδο. Η διαδικασία είναι: μακροσκοπική αξιολόγηση, εκτίμηση του μεγέθους, και ο εντοπισμός της κάθε βλάβης. Ιστολογικά δείγματα καθημερινά χρωστική με hematoxylin και eosin. Οι όζοι ταξινομούνται με βάση WHO κριτήρια (World Health Organization). Στο σύστημα αυτό μετράται το άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων και των μικρότερων διαμέτρων όλων των βλαβών διαιρούμενο δια του αριθμού των βλαβών. Μετρώνται μόνο οι διάμετροι και όχι οι μεταβολές στην υφή [Park et al 2003]. Η παρουσία περιοχών νέκρωσης, λίπους και γλυκογόνου ευθύνονται για την υπόπυκνη απεικόνιση του.

Στην ΥΤ, έπειτα από την έγχυση σκιαγραφικού μέσου, παρατηρείται έντονη απεικόνιση της βλάβης στην αρτηριακή φάση, η οποία προοδευτικά μειώνεται.



Εικόνα 11. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με τυπική αιμοδυναμική συμπεριφορά με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού στην αρτηριακή φάση και γρήγορη έκπλυση. [Luiz de Abreu et al. Radiol Bras 2006]

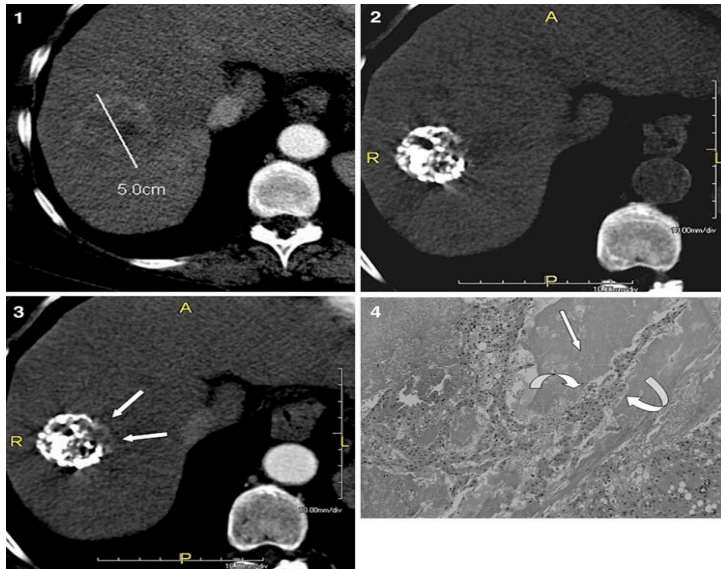
Όταν ο όγκος βρίσκεται μέσα σε ινώδη κάψα, απεικονίζεται και σε πιο καθυστερημένες φάσεις.



Εικόνα 12. Ηπατοκυττα καρκίνωμα με κάψα απεικονίζεται η έκπλυση σκιαγραφιού στις καθυστερημένες λήψεις. [Luiz de Abreu et al. Radiol Bras 2006]

Ο βαθμός νέκρωσης του όγκου ορίζεται με την αναλογία της νεκρωτικής περιοχής προς την υποτιθέμενη καρκινική περιοχή. Η νέκρωση χαρακτηρίζεται ως ολική όταν δεν υπάρχουν βιώσιμα καρκινικά κύτταρα.

Στην προ του εμβολισμού αξονική τομογραφία πρέπει να λαμβάνεται μελέτη διπλής φάσης σε κάθε ασθενή και έπειτα γίνεται έγχυση του μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου, 100ml σε μια φλέβα του αντιβραχίου με ρυθμό 3ml/sec. Κατόπιν εκτελείται μια ακολουθία αρτηριακής φάσης μετά από 25sec καθυστέρηση και μια ακολουθία φλεβικής φάσης μετά 80sec από την έναρξη της έγχυσης. Όλες οι εικόνες λαμβάνονται με τον ελικοειδή τρόπο με 7-10 mm ευθυγράμμιση και ταχύτητα 7-10 mm/sec. Γίνεται ανασύνθεση των εικόνων με τομές πάχους 7 ή 10mm. Η βλάβη αναγνωρίζεται ως ΗΚΚ όταν είναι υπεραγγειούμενη δηλαδή αν εμφανίζεται πυκνότερη από το περιβάλλον ήπαρ κατά τη διάρκεια της αρτηριακής φάσης, η συσσώρευση Lipiodol και ύπο-ίσης πυκνότητας πρότυπο στην πυλαιο-φλεβική φάση. Σε όλους τους ασθενείς αξιολογείται η πυκνότητα του όγκου, ο αριθμός των βλαβών, η διάμετρος του όγκου, η παρουσία ή όχι λεμφαδένων και η ανταπόκριση στη θεραπεία με βάση τα κριτήρια RECIST.



Εικόνα 13 (1-4). Μια ηλικιωμένη γυναίκα 40 χρονών με κίρρωση ηπατίτιδας Β. Μονήρης βλάβες ηπατοκυτταρικού καρκινώματος στο δεξιό λοβό του ήπατος με υπότυκνα κεντρικά τμήματα (διάμετρος 5.0 cm Εικ 1) Καλή συσσώρευση λιπιδόλης μετά από τέσσερις θεραπείες TACE. Προσέξτε το μικρό χείλος contrast ενίσχυσης (Εικ 3) σε σύγκριση με τη μητρική εικόνα (Εικ 2) στη διάμεση πτυχή της βλάβης του όγκου (βέλη). H&E stained section (Εικ 4) δείχνει εκτεταμένη νέκρωση (ευθύ βέλος) με τμήματα βιώσιμου όγκου (κυρτά βέλη) S. Herber et al.: Συσχέτιση με πολυατομικό CT και Ιστομορφολογία σε ΗΚΚ μετά από TACE.

Επίσης εξετάζονται οι δείκτες νεοπλασίας (AFP levels), SGOT, GPT, serum cholinesterase, blood count, εξετάσεις πήξης (PTT, thrombin time, Quick και INR) εξετάζονταν κάθε 6 εβδομάδες. (οι ασθενείς ταξινομήθηκαν με βάση το Child-Pugh stage).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης των Sperber et al ήταν ότι οι όγκοι χαρακτηρίστηκαν ως καλά (4,8%)-μέτριοι (47,6%) και φτωχά (33,3%) διαφοροποιήτοι σε όλους τους ασθενείς. Μικροσκοπική αγγειοβρίθεια παρατηρήθηκε σε ποσοστό 73,8%. Σύμφωνα με το TNM σύστημα ταξινόμησης pT1 –pT2 στάδια βρέθηκαν σε ποσοστό 28,6%, 42.9%, 14.3% και 9.5% αντίστοιχα. Ιστομορφολογική αξιολόγηση παρουσίασε συνολικό αριθμό όγκων 78 (1.9±1,2). Συνολικός αριθμός βλαβών μεγαλύτερος από 1cm σε 82 περιπτώσεις σε σύγκριση με 85 κακώσεις στο αρχικό CT scan. 21 βλάβες μικρότερες από 1cm που εμφάνισαν υπεραγγειούμενο πρότυπο και συσσώρευση Lipiodol. Τα ευρήματα από τον αξονικό τομογράφο μετά TACE και τα ιστοπαθολογικά ευρήματα είχαν καλή συσχέτιση ως προς τον βαθμό της νέκρωσης και ως προς τον βαθμό της αγγείωσης ή της υποαγγείωσης.

Νέκρωση στη μελέτη των Sperber και συν παρατηρήθηκε περισσότερο σε ασθενείς με μονοεστιακή πάθηση από εκείνους με πολυεστιακή ($p=0,018$). Οι ασθενείς με απόκριση μεγαλύτερη από 75% σε καρκινική νέκρωση ήταν μικρότερης ηλικίας από εκείνους με λιγότερη εκτεταμένη νέκρωση ($p=0,08$). Ασθενείς με ηπατίτιδα Β παρουσίασαν μεγαλύτερες περιοχές νέκρωσης από το σύνολο των ασθενών. Ο βαθμός νέκρωσης δεν ήταν εξαρτώμενος με το μέγεθος ή την πυκνότητα του καρκίνου. Επίσης δεν υπήρχε συσχέτιση μεταξύ της καρκινικής νέκρωσης με την παρουσία ή απουσία μικροσκοπικής αγγειοβρίθειας ή με τον βαθμό ταξινόμησης του καρκίνου.

Πίνακας 3: Μεταβλητές με πιθανή επίδραση στον βαθμό της νέκρωσης του όγκου χρησιμοποιώντας το τεστ Kruskal Wallis. S. Herber et al.2002

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	ΝΕΚΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ ≤75%	ΝΕΚΡΩΣΗ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ >75%	P-VALUE
ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ			
>3cm (n=23)	7 (16.7%)	10(23.8%)	0.45
<3cm (n=25)	12(28.6%)	13(31.0%)	
ΑΡΙΘΜΟΣ ΤΩΝ ΟΓΚΩΝ			
<3 βλάβες (n=12)	15(35.7%)	15(35.7%)	0.26
>3 βλάβες (n=30)	4(9.5%)	8(19.0%)	
ΠΥΚΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ			
Υπόπυκνη/Ενδιάμεση (n=6)	2(4.8%)	4(9.5%)	0.43
Υπόπυκνη (n=36)	17(40.5%)	19(45.2%)	
ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΤΟΥ ΛΟΒΟΥ			
Σε ένα λοβό (n=12)	9(21.4%)	3(7.1%)	0,017

Στους δύο λοβούς (n=30)	10(23.8%)	20(47.6%)	
ΕΣΤΙΑΚΟΤΗΤΑ			
Μόνοεστιακή(n=19)	12(28.6%)	7(16.7%)	0.035
Πολυεστιακή(n=23)	7(16.7%)	16(38.1%)	
ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΔΙΗΘΗΣΗ			
ΟΧΙ (n=31)	13(31.0%)	18(42.9%)	0.35
ΝΑΙ (n=11)	6(14.3%)	5(11.9%)	
ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΣΗ ΛΙΠΙΔΟΛΗΣ			
Κακή / Μέτρια (n=10)	5(11.9%)	5(11.9%)	0.50
Καλή (n=32)	14(33.3%)	18(42.9%)	
ΕΚΠΛΥΣΗ ΛΙΠΙΔΟΛΗΣ			
Μέτρια / δυνατή (n=20)	11(26.2%)	3(7.1%)	0.003
Καμία (n=22)	8(19.0%)	20(47.6%)	

Πίνακας 4: Μεταβλητές με πιθανή επίδραση στον βαθμό της νέκρωσης του όγκου χρησιμοποιώντας το chisquare τεστ. S. Herber et al. 2002

ΜΕΤΑΒΛΗΤΗ	Βαθμός Νέκρωσης ≤75%	Βαθμός Νέκρωσης >75%	p-value
<i>Αριθμός Ασθενών</i>	19	23	
<i>Ηλικία</i>	60.1 ± 5.3	56.5 ± 7.4	0.08
<i>Άνδρας / γυναίκα</i>	10/4	22/6	0.60
<i>Χόνος σε λίστα διάμεση ± SD (range)</i>	210 ± 181 (28-705)	215 ± 114 (20-433)	0.57
<i>Ηπατίτιδα Β, ναι- οχι</i>	1/18	7/16	0.044
<i>Ηπατίτιδα C, ναι- οχι</i>	7/12	5/18	0.22
<i>AFP μg/l</i>	417.7 ± 551.8	608.0 ± 1548.9	0.67
<i>Αλβουμίνη g/l</i>	32.4 ± 4.4	38.2 ± 5.3	0.004
<i>Χολερυθρίνη mg/dl</i>	2.1 ± 1.1	0.9 ± 0.6	0.005

7.3 ΜΑΓΝΗΤΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

Στη μαγνητική τομογραφία το T1 σήμα είναι υψηλό εξαιτίας της παρουσίας χαλκού, λίπους ή αίματος στο εσωτερικό της βλάβης, σε συνδυασμό με την παρουσία ψευδαργύρου στο ηπατικό παρέγχυμα. [Koushima Y et al. *Eur J Radiol* 2002, Ebara M et al. *Radiology* 1999].

Το υψηλό σήμα στην T2 ακολουθία οφείλεται στην πορφύρα και στην υπεραγγείωση [Honda H et al. *Invest Radiol* 1997].

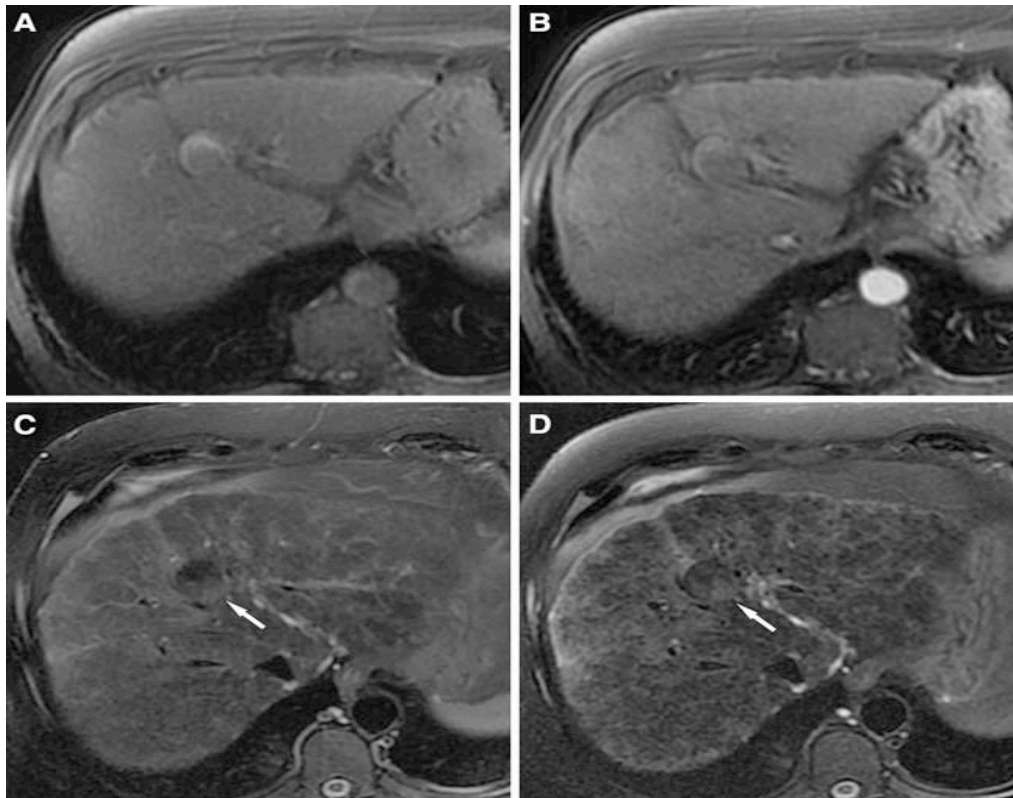
Η ινώδης κάψα τείνει να δίνει χαμηλό σήμα και στην T1 και στην T2 ακολουθία (Εικ. 2C και 2D). Έπειτα από την έγχυση παραμαγνητικού σκιαγραφικού μέσου, το ΗΚΚ παρουσιάζει απεικόνιση παρόμοια με αυτή της ΥΤ.

Η μαγνητική τομογραφία σήμερα χρησιμοποιείται εκτός από την αρχική διάγνωση και σταδιοποίηση και στην παρακολούθηση των ασθενών μετά TACE. Με τη χρησιμοποίηση dynamic gadolinium-enhanced MRI, Murakami et al μπορούμε να εκτιμήσουμε με μεγάλη ακρίβεια την αποτελεσματικότητα της TACE. Σε μελέτη 22 ασθενών με ΗΚΚ μετά από θεραπεία με TACE έγινε σύγκριση μεταξύ διπλής αντίθεσης (double contrast MRI), με gadolinium ή με super paramagnetic iron oxide (SPIO). (Nicolae Bolog et al LLC 2007 *Abdominal Imaging*). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ήταν ότι η διπλής αντίθεσης μαγνητική τομογραφία είχε την μεγαλύτερη ευαισθησία, ακρίβεια 100% ως προς την ανάδειξη βιώσιμων καρκίνων. Η απεικόνιση του ΗΚΚ στην μαγνητική τομογραφία ποικίλει τόσο στις T1 όσο και στις T2 ακολουθίες. Η συνήθης εικόνα είναι μάζα με ελαφρώς μειωμένη ένταση σήματος στις T1 και μέτρια ως υψηλή στις T2 ακολουθίες. Συχνά το ΗΚΚ απεικονίζεται με υψηλό σήμα στις T1 και είναι ίσης έντασης σήματος με το ηπατικό παρέγχυμα στις T2 ακολουθίες. Παρουσία νέκρωσης ή αιμορραγίας μπορεί να προκαλέσει αύξηση του σήματος στις T1.

Σε σύγκριση μεταξύ gadolinium και super paramagnetic iron oxide (SPIO), παρατηρήθηκε ότι η SPIO technique είχε καλύτερο δείκτη ευαισθησίας (80%) και ακρίβειας (83%). (Η διάγνωση των βιώσιμων καρκίνων στηρίχθηκε στην ευαισθησία σήματος στις T2 ακολουθίες πριν και μετά την χορήγηση SPIO). Μετά την TACE στην οξεία φάση κυτταροτοξικότητας υπάρχουν περιοχές νέκρωσης με υψηλό σήμα στις T2 ακολουθίες. Σε καθυστερημένη φάση μια περιοχή που είχε ολοκληρωτικά

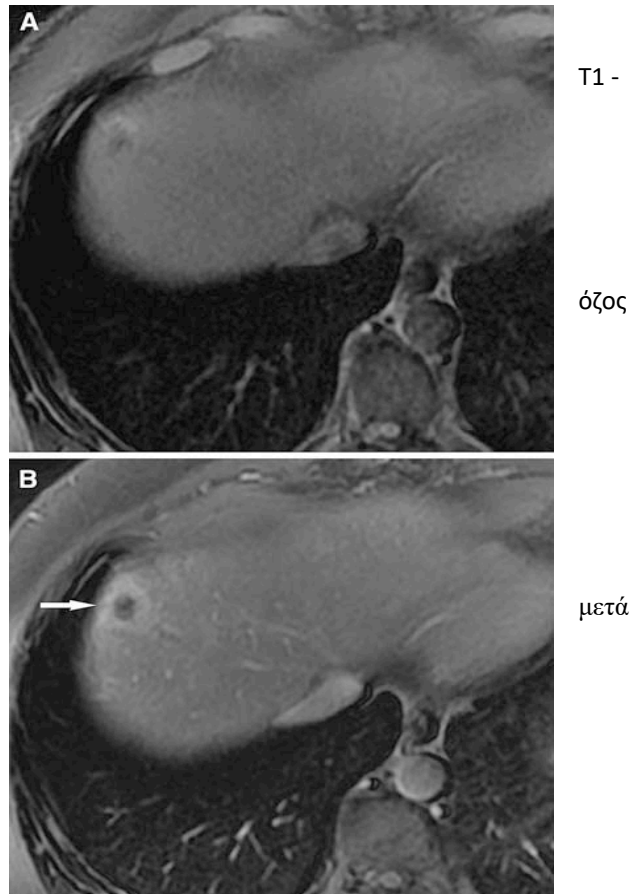
εμβολιστεί με TACE συνήθως απεικονίζεται με χαμηλό σήμα στις T2. Το σήμα σε αυτές τις περιοχές είναι μη ενισχυμένο στις T2 μετά τη χορήγηση SPIO. Εστίες αυξημένης ευαισθησίας μέσα στις μάζες χαμηλής ευαισθησίας ή κατά μήκος της περιφέρειας τους, μπορεί μετά από 1 μήνα TACE να απεικονίσουν βιώσιμο όγκο στις T2 ακολουθίες. Μετά τη χορήγηση SPIO το σήμα του περιβάλλοντος ηπατικού παρεγχύματος μειώνεται, οι εστίες υψηλής ευαισθησίας γίνονται πιο περίοπτες εάν εντοπίζονται στην περιφέρεια της μάζας.

Εντούτοις είναι γνωστό ότι καλά-διαφοροποιημένοι ΗΚΚ μπορεί να περιέχουν Kupfer cells και μπορεί να αναρροφήσουν SPIO. Αυτές οι μάζες μπορεί να μην αναγνωριστούν με τη super paramagnetic iron oxide τεχνική. Η παρουσία ενός βιώσιμου καρκίνου μετά την TACE μέσα σε έναν θεραπευμένο όγκο είναι το αποτέλεσμα της εξέλιξης του υπολειπόμενου καρκίνου μετά την TACE και δεν υποδηλώνει a de novo ή έναν μονήρη ΗΚΚ. Συνοψίζοντας το double-contrast MRI technique σε σύγκριση με gadolinium ή με super paramagnetic iron oxide (SPIO) βελτιώνει ιδιαίτερα σημαντικά την αναγνώριση βιώσιμων όγκων σε ασθενείς με ΗΚΚ που θεραπεύτηκαν με TACE.



Εικόνα 13 Παρακολούθηση εικόνων MRI ενός ηλικιωμένου άντρα 60 χρονών με ΗΚΚ και κίρρωση του ήπατος λαμβάνονται 29 ημέρες μετά από TACE. Α Εγκάρσια T1- weighted gradient-echo recalled

εικόνα MRI πριν από τη χορήγηση των παραγόντων αντίθεσης δείχνει όζο χαμηλής έντασης σήματος. Β Αντίστοιχη weighted 2D FSPGR MRI εικόνα (150/1.4) λαμβάνονται 20 δευτερόλεπτα μετά τη χορήγηση gadopentetate dimeglumine δείχνει μια σημαντική αρτηριακή ενίσχυση στη περιφέρεια του όζου υποδηλώνοντας βιώσιμο όγκο. (βέλος). Ο θεωρήθηκε όζος με εναπομένουσα βιώσιμο όγκο και το αποτέλεσμα επιβεβαιώθηκε με ιστοπαθολογική εξέταση.



Εικόνα 14: Κιρρωτικό ήπαρ σε ηλικιωμένο άντρα 58 χρόνων με οζίδιο HKK στο τμήμα 4 του ήπατος. 27 μέρες τη πρώτη TACE. Α. Εγκάρσια μη ενισχυμένη T1-weighted 2D GRE MR εικόνα (210/1.2) παρουσιάζει μια ανομοιογενή αυξημένης έντασης όζο σε σύγκριση με το ηπατικό παρέγχυμα. Β. Εγκάρσια T1-weighted 2D FSPGR MR εικόνα (170/1.4) λαμβάνεται 20 s μετά την χορήγηση gadopentetate dimeglumine. Περιοχές της πρώιμης αρτηριακής ενίσχυσης δεν μπορούν να ξεχωρίσουν εντός του οζιδίου που φαίνεται ανομοιογενείς και αυξημένης έντασης σε εικόνες ενίσχυσης και μη. Γ. Εγκάρσια αναπνευστική - triggered T2-weighted FSE (5000/99.4 με καταστολή του λίπους) στο ίδιο επίπεδο πριν από τη χορήγηση SPIO. Ο όζος είναι μειωμένης έντασης λόγω της πηκτικής νέκρωσης με μια μικρή αυξημένης έντασης περιοχή στη περιφέρεια (βέλος). Δ. Εγκάρσια αναπνευστική - triggered T2-weighted FSE (5000/99.4 με καταστολή του λίπους) στο ίδιο επίπεδο, 15 min μετά τη χορήγηση SPIO. Σημείωση η αυξημένης έντασης περιοχή χωρίς ένδειξη πρόσληψης SPIO η οποία γίνεται περισσότερο αισθητή στην περιφέρεια χαμηλής έντασης σήματος του οζιδίου (βέλος). Με βάση αυτό το μοντέλο σε διπλής - αντίθεσης εικόνες, ο όζος σωστά αξιολογήθηκε ως όζος με βιώσιμο HKK μετά από TACE. N. Bolog et al.: Double-contrast magnetic resonance imaging

7.4 ΑΓΓΕΙΟΓΡΑΦΙΑ

Αγγειογραφικά ευρήματα. Χαρακτηριστικά ευρήματα του εστιακού ή πολυεστιακού ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε μια αγγειογραφική μελέτη είναι : Α)η διεύρυνση - διάταση της ηπατικής αρτηρίας, Β)αγγειοβρίθεια και νεοαγγείωση, Γ)παρεγχυματική κατακράτηση του σκιαγραφικού μέσου, Δ)αρτηριοπυλαία

επικοινωνία (σχεδόν παθολογικό εύρημα), E) διήθηση της πυλαίας φλέβας, με απεικόνιση εντός αυτής αγγειοβριθούς όγκου ή και θρόμβου, Z) διήθηση της ηπατικής φλέβας.



Εικόνα 15: Αγγειογραφική απεικόνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, αγγειοβριθής όγκος με νεοαγγείωση

Εγκάρσιες τεχνικές. Η υπερηχοτομογραφία είναι η καλύτερη μέθοδος προληπτικού ελέγχου πληθυσμών υψηλού κινδύνου για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Όμως, η αξονική και η μαγνητική τομογραφία είναι απαραίτητες για περαιτέρω εκτίμηση και σταδιοποίηση.

8. ΜΟΡΙΑΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΗΠΑΤΟΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗΣ– ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Τις τελευταίες δεκαετίες οι εξελίξεις τον τομέα της μοριακής βιολογίας και της γενετικής επέτρεψαν την διερεύνηση και εν μέρει την αποκρυπτογράφηση της μοριακής παθογένεσης για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Πρόκειται για μια σύνθετη και πολυπαραγοντική διαδικασία που επιτελείται προοδευτικά μέσα από μία σειρά γεγονότων σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο. Η πολυπλοκότητα και η

πολυπαραγοντική φύση της διαδικασίας αντανακλάται στην φαινοτυπική και ιστολογική ετερογένεια με την οποία παρουσιάζεται ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι ο φαινοτυπικός μετασχηματισμός μιας προκαρκινοματώδους περιοχής σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο δεν είναι το αποτέλεσμα μιας κοινής ενιαίας μοριακής διαδικασίας. Απεναντίας, συμμετέχουν **πολλοί**, διαφορετικοί μοριακοί μηχανισμοί οι οποίοι εξαρτώνται από τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου και παρουσιάζουν γεωγραφική κατανομή. Παρά την ετερογένεια που χαρακτηρίζει τη διαδικασία, υπάρχει μία κοινή αλληλουχία γεγονότων. Η συνεχής επίδραση περιβαλλοντικών συνθηκών και παραγόντων, σηματοδοτεί μια σειρά από γενετικές και επιγενετικές **αλλαγές** οι οποίες σε συνδυασμό με το ασταθές γονιδίωμα του καρκινικού ηπατοκυττάρου οδηγούν στην τροποποιημένη έκφραση διαφόρων **γονιδίων** που σχετίζονται με τον κυτταρικό κύκλο, ενώ παράλληλα ρυθμιστικοί μοριακοί μηχανισμοί εκτρέπονται από την φυσιολογική τους λειτουργία.

Κατά κανόνα ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αναπτύσσεται σε έδαφος υπάρχουσας κίρρωσης , που αποτελεί το τελικό αποτέλεσμα μιας προϊούσας φλεγμονώδους διαδικασίας ανεξάρτητα από τον αρχικό αιτιολογικό παράγοντα. Η **φλεγμονή πυροδοτεί την ανοσολογική απάντηση** και η δυναμική αυτή κατάσταση οδηγεί στην **συσσώρευση μεταβολικών οξειδωτικών προϊόντων** και ελεύθερων ριζών οξυγόνου που χαρακτηρίζονται από την δυνατότητα να **προάγουν γενετικές μεταλλάξεις** (*Guyton KZ, et al, Br. Med. Bull. 1993;49,523 ± 544*). Η συνεχής διέγερση της ανοσολογικής απάντησης έχει βρεθεί πως ανεξάρτητα από την παρουσία λοιμώδους ή άλλου χημικού βλαπτικού παράγοντα μπορεί από μόνη της να σηματοδοτήσει τη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης (*Nakamoto Y. et al, J. Exp. Med 1998;188:341-50*).

Παρόλα αυτά υπάρχουν έρευνες που συσχετίζουν άμεσα τον **αιτιολογικό παράγοντα** με την καρκινογένεση. Στην περίπτωση της ιογενούς ηπατίτιδας που αποτελεί και τον κύριο προδιαθεσιακό παράγοντα, ο μηχανισμός επαγωγής της καρκινογένεσης είναι διαφορετικός για τον HBV και τον HCV. Συγκεκριμένα ο HBV είναι ένας DNA ιός και το γονιδίωμα του ενσωματώνεται σε αυτό του ξενιστή προκαλώντας γενετική αστάθεια η οποία εκφράζεται μέσα από μία σειρά μεταλλάξεων.

Επίσης οι ίδιες οι πρωτεΐνες του ιού όπως η X protein (HBx) έχει βρεθεί να επηρεάζουν την έκφραση σημαντικών γονιδίων διαταράσσοντας με αυτόν τον τρόπο την ισορροπία ανάμεσα στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την απόπτωση (*Shih WL. et al, J Biol Chem 2000*). Συγκεκριμένα μελέτες έχουν συσχετίσει την ιοική X protein (HBx) με την αυξημένη έκφραση πρωτο-ογκογονιδίων όπως το c-myc (*Balsano C. Et al, Biochem Biophys Res Commun 1991*) και το c-jun (*Twu JS, Virology 1993*) αλλά και με την αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων κυρίως για τα p53 (*Lin Y. et al, Cancer Res 1997*), p21 (*Feitelson MA. et al, FALK Workshop 1999*) και αυτό του ρετινοβλαστώματος (*Rb tumor supressor*) (*Sirma H. et al, FALK Workshop 1999*).

Η αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχει βρεθεί και σε μη καρκινικά ηπατοκύτταρα και ενισχύει την άποψη για τον καθοριστικό ρόλο του ιού στα αρχικά στάδια της ηπατοκαρκινογένεσης (*Feitelson MA. et al, Oncogene 2002*). Έρευνες επίσης έχουν συσχετίσει τη δράση της X protein (HBx) με την ενεργοποίηση εξωκυττάρων αυξητικών παραγόντων (EGFR, IGF2, TGF-β1, TNF) (*Andrisani OM. et al, Int J Oncol 1999*) και ενδοκυττάρων ρυθμιστικών μοριακών οδών όπως η Raf/MEK/Erk (*Benn J. et al, Natl Acad Sci USA 1994*) και η Wnt/β-catenin (*Cha MY. et al, Hepatology 2004*).

Η πρόκληση για τη σύγχρονη κλινική και εργαστηριακή έρευνα είναι να αποκωδικοποιήσει τη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης ώστε να **ανιχνεύσει και να σταθμίσει** μοριακούς μηχανισμούς και δείκτες που να χαρακτηρίζουν το στάδιο στην παθογένεση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου για να αποτελέσουν το στόχο της εξατομικευμένης θεραπευτική προσέγγισης. Οι κυριότεροι μοριακοί μηχανισμοί που έχουν ανιχνευθεί και συμμετέχουν στην ηπατοκαρκινογένεση είναι οι εξής

8.1 Εξωκυττάριοι μοριακοί μηχανισμοί

Η καρκινογένεση έχει βρεθεί να χαρακτηρίζεται από υψηλά επίπεδα έκφρασης για διάφορους αυξητικούς παράγοντες ο ρόλος των οποίων έχει τεκμηριωθεί στην εξέλιξη της διαδικασίας. Ειδικά για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, μέλη της οικογένειας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ο EGF και ο TGF-α (transforming growth factor-alpha) αλλά και ο ηπατοκυτταρικός αυξητικός παράγοντας (HGF: hepatocyte growth factor), ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (IGF: insulin growth factor) και ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων (PDGF: platelet derived growth factor) έχει

βρεθεί να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (*Pang R.WC. et al, Oncology 2007*).

Πρόκειται για εξωκυττάρια μόρια η σύνδεση των οποίων με τον αντίστοιχο μεμβρανικό υποδοχέα (KTR : υποδοχείς κινάσης τυροσίνης) επάγει την ενεργοποίηση μιας σειράς ενδοκυττάρων σηματοδοτικών μοριακών αλληλουχιών οι οποίες τελικά ενισχύουν με καθοριστικό τρόπο στην ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό την επιβίωση και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων (*Pang R.WC. et al, Oncology 2007*).

Ιδιαίτερα κομβικός είναι ο ρόλος του **EGF και του υποδοχέα του EGFR**. Ο μοριακός υποδοχέας EGFR εκφράζεται φυσιολογικά από τα ηπατοκύτταρα και έχει βρεθεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην αναγέννηση του ηπατικού παρεγχύματος μετά από τραύμα ή μερική ηπατεκτομή Taub (*R. et al, Nat Rev Mol Cell Biol 2004*). Όμως, έχει βρεθεί να εκφράζεται σε αυξημένα επίπεδα σε σειρές καρκινικών ηπατοκυττάρων και η ενεργοποίηση του μετά τη σύνδεση με τον EGF ή τον TGF- α συσχετίστηκε με αυξημένη μιτωτική δραστηριότητα (*Hisaka T. et al, Int J Oncol 1999 / Harada K. et al, Liver 1999*). Επίσης η **ενεργοποίηση του EGFR** μπορεί να λειτουργήσει ως το αρχικό διεγερτικό ερέθισμα για την πυροδότηση όλων σχεδόν των ενδοκυττάρων διαδικασιών της καρκινογένεσης.

Αποτελεί λοιπόν ο **EGF και ο υποδοχέας του EGFR**, έναν από τους **κυριότερους μοριακούς στόχους** της σύγχρονης έρευνας για την θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Υπάρχουν δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις για να ανταγωνιστούμε τη δράση του EGFR. Η μία αφορά στη χρησιμοποίηση **μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα** και η άλλη αφορά σε **μοριακούς αναστολείς υποδοχέων τυροσίνης κινάσης**. Το αντίσωμα δεσμεύεται στο εξωκυττάριο τμήμα του υποδοχέα και αποτρέπει ανταγωνιστικά τη σύνδεση του με τον αυξητικό παράγοντα, ενώ ο αναστολέας τυροσίνης κινάσης δεσμεύεται στον αντίστοιχο τομέα του υποδοχέα και τον αδρανοποιεί (*Pang R.WC. et al, Oncology 2007*).

8.2 Ενδοκυττάρια μοριακοί μηχανισμοί

Raf/Mek/Erk pathway : mitogen activated protein kinases (MAPK) pathway

Πρόκειται για ένα σύνθετο μοριακό μονοπάτι που ενεργοποιείται στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης και **σηματοδοτεί την μίτωση και τη διαφοροποίηση των κυττάρων**. Η δράση της μοριακής αλληλουχίας επάγεται από την αρχική ενεργοποίηση της εξοκυττάριας πρωτεΐνης Ras. Διάφοροι αυξητικοί παράγοντες όπως ο EGF, ο PDGF, ο HGF και ο VEGF μέσα από τη σύνδεση και ενεργοποίηση του αντίστοιχου υποδοχέα τους, έχει βρεθεί ότι μπορούν να λειτουργήσουν ως ενεργοποιητές της πρωτεΐνης Ras και της μοριακής αλληλουχίας της Raf/Mek/Erk. Στη συνέχεια η Ras **ενεργοποιεί** την κινάση σερίνης θρεονίνης Raf και μέσα από έναν καταρράκτη διαδοχικών φωσφορυλιώσεων τελικά ενεργοποιείται η ενδοκυττάρια κινάση MEK η οποία με τη σειρά της φωσφορυλιώνει τις κινάσες ERK1 και 2. Οι τελευταίες διέρχονται από τη μεμβράνη του πυρήνα στο εσωτερικό του και επάγουν μοριακές διαδικασίες που επηρεάζουν την μεταγραφή και την μετάφραση πρωτεϊνικών μορίων με τελικό αποτέλεσμα την έκφραση γονιδίων που σηματοδοτούν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και αναστέλλουν την απόπτωση.

Η σημασία και ο ρόλος της σηματοδοτικής αλληλουχίας Raf/Mek/Erk στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης έχει τεκμηριωθεί μέσα από διάφορες πειραματικές και κλινικές μελέτες. In vivo μελέτες σε πειραματικά μοντέλα αλλά και σε ανθρώπινες σειρές με ηπατοκυτταρικό καρκίνο, βρέθηκε αυξημένη δραστηριότητα για την μοριακή αλληλουχία Raf/Mek/Erk (*Villanueva A. et al, Semin Liver Dis 2009 / Ito Y. et al, Hepatology 1998 / McKillop IH. et al, Hepatology 1997*). Επίσης σε μελέτες, βρέθηκε να εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό η πρωτεΐνη Ras τόσο σε εστίες ηπατοκυτταρικού καρκίνου όσο και σε προνεοπλασματικές περιοχές (*Coleman WB. et al, Curr Mol Med 2003*) ενώ η έλλειψη πρωτεϊνικών μορίων με κατασταλτική δράση για την κινάση Raf έχει συσχετιστεί με αυξημένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και μεταναστευτική τάση των κυττάρων (*Lee HC. et al, Gastroenterology 2006*). Επιπλέον σε πρόσφατη μελέτη του Giambartolomei S. et al (*Giambartolomei S. et al, Oncogene 2001*), σε σειρά κυττάρων που είχαν ενοφθαλμιστεί με τον ιό της ηπατίτιδας C, έδειξαν ότι η πυρηνική πρωτεΐνη του ιού (HCV core protein) μπορεί να ενεργοποιήσει μέσω του EGF τον μοριακό καταρράκτη της Raf/Mek/Erk γεγονός που ενισχύει τα δεδομένα για τον καθοριστικό ρόλο της αλληλουχίας στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης.

Η καταστολή της μοριακής οδού της Raf/Mek/Erk αποτελεί πρόκληση για την σύγχρονη μοριακή αντικαρκινική θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Στόχος

είναι η ανάπτυξη μοριακών παραγόντων και αντισωμάτων που θα μπορούσαν να δράσουν ως κατασταλτικοί μεσολαβητές σε κάποιο από τα στάδια της αλληλουχίας.

Πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες σήμερα βρίσκονται σε στάδιο έρευνας μέσα από πειραματικές και κλινικές μελέτες. Το cetuximab, είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα με ανταγωνιστική δράση για τον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα EGF (EGFR) (*Asnacios A. et al, Cancer 2008*) ενώ τα erlotinib και gefitinib είναι μοριακοί παράγοντες με δράση αναστολέα κινάσης τυροσίνης (*Philip PA. et al, J. Clin Oncol. 2005 / O'Dwyer P. et al, J. Clin Oncol. 2006*) και βρίσκονται όλοι υπό διερεύνηση μέσα από κλινικές μελέτες.

Επίσης πολλοί μοριακοί παράγοντες στοχεύουν στο επίπεδο ενεργοποίησης της κινάσης Raf. Σημαντικά κλινικά αποτελέσματα έχουν προκύψει για τη δράση του sorafenib, ενός μοριακού παράγοντα με ανασταλτική δράση έναντι κινασών που καταστέλλει την ενεργοποίηση της κινάσης Raf. Σε μελέτες *in vitro* με σειρές ηπατοκαρκινών κυττάρων αλλά και *in vivo* με πειραματικά ζωικά μοντέλα το sorafenib βρέθηκε να ασκεί αντιμιτωτική δράση στα καρκινικά ηπατοκύτταρα ενώ ταυτόχρονα επάγει και την απόπτωση, μέσω καταστολής της αλληλουχίας Raf/Mek/Erk (*Liu L. et al, Cancer Res 2006*).

Τέλος το επίπεδο ενεργοποίησης της κινάσης MEK μπορεί να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο. Πρόσφατη *in vivo* έρευνα σε πειραματικό μοντέλο με ανθρώπινα ηπατοκαρκινικά κύτταρα έδειξε ότι η χρήση μοριακού αναστολέα έναντι της κινάσης MEK σχετίστηκε με καταστολή του πολλαπλασιασμού και της αύξησης των καρκινικών κυττάρων. Όμως τα πρώτα θετικά αποτελέσματα, περιορίστηκαν στη συνέχεια καθώς αναπτύχθηκε αντίσταση στη δράση του αναστολέα. Η έρευνα όμως συνεχίζεται και τα αποτελέσματα κρίνονται υποσχόμενα (*Klein PJ. et al, Neoplasia 2006*).

➤ **PI3k/Akt/mTOR pathway**

Πρόκειται επίσης για μια σύνθετη μοριακή αλληλουχία που έχει αποκωδικοποιηθεί τα τελευταία χρόνια και έχει βρεθεί να παίζει καθοριστικό ρόλο στην πορεία της καρκινογένεσης. Συγκεκριμένα η ενεργοποίηση της αλληλουχίας PI3k/Akt/mTOR σηματοδοτεί τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επιμηκύνει την επιβίωση των κυττάρων. Μελέτες έχουν συσχετίσει την αυξημένη δραστηριότητα της PI3k/Akt/mTOR με την έκφραση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Συγκεκριμένα σε

μελέτη του Sahin F. et al (*Sahin F. et al, Clin. Cancer Res. 2004*) για **ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο**, σημειώθηκε **αυξημένη δραστηριότητα της mTOR στο 45%**.

Η PI3k είναι μία κινάση λιπιδίων η οποία ενεργοποιείται από πολλούς παράγοντες, κυρίως όμως μέσω της αντίδρασης κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων όπως ο EGF και ο IGF με τον αντίστοιχο μεμβρανικό υποδοχέα τους (EGFR, IGFR). Στη συνέχεια η PI3k ενεργοποιεί την Akt. Η τελευταία είναι μία κινάση σερίνης /θρεονίνης **η οποία απενεργοποιεί** μέσω φωσφορυλίωσης μία σειρά από πρωτείνες με αποπτωτική δράση όπως η Bad και η caspase-9. Επίσης η PI3k με άμεσο τρόπο ευνοεί την έκφραση γονιδίων που σχετίζονται με την επιβίωση των κυττάρων όπως το γονίδιο Bcl-XL. Καθοριστικός είναι ο ρόλος της mTOR (mammalian target of rapamycin) στην διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης. Η mTOR είναι **ενδιάμεσο** σηματοδοτικό μόριο που ενεργοποιείται στην πορεία της αλληλουχίας PI3k/Akt/mTOR και ρυθμίζει το επίπεδο λειτουργίας πρωτεϊνών του πυρήνα που είναι υπεύθυνες για την μεταγραφή και μετάφραση γονιδίων και που σχετίζονται **με** τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, όπως το c-myc, η cyclin D1 και η HIF-1.

Μοριακοί αναστολείς με στοχευμένη δράση για όλα τα ενδιάμεσα στάδια της αλληλουχίας PI3k/Akt/mTOR, αποτελούν αντικείμενο έρευνας. Αναστολείς της PI3k όπως το wortmannin και ο παράγοντας LY294002 βρέθηκε να έχουν θετικά αποτελέσματα σε πειραματικά ζωικά μοντέλα με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (*Amaravadi R. et al, J Clin Invest 2005*), ενώ αναστολείς για την δράση της Akt όπως η αλκυλ-φωσφο-λιπιδική περιφοσίνη (alkylphospholipid perifosine) βρίσκονται σε στάδιο κλινικής έρευνας (*Amaravadi R. et al, J Clin Invest 2005*).

Όμως, ο πλέον υποσχόμενος θεραπευτικός στόχος στο μοριακό μονοπάτι της PI3k-Akt/mTOR είναι το επίπεδο ενεργοποίησης της mTOR. Η ραπαμυκίνη είναι ένα αντιβιοτικό που αναστέλλει τη δράση της mTOR και χρησιμοποιείται σαν ανοσοκατασταλτική αγωγή μετά από μεταμόσχευση ήπατος (Zhou J. et al *World J Gastroenterol 2006*). Μελέτες in vitro σε σειρές ηπατοκαρκινικών κυττάρων και in vivo σε ζωικά μοντέλα με ανθρώπινης προέλευσης ηπατοκαρκινικά κύτταρα συσχέτισαν τη δράση της ραπαμυκίνης με αναστολή της ανάπτυξης του όγκου και της

αγγειογένεσης (Sahin F. et al, Clin Cancer Res 2004 / Semela D. et al, J Hepatol. 2007).

➤ **Wnt/β-catenin pathway**

Η Wnt ανήκει σε οικογένεια γλυκοπρωτεϊνών και δραστηριοποιείται αντιδρώντας με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα της. Στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης, η απευθείας αντίδραση και ενεργοποίηση της Wnt με τους υποδοχείς της δεν συμβαίνει συχνά. Υπάρχουν όμως αρκετές μεταλλάξεις οι οποίες μιμούνται την αντίδραση και έχουν συσχετισθεί με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Στην μοριακή αλληλουχία της Wnt/β-catenin σημαντικό ρόλο διαδραματίζει ο ενδιάμεσος μεταγραφικός παράγοντας β-catenin. Κάτω από **φυσιολογικές συνθήκες** πρόκειται για ένα διαμεμβρανικό μόριο το οποίο φωσφορυλιώνεται σε θέσεις σερίνης και θρεονίνης και στη συνέχεια **αποδομείται**. Η φυσιολογική αυτή διαδικασία της φωσφορυλίωσης και της αποδόμησης, αναστέλλεται από τη δράση της ενεργοποιημένης Wnt με **αποτέλεσμα** η β-catenin να αθροίζεται.. Στη συνέχεια, διέρχεται στο εσωτερικό του πυρήνα όπου και δρα ως συνεργειτικός παράγοντα για την μεταγραφή και την **έκφραση τελικά γονιδίων που ευδοκούν** τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων (όπως η cyclin D1 και τα ογκογονίδια c-MYC και c-MYB), αναστέλλουν την απόπτωση και προάγουν την διαδικασία της αγγειογένεσης. Σε μελέτη του Wong CM, et al, (Wong CM et al, Cancer 2001) βρέθηκε να **αθροίζεται** η β-catenin σε ποσοστό 50-70% των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Συχνά συμβαίνουν διάφορες **μεταλλάξεις που αφορούν το μόριο της β-catenin** και οι οποίες την σταθεροποιούν σαν μοριακή δομή και **αποτρέπουν την αποδόμηση** της (Taniguchi K. et al, Oncogene 2002). Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν συσχετισθεί με τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και μάλιστα φαίνεται πως εμφανίζονται νωρίς στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης (Feitelson MA. et al, Surg. Clin. North Am 2004). Συγκεκριμένα ο de La Coste A. et al. (de La Coste A. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1998), σε μελέτες που έκανε τόσο σε πειραματόζωα όσο και σε ανθρώπους με ηπατοκυτταρικό καρκίνο βρήκε ότι ενεργές μεταλλάξεις της β-catenin **είναι** παρούσες σε ποσοστό μεγαλύτερο από το 25% των ασθενών. Επίσης ο Giles RH. et al, (Giles RH. et al, Biochim. Biophys Acta 2003) συσχέτισε τη **συχνότητα των μεταλλάξεων με τον αιτιολογικό παράγοντα** για τη νόσο και συγκεκριμένα βρήκε ότι η συχνότητα διπλασιάζεται (41%) σε περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας C.

Έχουν αναπτυχθεί και βρίσκονται υπό έρευνα, διάφοροι μοριακοί παράγοντες που θα μπορούσαν να δράσουν κατασταλτικά σε κάποιο από τα ενδιάμεσα στάδια του μοριακού καταρράκτη της Wnt/ β -catenin (Lepourcelet M. et al, *Cancer Cell* 2004 / Emami KH. et al, *Proc Natl Acad Sci USA* 2004). Ειδικοί και μη, αναστολείς για τις κυκλοξυγενάσες (indomethacin, aspirin celecoxib), το imatinib (αναστολέας κινάσης) και διάφορες ενδοστατίνες, έχει βρεθεί να σχετίζονται με θετικά αποτελέσματα (Chararro M. et al, *Aliment. Pharmacol. Ther* 2008). Επίσης βρίσκονται υπό έρευνα, μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της Wnt1 και 2 και τα πρώτα αποτελέσματα από μελέτες in vivo, συσχέτισαν θετικά τη δράση τους με καταστολή στην ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού αλλά και άλλων μορφών καρκίνου (He B. et al, *Neoplasia* 2004 / You L. et al, *Cancer Res* 2004). Μέχρι στιγμής, τα **κλινικά δεδομένα** για τη χρήση κατασταλτικών μορίων με στόχο την αλληλουχία Wnt/ β -catenin σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο είναι **περιορισμένα**. Όμως ο καθοριστικός ρόλος του συγκεκριμένου μοριακού καταρράκτη στην διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης έχει τεκμηριωθεί και θα αποτελέσει **υποσχόμενο θεραπευτικό μοριακό στόχο** στο μέλλον (Pang R.WC. et al, *Oncology* 2007).

8.3 ΡΥΘΜΙΣΤΕΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ

Εκτός από την ενεργοποίηση ενδοκυττάρων σηματοδοτικών αλληλουχιών, σημαντικό ρόλο έχει βρεθεί να διαδραματίζουν και μία σειρά από ελεύθερα κυκλοφορούντα **πρωτεϊνικά μόρια** που λειτουργούν ως **ρυθμιστές για τον κυτταρικό κύκλο**. Συγκεκριμένα ένζυμα όπως η κυκλίνη D,E και A αλλά και μία σειρά από κινάσεις η δράση των οποίων εξαρτάται από τις κυκλίνες (cyclin-dependent kinases (CDKs)), έχει βρεθεί να εκφράζονται σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό από τα καρκινικά ηπατοκύτταρα (Jung YJ. et al, *CancerLett* 2001 / Ito Y. et al, *Oncology* 2000). Οι πρωτείνες αυτές ρυθμίζουν θετικά τη λειτουργία του κυτταρικού κύκλου και συνεπώς **ενισχύουν την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων**.

Μικροί μοριακοί αναστολείς με δράση έναντι αυτών των πρωτεϊνών αποτελούν αντικείμενο της σύγχρονης έρευνας για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Η **φλαβοπυριδόλη (Flavopiridol)** είναι ένας μοριακός αναστολέας για τις **κυκλινοεξαρτώμενες κινάσες CDK2 and CDK4** που ρυθμίζουν την φάση ηρεμίας του κυτταρικού κύκλου(*Carlson BA. et al, Cancer Res 1996*).

Σε πρόσφατη μελέτη, σε ασθενείς με προχωρημένου σταδίου ηπατοκυτταρικό καρκίνο η συνδυασμένη χορήγηση της φλαβοπυριδόλης με τον χημικοθεραπευτικό παράγοντα ιρινοτεκάνη βρέθηκε **να σταθεροποιεί τη νόσο και να αναστέλλει την εξέλιξη** (Abou-Alfa GK.et al, J Clin Oncol 2006).

8.4 Μοριακοί μηχανισμοί αγγειογένεσης

Αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς της ηπατοκαρκινογένεσης και πρόκειται για μία δυναμική διαδικασία η οποία αφορά στο σχηματισμό νέων αγγειακών κλάδων από προϋπάρχοντα αγγεία. Η διαδικασία είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική. Αφορά όλους τους ιστούς και τα όργανα και αποτελεί θεμελιώδη διαδικασία κάτω από φυσιολογικές συνθήκες για την ανάπτυξη ενός ιστού και την επούλωση μετά από τραυματισμό. Χαρακτηρίζει όμως και παθολογικές διαδικασίες όπως η καρκινογένεση.

Σειρά από μελέτες έχουν αναδείξει και τεκμηριώσει τον **βασικό ρόλο της αγγειογένεσης στην εξέλιξη της καρκινογένεσης** για όλους τους ιστούς. Συγκεκριμένα μέσα από in vivo μελέτες για διάφορους ιστούς, βρέθηκε ότι επιμήκυνση του αγγειακού δικτύου κατά 1mm οδηγεί σε αύξηση του αριθμού των καρκινικών κυττάρων κατά 10.000, ενώ μία καρκινική εστιακή αλλοίωση δεν μπορεί να αυξηθεί περισσότερο από 1-2 mm σε διάμετρο χωρίς την παρουσία αγγειογένεσης (*Folkman J et al, N Engl J Med 1971*).

Η αγγειογένεση εξυπηρετεί **δύο βασικές λειτουργίες** στην εξέλιξη της καρκινογένεσης. **Καλύπτει τις μεταβολικές ανάγκες** των ταχέως αναπτυσσόμενων καρκινικών κυττάρων, καθώς το νεόπλαστο δίκτυο εξυπηρετεί την μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών βασικών συστατικών ενώ παράλληλα επιτελεί και την απομάκρυνση των άχρηστων μεταβολικών προϊόντων. Πρόσθετα τα νεόπλαστα αγγεία **εξυπηρετούν την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων.** Τα

νεοσχηματισθέντα τριχοειδικά αγγεία δεν έχουν την φυσιολογική ακέραιη δομή των υπόλοιπων αγγείων, αντίθετα φέρουν ατελή βασική μεμβράνη που καθίσταται μερικώς διαπερατή και μέσω της οποίας καρκινικά κύτταρα περνάνε στην κυκλοφορία και στη συνέχεια σε απομακρυσμένες περιοχές, διευκολύνοντας έτσι τη δημιουργία μεταστάσεων (Hanahan D. et al, Cell 1996 / Tanaka H. et al, Cancer Res 2006).

9. Αγγειογένεση στην ανάπτυξη του ΗΚΚ

Συγκεκριμένα για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ο οποίος χαρακτηρίζεται ως ένας από τους πλέον αγγειοβριθείς συμπαγείς όγκους, η αγγειογένεση έχει βρεθεί να παίζει **θεμελιώδη ρόλο από την αρχική φάση της καρκινογένεσης** (το φαινοτυπικό μετασχηματισμό μιας προκαρκινοματώδους δυσπλαστικής περιοχής σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο) **έως και το τελικό στάδιο της μεταστατικής νόσου** (Poon RT. et al, Ann Surg 2003).

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η αγγειογένεση **χαρακτηρίζει το πρώτο κιάλας στάδιο της φλεγμονής και της κίρρωσης** για το ηπατικό παρέγχυμα, που αποτελεί και το υπόστρωμα για την ανάπτυξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε αυτό το αρχικό στάδιο, **η αγγειογένεση και η ίνωση αναπτύσσονται παράλληλα** μέσα από μοριακούς μηχανισμούς που αλληλοεπιδρούν μεταξύ τους και η μία διαδικασία ευοδώνει την άλλη μέσα από ένα κύκλο επαναπυροδότησης. Η φλεγμονή επάγει την βιολογική ανοσολογική απάντηση με στόχο την μερική επούλωση γεγονός που οδηγεί σε προοδευτική ίνωση.

Στα πλαίσια της ίνωσης (σχηματισμός ινωδών διαφραγμάτων, τριχοειδοποίηση των κολποειδών) αυξάνεται η αντίσταση στη φυσιολογική ροή του αίματος προς τα κύτταρα γεγονός που οδηγεί προοδευτικά σε συνθήκες μερικής υποξίας. Η τελευταία είναι κύριος διεγερτικός παράγοντας για την αγγειογένεση. Η υποξία και κάτω από το ρυθμιστικό έλεγχο παραγόντων ευαισθητοποιημένων σε αυτήν (HIFs: hypoxia inducible factors) διεγείρει την μεταγραφή προαγγειογενετικών γονιδίων (Rankin EB et al, Cell Death Differ 2008).

Επιπρόσθετα η αρχική ανοσολογική απάντηση στη φλεγμονή ευοδώνει την διαδικασία της αγγειογένεσης. Είτε μέσω της ενδογενούς αγγειογενετικής δράσης που

χαρακτηρίζει κάποιους προφλεγμονώδεις διαμεσολαβητές όπως οι κυτταροκίνες, το μονοξείδιο του αζώτου (NO) και ο αυξητικός παράγοντας των ηπατοκυττάρων (HGF) (*Medina J. et al, Hepatology 2004*), είτε μέσω παραγωγής κύριων προαγγειογενετικών παραγόντων όπως ο αυξητικός παράγοντας των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων (VEGF: vascular endothelial growth factor) από την διέγερση κυκλοφορούντων κυττάρων του περιβάλλοντος (*Carmeliet P. et al, Nat Med 2003*). Σε αυτή την αρχική φάση, η αγγειογένεση είναι θεμελιώδης αντιρροπιστικός μηχανισμός για την αναδόμηση και την επιβίωση του ηπατικού ιστού στις συνθήκες υποξίας και ίνωσης.

Πειράματα σε ζωικά μοντέλα αλλά και στοιχεία από κλινικές μελέτες υποδεικνύουν σήμερα ότι ενδιάμεσοι μοριακοί παράγοντες (VEGF, VEGF R1/2, Angi-1, HGF, PDGF) και ρυθμιστικοί μηχανισμοί που συμμετέχουν στην διαδικασία της αγγειογένεσης, ασκούν επίσης ινωγενετική δράση στο ηπατικό παρέγχυμα (*Yoshiji H, et al, Gut 2003*). Έτσι η ίνωση επιτείνεται και **σχηματίζονται τελικά οι δυσπλαστικοί όζοι.**

Σε αυτό το στάδιο σύνθετοι μοριακοί μηχανισμοί πυροδοτούν πλέον την **αγγειογένεση η οποία εκτρέπεται** από τους φυσιολογικού σύνθετους ρυθμιστικούς της μηχανισμούς και **διεγείρει την καρκινογένεση.**

Έχει βρεθεί ότι το αρχικό στάδιο του φαινοτυπικού μετασχηματισμού ενός προκαρκινοματώδους δυσπλαστικού όζου σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο χαρακτηρίζεται από φαινοτυπικές αλλαγές των ενδοθηλιακών κυττάρων και εξαρτάται από το επίπεδο αγγειογενετικής δραστηριότητας. Συγκεκριμένα ο Frachon S. et al, (*Frachon S. et al, J Hepatol 2001*) σε μελέτη που έκανε με ανοσοιστοχημικές τεχνικές βρήκε ότι κυτταρικοί δείκτες για την εκτίμηση της μικροαγγειακής πυκνότητας (MVD : microvascular density) όπως ο CD 31, ο CD34 και ο BNH9 δεν εκφράζονται στους δυσπλαστικούς όζους και το κίρρωτικό παρέγχυμα αλλά όλα τα καρκινικά ηπατοκύτταρα εκφράζουν τουλάχιστο έναν από αυτούς. Επίσης σε σειρά από μελέτες βρέθηκε να σχετίζεται το επίπεδο αγγειογενετικής δραστηριότητας που εκφράζουν τα καρκινικά ηπατοκύτταρα με την πρόγνωση για τη νόσο, την πιθανότητα εμφάνισης μεταστάσεων, την πιθανή ανταπόκριση στην χορηγούμενη θεραπεία αλλά και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου μετά από θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η αρχική φάση μετασχηματισμού ενός δυσπλαστικού όζου σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο, χαρακτηρίζεται επίσης από **αλλαγές στην προέλευση της αιματικής παροχής**. Στην φάση της κίρρωσης ακόμη, μέσω της αγγειογένεσης το αγγειακό δίκτυο του ήπατος τροποποιείται. Νεόπλαστα τριχοειδικά αγγεία ξεκινάνε από τελικούς κλάδους της πυλαίας αρχικά και εξαπλώνονται άναρχα. Σταδιακά όμως και σε συνθήκες υποξίας, αυξάνουν οι ανάγκες για οξυγόνο στα κύτταρα και στο σημείο αυτό αυξάνεται η αιματική παροχή από την ηπατική αρτηρία έναντι της πυλαίας. Όσο **διαφοροποιείται το ηπατικό παρέγχυμα** (κίρρωση, low grade δυσπλαστικοί όζοι, high grade δυσπλαστικοί όζοι) τόσο περισσότερο **ενισχύεται η αρτηριακή αιμάτωση** μέσα από νεόπλαστα τριχοειδή αρτηρίδια. Στη φάση ανάπτυξης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου επικρατεί πλέον η αιμάτωση από την ηπατική αρτηρία (Terada T. et al, *Histopathology* 1995). Χρησιμοποιώντας ως δείκτη, ένα αντίσωμα για την ακτίνη των λείων μυικών ινών (α-SMA) στα αρτηρίδια, ο Park YN. et al. (Park Y.N. et al, *Am J Surg Pathol* 1998) και ένα χρόνο μετά ο Roncalli M. et al. (Roncalli M. et al, *Hepatology* 1999) έδειξαν μέσα από ιστολογικές μελέτες ότι η **αγγειογενετική δραστηριότητα αυξάνει όσο αποδιαφοροποιείται το ηπατοκύτταρο** και κορυφώνεται με την ανάπτυξη του καρκίνου. Συγκεκριμένα ο Park et al. (Park YN. et al, *Am J Surg. Pathol* 1998) παρατήρησε πως οι δυσπλαστικοί όζοι εκφράζουν σημαντικά περισσότερα νεόπλαστα αρτηρίδια από ότι οι αναγεννητικοί όζοι γεγονός που σημειώνει ότι θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και στη διαφορική διάγνωση, και παράλληλα ο Roncalli M. et al. (Roncalli M. et al, *Hepatology* 1999) παρατήρησε σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό νεόπλαστων αρτηριδίων σε εστίες ηπατοκυτταρικού καρκίνου από ότι σε εστίες με υψηλό και χαμηλό βαθμό δυσπλασίας.

Στη συνέχεια ο Yamamoto T. et al, (Yamamoto T. et al, *J. Cancer Res* 2001) **συσχέτισε περαιτέρω την πυκνότητα των νεόπλαστων τριχοειδικών αγγείων και με το βαθμό διαφοροποίησης** που εκφράζει ο ηπατοκυτταρικός όγκος. Συγκεκριμένα βρήκε ότι καλά διαφοροποιημένοι όγκοι με διάμετρο έως 3 cm εκφράζουν λιγότερα νεόπλαστα αγγεία και εν μέρει συμμετέχει η πυλαία στην αιμάτωση τους ενώ μέτρια και φτωχά διαφοροποιημένοι όγκοι αιματώνονται αποκλειστικά από την ηπατική αρτηρία και εκφράζουν σημαντικά μεγαλύτερο αριθμό νεόπλαστων αγγείων.

Η ανακατασκευή αυτή του αγγειακού δικτύου και η επικράτηση της αρτηριακής αιμάτωσης μέσα από την αγγειογένεση, προσδίδει στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο το χαρακτηριστικό πρότυπο ταχείας αρτηριακής πλήρωσης και απεμπλουτισμού που αναδεικνύουμε με τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές και αποτελεί διαφοροδιαγνωστικό σημείο.

Σύμφωνα με μελέτες, το αρχικό έναυσμα για την αγγειογένεση είναι η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου *ras* ή η καταστολή διάφορων ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως το *p53*. Επίσης η υποξία αποτελεί σημαντικό διεγερτικό ερέθισμα. **Ως απάντηση** στην αρχική αυτή διέγερση, **τα καρκινικά κύτταρα** αλλά και διάφορα άλλα κύτταρα όπως τα ενδοθηλιακά κύτταρα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες και κυκλοφορούντα κύτταρα του περιβάλλοντος **εκκρίνουν μοριακούς παράγοντες με αγγειογενετική δράση**. Οι τελευταίοι **στοχεύουν σε υποδοχείς που εκφράζουν τα ενδοθηλιακά κύτταρα** στα προυπάρχοντα αγγεία. **Η σύνδεση** με τον υποδοχέα είναι αυτή που **διεγείρει τον πολλαπλασιασμό** των ενδοθηλιακών κυττάρων και μέσα από μια σειρά γεγονότων **την μετανάστευση** και τελικά το **σχηματισμό νέων αγγείων**. Ταυτόχρονα, αποδομείται ένα μέρος της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας από τη δράση του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου και μιας σειράς μεταλλοπρωτεϊνών που παράγονται επίσης από τα καρκινικά κύτταρα και δημιουργείται έτσι χώρος για την εξάπλωση του νεόπλαστου αγγειακού δικτύου. Παράλληλα με τη δράση μηχανισμών που ευοδώνουν τη διαδικασία, ενεργοποιούνται και μία σειρά από παράγοντες με αντιαγγειογενετική δράση **και η αγγειογένεση καταλήγει να είναι το τελικό αποτέλεσμα που εκφράζεται από την σχέση ισορροπίας ανάμεσα στη συντονισμένη δράση μιας σειράς αγγειογενετικών και αντι-αγγειογενετικών παραγόντων**. Οι κυριότεροι αγγειογενετικοί παράγοντες που έχουν βρεθεί και η δράση τους αποτελεί αντικείμενο έρευνας είναι οι εξής:

➤ **VEGF : vascular endothelial growth factor**

Είναι ο πρώτος αγγειογενετικός παράγοντας που απομονώθηκε και μελετήθηκε. Παίζει καθοριστικό ρόλο στην διαδικασία της αγγειογένεσης και χαρακτηρίζεται ως ο **κύριος διεγερτικός παράγοντας για την διαδικασία**. Ασκεί διεγερτική, **μιτωγόνο δράση στα ενδοθηλιακά κύτταρα** και **αυξάνει την διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων**. Η δράση του επάγεται μετά τη σύνδεσή του στους αντίστοιχους υποδοχείς VEGFR1 και 2 οι οποίοι εκφράζονται στη μεμβράνη των ενδοθηλιακών κυττάρων. Πρόσφατα όμως δεδομένα από μελέτες έδειξαν ότι και τα ίδια τα

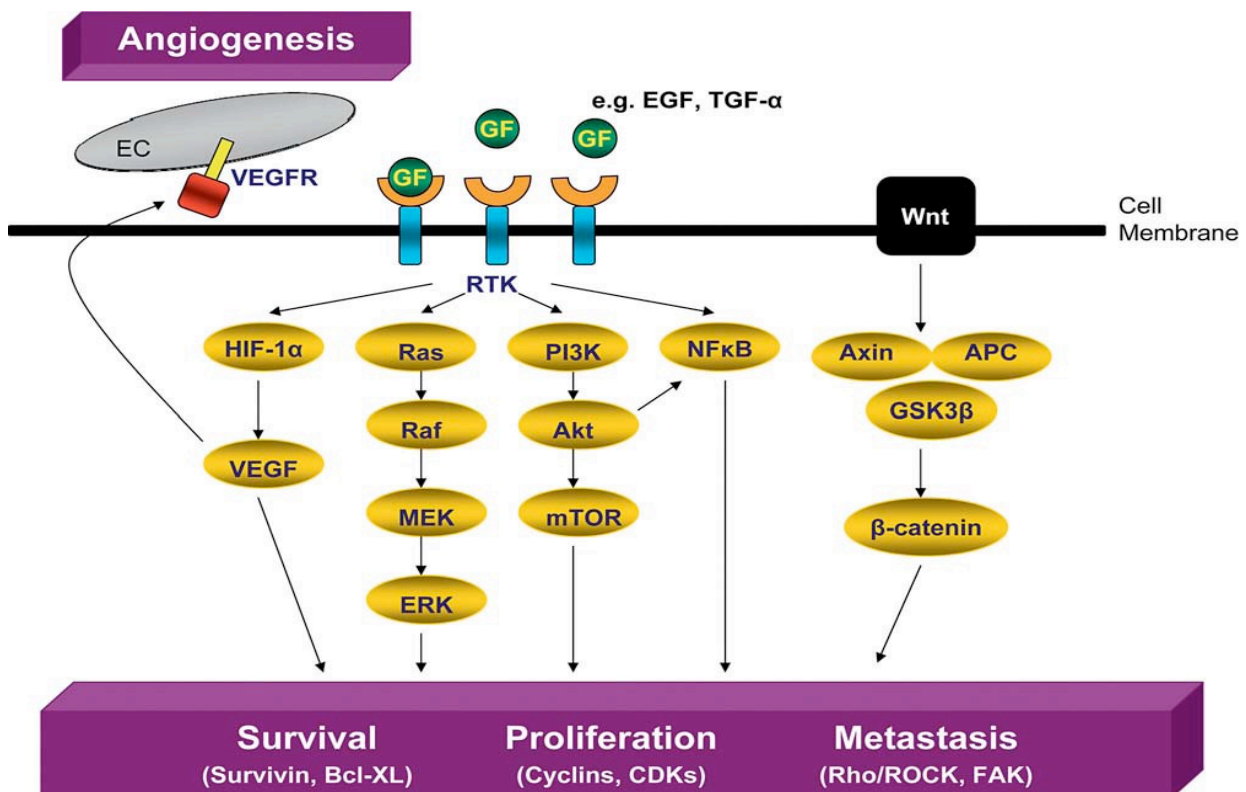
καρκινικά ηπατοκύτταρα μπορούν να εκφράζουν υποδοχείς για τον VEGF, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο VEGF **μπορεί να λειτουργήσει και ως αυξητικός παράγοντας** διεγείροντας τον πολλαπλασιασμό των ίδιων των καρκινικών κυττάρων (Liu Y et al, *Cancer Res* 2005)

Πρώτος ο Mise M. et al, (Mise M. et al, *Hepatology* 1996) παρατήρησε ότι τα καρκινικά ηπατοκύτταρα εκφράζουν τον παράγοντα VEGF και μάλιστα σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα, δεδομένο που στη συνέχεια επαληθεύτηκε από πλήθος μελετών. Επίσης μέσα από διάφορες μελέτες βρέθηκε να εκφράζονται επίσης σε μεγάλο βαθμό από τα ενδοθηλιακά κύτταρα του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και οι υποδοχείς για τον VEGF, VEGFRs. Στη συνέχεια ο Park YN. et al, (Park Y.N. et al, *Arch Pathol Lab Med* 2000) συσχέτισε τα επίπεδα του VEGF με τον αυξημένο αριθμό νεόπλαστων αρτηριδίων που εκφράζονται στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ο Torimura T. et al, (Torimura T. et al, *Hum Pathol* 1998) με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές, βρήκε τα υψηλά επίπεδα του VEGF να σχετίζονται με φτωχή διαφοροποίηση για τον καρκίνο. Επίσης βρέθηκε να επηρεάζονται τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά του όγκου και κατά συνέπεια και η πρόγνωση από τον βαθμό έκφρασης για τον VEGF. Συγκεκριμένα, υψηλά επίπεδα συσχετίστηκαν με αυξημένο δείκτη πολλαπλασιασμού για τα καρκινικά κύτταρα, χαμηλά ποσοστά εμφάνισης κάψας γύρω από την νεοπλασματική εστία και αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση στην πυλαία ή παρουσία φλεβικών εμβόλων (Chow N.H et al, *Hum Pathol* 1997 / Li L. et al, *Clin Cancer Res* 2006). Σημειώνεται επίσης ότι σε μία σειρά από κλινικές μελέτες του Poon et al, (Poon RT. et al, *Cancer Res* 2003a / Poon RT. et al, *Oncol Rep* 2004a / Poon RT. et al, *Ann Surg Oncol* 2007) βρέθηκε ότι τα αρχικά επίπεδα του VEGF στο πλάσμα των ασθενών πριν την εφαρμογή κάποιας μορφής επεμβατικής θεραπείας (χειρουργική εκτομή, διαδερμική εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων και διαρτηριακός χημειοεμβολισμός) μπορούσαν να συσχετισθούν με την πρόγνωση και την πιθανότητα υποτροπής μετά την θεραπεία.. Πρόσθετα, σε πρόσφατες μελέτες σε ζωικά μοντέλα, παρατηρήθηκε **αναστολή της αγγειογενετικής δραστηριότητας μετά από στοχευμένη καταστολή στη δράση του υποδοχέα EGFR** (Ueda S. et al, *Cancer Res* 2006).

➤ **PD-ECGF (platelet derived-endothelial cell growth factor)**

Ένας ακόμη αγγειογενετικός μοριακός παράγοντας, η δράση του οποίου **σχετίζεται κυρίως με την μεταναστευτική ικανότητα των ενδοθηλιακών κυττάρων** και όχι

τον πολλαπλασιασμό τους. Η δραστηριότητα του PD-ECGF επάγεται από την παρουσία της 2-deoxy-D-ribose, ένα παράγωγο από το μεταβολισμό της θυμιδίνης. Σε πολλές μελέτες, βρέθηκε ο PD-ECGF να υπερ-εκφράζεται στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ο Hisai H. et al, (Hisai H, et al, Clin Cancer Res 2003) **συσχέτισε θετικά τα υψηλά επίπεδα με την αγγειογενετική δραστηριότητα** του όγκου. Επίσης μέσα από σειρά μελετών παρατηρήθηκε η αυξημένη έκφραση του PD-ECGF να **σχετίζεται επίσης με αυξημένο κίνδυνο για θρόμβωση της πυλαίας φλέβας** (Zhou J. et al, J Cancer Res Clin Oncol 2000 / Gou L. et al, Oncol Rep 2001). Τέλος ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει μελέτη στην οποία παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα φωσφορυλάσης και θυμιδίνης σε υγιείς ηπατικό παρέγχυμα πλησίον εστίας ηπατοκυτταρικού καρκίνου και συσχετίστηκαν με την πρόιμη υποτροπή της νόσου μετά από χειρουργική εκτομή που ακολούθησε. Το γεγονός μεταφράζεται στην πιθανή προγνωστική αξία που μπορεί να έχει η φωσφορυλάση της θυμιδίνης για το ηπατικό παρέγχυμα (Ezaki T. et al, Int J Clin Oncol 2005).



Εικόνα 14: Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων μοριακών οδών που συμμετέχουν στην ηπατοκαρκινογένεση και αποτελούν αντικείμενο έρευνας για τις μοριακά στοχευμένες θεραπείες. (Raf/Mek/Erk pathway / Wnt/ β-

catenin pathway / PI3k/Akt/mTOR pathway / Wnt/ β -catenin pathway / Angiogenesis – VEGF) (Pang R.WC. et

Mechanisms/pathways	Molecular targets	Examples of agents
Growth factors	EGFR	monoclonal antibody (e.g. cetuximab)

al, Oncology 2007)

		tyrosine kinase inhibitor (e.g. gefitinib and erlotinib)
Ras/Raf/MEK/Erk pathway	Ras Raf	inhibitors of farnesyl transferase Raf kinase inhibitor (sorafenib)
PI3k/Akt/mTOR pathway	PI3k Akt mTOR	Wortmannin and LY294002 alkylphospholipid perifosine rapamycin, RAD001
Wnt/ β -catenin	Wnt β -catenin	monoclonal antibody of Wnt1 and Wnt2 small molecule inhibitors (e.g. ICG-001)
Cell cycle regulators	CDKs	flavopiridol
Angiogenic factors	VEGF VEGFR PDGFR heparanase	anti-VEGF monoclonal antibody (Bevacizumab) tyrosine kinase inhibitors (e.g. sorafenib, PTK787, sunitinib) tyrosine kinase inhibitors (e.g. sorafenib, sunitinib) PI-88
<p>CDKs = Cyclin-dependent kinases; EGFR = epidermal growth factor receptor; mTOR = mammalian target of rapamycin;</p> <p>PI3K = phosphatidylinositol 3-kinase; PDGFR = platelet-derived growth factor receptor; VEGF = vascular endothelial growth factor;</p> <p>VEGFR = vascular endothelial growth factor receptor.</p>		

Πίνακας 9: Οι κυριότεροι μοριακοί στόχοι για τη θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου

10. Αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Η γνώση και η κατανόηση των μοριακών γεγονότων στη διαδικασία της ηπατοκαρκινογένεσης και ειδικά της αγγειογένεσης οδήγησε στην ανάπτυξη μοριακών παραγόντων που μας δίνουν τη δυνατότητα να μεσολαβήσουμε στα ενδιάμεσα στάδια των πραγματικά πολύπλοκων αυτών μοριακών μοριακών οδών και να τροποποιήσουμε την βιολογική απάντηση του καρκινικού κυττάρου. Στόχος των νέων μοριακών μορφών θεραπείας που αναπτύσσονται είναι κυρίως οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην αγγειογένεση και στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων.

Η στοχευμένη αντιαγγειογενετική θεραπεία έχει σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι της συμβατικής κυτταροτοξικής θεραπείας. Στοχεύει στο ενδοθηλιακό κύτταρο που χαρακτηρίζεται γενετικά σταθερό σε αντίθεση με το καρκινικό κύτταρο που υπήρξε ο στόχος της αντικαρκινική θεραπείας τα τελευταία 50 και πλέον χρόνια. Η γενετική σταθερότητα του ενδοθηλιακού κυττάρου, μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης μεταλλάξεων και την πιθανή ανάπτυξη αντοχής και αντίστασης στην θεραπεία όπως συμβαίνει με τους διάφορους κυτταροτοξικούς παράγοντες της συμβατικής χημειοθεραπείας. Επίσης η αντιαγγειογενετική θεραπεία στοχεύει στα ανώριμα νεόπλαστα αγγεία η δομή των οποίων διαφέρει σημαντικά από αυτήν των φυσιολογικών αγγείων και αναμένεται μικρότερη συνολικά τοξικότητα σε σχέση με τις κυτταροτοξικές θεραπείες. Σημαντικό είναι επίσης ότι οι περισσότεροι μοριακοί παράγοντες μπορούν να χορηγηθούν per os και δεν απαιτείται η νοσηλεία. Τα δεδομένα αυτά κάνουν τις μοριακές θεραπείες πιο φιλικές για τον ασθενή και συνεισφέρουν σημαντικά στην βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών που ειδικά για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο είναι προτεραιότητα.

Οι περισσότερες κλινικές απόπειρες γίνονται με στόχο την καταστολή του VEGF που είναι ο κύριος ρυθμιστής της αγγειογενετικής διαδικασίας και με βάση το μηχανισμό δράσης, είναι δύο οι κύριες κλινικές προσεγγίσεις που έχουν αναπτυχθεί. ***Η μία αφορά στη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων με ανταγωνιστική δράση έναντι του υποδοχέα των διαφόρων αυξητικών παραγόντων και η άλλη στη χρήση μοριακών αναστολέων έναντι υποδοχέων κινάσης.***

10.1 Αναστολείς υποδοχέων κινάσης

Οι κινάσες ή φωσφορυλικές τρανσφεράσες, είναι πρωτεΐνες που μεταφέρουν μία φωσφορική ομάδα από έναν μοριακό δότη σε υψηλή ενεργειακή κατάσταση σε ένα συγκεκριμένο κάθε φορά μοριακό υπόστρωμα σε χαμηλότερη ενεργειακή στάθμη. Συνολικά το ανθρώπινο γονιδίωμα κωδικοποιεί 518 διαφορετικές πρωτεϊνικές κινάσεις οι οποίες ταξινομούνται σε ομάδες. Η ομάδα των κινάσεων τυροσίνης απαριθμεί 90 μέλη τα οποία ταξινομούνται σε διαφορετικές οικογένειες όπως αυτή των υποδοχέων του VEGF (VEGFR family) και των υποδοχέων του FGF (FGFR family). Μια ακόμη χρήσιμη ταξινόμηση για τις κινάσεις τυροσίνης είναι αυτή σε υποδοχείς κινάσης τυροσίνης και σε μη υποδοχείς (κυτταροπλασματικές κινάσεις τυροσίνης). Οι υποδοχείς είναι διαμεμβρανικά μόρια και εξυπηρετούν την μεταβίβαση ενός εξωκυτταροπλασματικού σήματος στον ενδοκυτταροπλασματικό χώρο. Αντίθετα οι μη υποδοχείς είναι ελεύθερα μόρια που διεκπεραιώνουν την ενδοκυτταροπλασματική επικοινωνία. Επίσης μπορούν να παρέμβουν και να αναστείλουν όλες σχεδόν τις ενδοκυττάρια σηματοδοτικές αλληλουχίες και είναι αυτός ο λόγος για τον οποίο οι μοριακοί αυτοί αναστολείς χαρακτηρίζονται από ευρύτερη αντιαγγειογενετική και αντινεοπλασματική δράση σε σχέση με τα μονοκλωνικά αντισώματα (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*).

Με βάση το μηχανισμό δράσης ορίζουμε τρεις κατηγορίες αναστολέων. Στην πρώτη κατηγορία (Type I) ανήκουν οι αναστολείς που αναγνωρίζουν τον υποδοχέα σε φάση ενεργοποίησης και ανταγωνίζονται τη σύνδεση του ATP συνεπώς καταργούν την περαιτέρω δραστηριότητα του υποδοχέα (Εικόνα) (*Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010*). Σε αυτή την κατηγορία ανήκει το sunitinib, ένας πολλά υποσχόμενος μοριακός αναστολέας με δράση έναντι του VEGFR-2 και του PDGFR-β. Στην δεύτερη κατηγορία (Type II) ανήκουν επίσης αναστολείς με ανταγωνιστική δράση για το ATP αλλά ο μηχανισμός δράσης διαφοροποιείται. Σε αυτή την περίπτωση ο αναστολέας αναγνωρίζει τον υποδοχέα όταν είναι σε ανενεργή ακόμη κατάσταση και συνδέεται όχι στο ειδικό τμήμα για τη σύνδεση του ATP αλλά στο υδρόφοβο περιβάλλον γύρω από αυτήν που σχηματίζει ο ειδικός μετασχηματισμός του καρβοξυτελικού πόλου της κινάσης (loop) (εικόνα 3). Η σύνδεση οδηγεί στον αλλοστερικό μετασχηματισμό της στερεοδομής της κινάσης με τρόπο που καθιστά αδύνατη την αναγνώριση και σύνδεση του ATP (*Johnson LN. Q Rev Biophys 2009*). Οι αναστολείς αυτής της κατηγορίας λέγονται και αλλοστερικοί (allosteric inhibitors) και χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί το sorafenib που είναι ο μόνος μέχρι στιγμής, κλινικά

αποτελεσματικός αντιαγγειογενετικός παράγοντας για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Τέλος στην τρίτη κατηγορία (Type III) ανήκουν οι ομοιοπολικοί μοριακοί αναστολείς. Αυτοί σχηματίζουν ομοιοπολικούς δεσμούς και συνδέονται μη αναστρέψιμα σε θέσεις κυστεΐνης σε συγκεκριμένα τμήματα του ενδοκυττάρου τμήματος της κινάσης, οι οποίοι συνδέονται μη αναστρέψιμα μέσω ομοιοπολικών δεσμών στη θέση σύνδεσης για το ATP (*Kwak EL. et al, Proc Natl Acad Sci USA 2005*). Η σταθερή αυτή αντίδραση αποτρέπει τη σύνδεση του ATP και την περαιτέρω ενεργοποίηση του υποδοχέα. Σε αυτή την κατηγορία αναστολέων ανήκει ο αντιαγγειογενετικός παράγοντας vandetanib ο οποίος εκτός από τον VEGFR στοχεύει και στην απενεργοποίηση του EGFR (*Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010*).

Ο μηχανισμός δράσης καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και την ειδικότητα αντίδρασης των αναστολέων κινάσης για τον μοριακό στόχο (*Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010*). Είναι γενικά αποδεκτό ότι σε σχέση με τα μονοκλωνικά αντισώματα, χαρακτηρίζονται από σημαντικά μικρότερο βαθμό ειδικότητας, καθώς η ειδική θέση σύνδεσης με το ATP (ATP binding cleft) την οποία αναγνωρίζουν εμφανίζεται πανομοιότυπη για τις διάφορες μορφές μοριακών υποδοχέων. Η χαμηλού βαθμού ειδικότητα προσδίδει ένα ευρύτερο πεδίο δράσης δεδομένου ότι μπορεί να υπάρξουν διασταυρούμενες αντιδράσεις μοριακής συγγένειας (*Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010*). Ταυτόχρονα όμως αυξάνει η πιθανότητα για ανεπιθύμητες τοξικές αντιδράσεις και πιθανώς με τρόπο μη προβλεπόμενο (*Eskens FA. et al, Eur J Cancer 2006*). Ειδικά για τους αναστολείς της πρώτης κατηγορίας (Type I), η ειδικότητα είναι αναπόφευκτα χαμηλή μιας και ανταγωνίζονται συγκεκριμένα την θέση σύνδεσης για το ATP, ενώ γι'αυτούς της δεύτερης κατηγορίας (Type II) μικρές διαφορές στην στερεοδομή των υποδοχέων σε φάση απενεργοποίησης αφήνουν περιθώρια για μικρού βαθμού ειδικότητα (*Mol CD. et al, Curr Opin Drug Discov Devel 2004*). Τέλος οι ομοιοπολικοί μοριακοί αναστολείς (Type III) χαρακτηρίζονται από μεγάλου βαθμού ειδικότητα για τον στόχο λόγω μη συγκεκριμένου προτύπου για τις θέσεις κυστεΐνης στο μόριο των υποδοχέων. Η ειδικότητα γι'αυτούς τους υποδοχείς είναι απαραίτητη για την αποφυγή μη αναμενόμενων σοβαρών τοξικών παρενεργειών μιας και η σύνδεση τους στον υποδοχέα γίνεται με τρόπο μη αναστρέψιμο (*Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010*).

10.2 Μονοκλωνικά αντισώματα

Η δεύτερη κατηγορία αντιαγγειογενετικών παραγόντων που διαθέτουμε στην κλινική πράξη είναι τα μονοκλωνικά αντισώματα. Σε αντίθεση με τους αναστολείς κινασών, τα αντισώματα είναι πρωτεϊνικά μόρια μεγάλου μοριακού βάρους και σημαντικά υδρόφιλα γεγονός που δεν τους επιτρέπει να διέρχονται της κυτταρικής μεμβράνης (Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006). Έτσι η δράση τους περιορίζεται στον εξωκυττάριο χώρο, όπου αναγνωρίζουν και συνδέονται με μεγάλη ειδικότητα σε διάφορα κυκλοφορούντα πρωτεϊνικά μόρια ή περιοχές σύνδεσης στο εξωκυττάριο τμήμα διαμεμβρανικών πρωτεϊνικών υποδοχέων (Gotink KJ. et al, Angiogenesis 2010). Η χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στηρίζεται στη γενική αρχή ότι οι μοριακοί παράγοντες που είναι ο στόχος της δράσης τους εκφράζονται σε σημαντικά μεγαλύτερο βαθμό από τα καρκινικά και επάγουν τις διαδικασίες της αγγειογένεσης. Πολλοί διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν περιγραφεί για τη δράση τους οι κυριότεροι από τους οποίους αφορούν σε ι) σταθερή σύνδεση με τον υποδοχέα ή τον προσδέτη γεγονός που καθιστά αδύνατη τη μεταξύ τους αντίδραση ii) κατάργηση του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα iii) αποτρέπουν τον διμερισμό του υποδοχέα και την περαιτέρω ενεργοποίηση iv) επάγουν την απόπτωση. Το πιο πιθανό είναι ότι κάθε μονοκλωνικό αντίσωμα χρησιμοποιεί περισσότερους από έναν μηχανισμούς δράσης (Sierra JF, et al, Molecular Cancer 2010).

Επίσης υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση της ανοσολογικής απάντησης του καρκινικού κυττάρου στόχου μπορεί να ενισχύει την δράση τους (Kurai J. et al, Clin Cancer Res 2007).

10.3 Διαφορές και ομοιότητες αντιαγγειογενετικών παραγόντων

Σημαντικές διαφορές υπάρχουν ανάμεσα στις δύο κύριες κατηγορίες μοριακών αναστολέων και καθορίζουν την συμπεριφορά τους στην κλινική πράξη. Σε πρακτικό επίπεδο, διαφέρει σημαντικά η διαθεσιμότητα και το κόστος παραγωγής. Είναι σαφές ότι η παραγωγή αντισωμάτων μέσα από διαδικασίες κυτταρικού υβριδισμού, είναι πολύπλοκη, απαιτητική και σημαντικά δαπανηρή σε σχέση με αυτήν για τους αναστολείς κινάσης τυροσίνης. Το γεγονός αυτό καθιστά τους τελευταίους εύκολα διαθέσιμους (Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006). Επίσης, τα αντισώματα είναι

πρωτεϊνικά μόρια συνήθως μεγάλου μοριακού βάρους γεγονός που περιορίζει σημαντικά την δυνατότητα να διέρχονται από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (*Butowski, N. et al, Cancer Control 2005*), σε αντίθεση με τους αναστολείς κινασών που είναι συνθετικές χημικές ουσίες με μικρότερο μοριακό βάρος. Ο κανόνας για τα αντισώματα είναι η ενδοφλέβια χορήγηση ενώ για τους αναστολείς κινασών, η χορήγηση είναι δια της στοματικής οδού (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*) γεγονός που τους κάνει πιο προσιτούς για τους ασθενείς αλλά επίσης προσδίδει έναν απρόβλεπτο χαρακτήρα στις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες και τη βιοδιαθεσιμότητα. Μελέτες έχουν δείξει ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα για τους αναστολείς κινασών διαφοροποιείται σημαντικά ανάμεσα στους ασθενείς για την ίδια δοσολογία φαρμάκου (*Dancey, J. et al, Nature Rev. Drug Discov 2003*). Η ερμηνεία είναι πιθανώς η διαφορετικού βαθμού απορρόφηση, το διαφορετικό επίπεδο μεταβολισμού και η συμμετοχή παραγόντων όπως το σωματικό βάρος και η λήψη τροφής (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*). Σύμφωνα με τις οδηγίες του FDA, ο χρόνος ημίσειας ζωής για τα αντισώματα είναι μεγάλος και κυμαίνεται από ημέρες έως και εβδομάδες γεγονός που επιβάλλει διαλείπουσα χορήγηση π.χ εβδομαδιαία. Αντίθετα για τους αναστολείς περιορίζεται σε κάποιες ώρες, συνήθως <72h και η χορήγηση κατά κανόνα είναι ημερήσια ή και δύο φορές την ημέρα (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*).

Σημαντικές διαφορές υπάρχουν και στο μηχανισμό δράσης που πιθανώς καθορίζουν και την αποτελεσματικότητα. Η πιο σημαντική διαφορά είναι ο βαθμός ειδικότητας για τον μοριακό στόχο. Γενικά είναι αποδεκτό ότι τα αντισώματα έχουν μεγάλη ειδικότητα σύνδεσης με το συγκεκριμένο κάθε φορά αντιγόνο (*Carter, P. et al, Nature Rev. Immunol 2006*). Αυτό ίσως είναι και το μεγαλύτερο πλεονέκτημα που διαθέτουν και συσχετίζεται με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα. Αντίθετα οι αναστολείς έχουν χαμηλή ειδικότητα για τον μοριακό στόχο η οποία και τους προσδίδει σημαντικά πλεονεκτήματα αλλά και μειονεκτήματα (*Huang, S. et al, Cancer Res 2004*). Συγκεκριμένα, τους παρέχει τη δυνατότητα να δράσουν ταυτόχρονα έναντι πολλών, διαφορετικών μοριακών σηματοδοτικών αλληλουχιών σε διαφορετικές θέσεις μέσα και έξω από το κύτταρο. Όμως το ευρύτερο δραστικό προφίλ συχνά έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερης συχνότητας και βαρύτητας τοξικές παρενέργειες (*Xia W. et al. Oncogene 2005*).

Όπως ήδη αναφέρθηκε τα αντισώματα δεν διέρχονται από τις κυτταρικές μεμβράνες και δραστηριοποιούνται στον εξωκυττάριο χώρο σε αντίθεση με τους αναστολείς που δραστηριοποιούνται τόσο εξωκυττάρια όσο και ενδοκυττάρια. Αυτή η περιορισμένη ικανότητα διάχυσης και κατανομής των αντισωμάτων μέσα σε ιστούς είναι ο λόγος για τον οποίο έχουν συσχετιστεί με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα για περιπτώσεις αιματολογικών νεοπλασιών ενώ αντίθετα οι αναστολείς κινασών φαίνεται να υπερέχουν στις περιπτώσεις συμπαγών όγκων (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*).

Η περιορισμένη ικανότητα διάχυσης και κατανομής των αντισωμάτων μέσα στους ιστούς είναι ο λόγος για τον οποίο έχουν συσχετιστεί με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις αιματολογικών νεοπλασιών ενώ αντίθετα οι αναστολείς κινασών φαίνεται να υπερέχουν στις περιπτώσεις συμπαγών όγκων (*Imai K. et al, Nat Rev Cancer 2006*).

Τέλος μια σημαντική διαφορά που πρέπει να έχουμε υπόψη είναι ότι ενώ οι αναστολείς κινασών ασκούν τη δράση τους προς το κύτταρο άμεσα, μέσω της αναστολής του μοριακού στόχου, τα αντισώματα ασκούν τη δράση τους και με έμμεσο τρόπο. Ο τελευταίος αφορά στην επαγωγή της ανοσολογικής απάντησης του καρκινικού κυττάρου η οποία και στρέφεται εναντίον του (*Iannello A. et al, Cancer Metastasis Rev 2005*). Μελέτες συσχετίζουν την ανοσολογική απάντηση στα αντισώματα με καλύτερα κλινικά αποτελέσματα (*Iannello A. et al, Cancer Metastasis Rev 2005*) γεγονός που συνάδει με τα μεγάλα ποσοστά έγκρισης νέων αντισωμάτων στην κλινική πράξη έναντι των πολύ μικρότερων για τους αναστολείς κινασών (Approval success rate: 18-24% έναντι 5% αντίστοιχα) (*Reichert J.M. et al, Nature Biotechnol 2005 / Kola I. et al, Nature Rev. Drug Discov 2004*).

Κύριες διαφορές ανάμεσα σε μονοκλωνικά αντισώματα και αναστολείς υποδοχέων

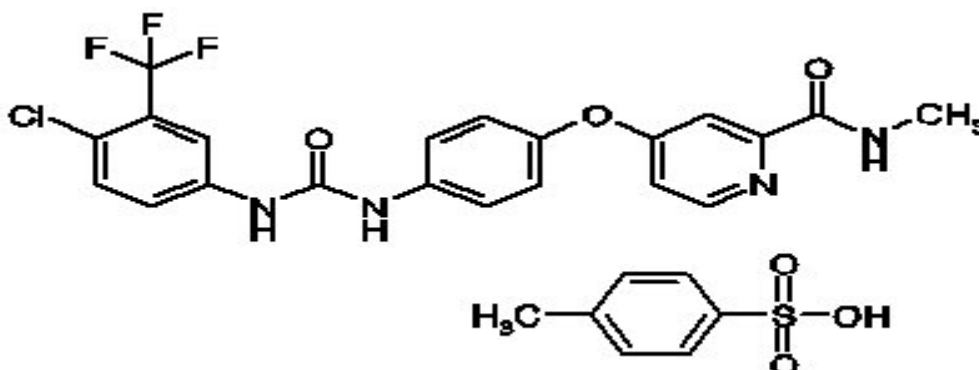
	Anti bodies	Tyrosine kinase inhibitors
Administration	Intravenous	Oral or parenteral
Target availability	Must be extracellular	Extra/intra-cellular

Cost	US\$ 4,200/month (trastuzumab)	US \$1,800/month (gefitinib)
Size	~150,000 daltons	~400 daltons
Diffusion	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Near vessels ✓ surrounding tumor area; 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ inefficient delivery ✓ Easy to diffuse, translocate though plasma membranes, may reach brain tissues
Toxicity	Low toxicity	Mid-high toxicity
Half-Life	Days-weeks	<72 h
Mechanism of Action	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Disrupt ligand-receptor or receptor receptor interactions ✓ receptor down regulation ✓ induction of apoptosis 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Bind to target kinase(s) ✓ Inhibit phosphorylation ✓ downstream signaling pathways ✓ Induce apoptosis
Approval success rate	18-24%	5%

11.ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΩΣ ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΝ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΟ

Για χρόνια η θεραπεία του HCC στηρίζονταν κυρίως στην εφαρμογή τοπικών θεραπευτικών χειρισμών. Με την ανάπτυξη όμως των αντιαγγειογενετικών παραγόντων, η θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών , ειδικά για το προχωρημένο στάδιο της νόσου, τείνει να αλλάξει. Συγκεκριμένα, έχουν προκύψει σημαντικά κλινικά αποτελέσματα για τον μοριακό αναστολέα sorafenib. Πρόκειται για έναν μοριακό **αναστολέα κινασών με διπλή δραστηριότητα** καθώς έχει βρεθεί να ασκεί τόσο **αντιμωτική όσο και αντιαγγειογενετική δράση** και αποτελεί μέχρι στιγμής, τον **μόνο εγκεκριμένο μοριακό παράγοντα για την συστηματική θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην κλινική πράξη** . **Nexavar®** είναι η εμπορική ονομασία με την οποία διατίθεται η δραστική χημική ουσία Sorafenib, στη μορφή τοζυλεστερικού άλατος (tosylate salt form) (**chemical name:** 4-{4-[3-(4-Chloro-3-trifluoromethyl phenyl)ureido] phenoxy} pyridine-2-carboxylic acid methylamide 4-

methylbenzenesulfonate). Το μοριακό του βάρος είναι 637,03 daltons και ο μοριακός του τύπος $C_{21}H_{16}ClF_3N_4O_3 \times C_7H_8O_3S$ (εικόνα 4) (Kane RC. et al, Clin Cancer Res 2006).



Εικόνα 15: Η χημική δομή του τοζυλεστερικού άλατος του Sorafenib (Kane RC. et al, Clin Cancer Res 2006

Η φαρμακοτεχνική μορφή στην οποία διατίθεται, αφορά σε δισκία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο (εικόνα 5). Η περιεκτικότητα ανά δισκίο είναι 274 mg τοζυλεστερικού άλατος του sorafenib που αντιστοιχεί σε 200 mg δραστικής ουσίας sorafenib. Είναι πρακτικά αδιάλυτο στο νερό και χορηγείται , από το στόμα. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 400 mg Sorafenib δύο φορές την ημέρα (Kane RC. et al, Clin Cancer Res 2006).



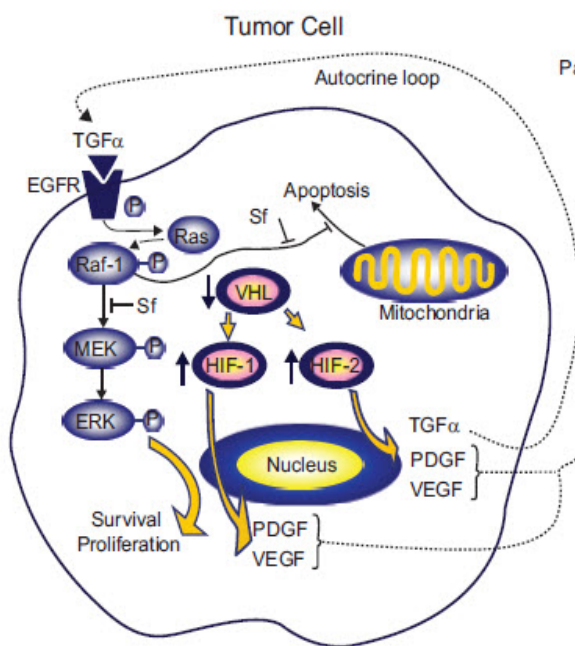
Εικόνα 16: Η φαρμακοτεχνική μορφή με την οποία διατίθεται το sorafenib στο εμπόριο

Μετά τη χορήγηση, μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3 περίπου ώρες και ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μεταξύ 25 και 48 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητα

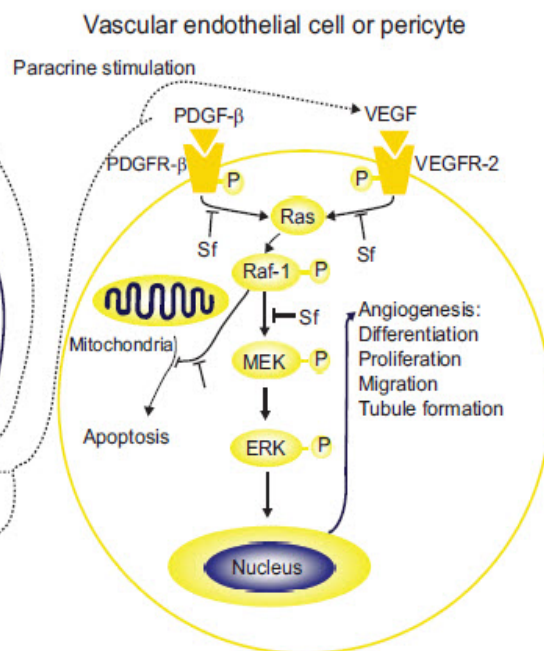
επηρεάζεται από τη λήψη τροφής (μείωση έως και 30%) γι αυτό συστήνεται η χορήγηση μία ώρα πριν ή δύο ώρες μετά το γεύμα. Το 99,5% δεσμεύεται στις πρωτεΐνες του ορού(FDA: available at: (www.fda.gov)). Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του Sorafenib δεν έχει βρεθεί να επηρεάζονται από το φύλο, την ηλικία (>65 έτη) και το σωματικό βάρος του ασθενή και συνεπώς δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Αντίθετα δεν υπάρχουν δεδομένα για την χορήγηση σε παιδιατρικούς ασθενείς και δε συνιστάται .Σε σχέση με το επίπεδο ηπατικής λειτουργίας: Η φαρμακοκινητική δεν επηρεάζεται σημαντικά σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh A και B) Ελάχιστα όμως δεδομένα υπάρχουν για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια (Child-Pugh C) και η χορήγηση δε συνιστάται (FDA: available at: www.fda.gov).

Σε σχέση με το επίπεδο νεφρικής λειτουργίας: Επίσης δε επηρεάζεται σημαντικά η φαρμακοκινητική από την ήπια και μέτρια νεφρική ανεπάρκεια. Για σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια (κάθαρση Crea<30 mL/min) καθώς και για ασθενείς σε αιμοδιάλυση δεν υπάρχουν δεδομένα και η χορήγηση δε συνιστάται (FDA: available at: www.fda.gov). .

A.



B.



*Εικόνα 17: Ο διπλός μοριακός μηχανισμός δράσης για το sorafenib σε επίπεδο καρκινικού και ενδοθηλιακού κυττάρου. Α. αντιμυτωτική δράση μέσω αναστολής της σηματοδοτική μοριακής αλληλουχίας Raf/Mek/Erk pathway Β. αντιαγγειογενετική δράση μέσω αναστολής των υποδοχέων VEGFR και PDGFR-β (αυτοκρινής και παρακρινής διέγερση) (Furusu J. et al, *Biologics: Targets & Therapy* 2008)*

Στη συνέχεια, ο Abou-alfa et al, (Abou-alfa GK. et al, *J Clin Oncol* 2006) ξεκίνησε μια κλινική μελέτη σε φάση II για να διερευνήσει περαιτέρω, την αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και φυσικά το φαρμακοκινητικό προφίλ για το sorafenib σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο **σε προχωρημένο στάδιο.**

Η μελέτη συμπεριέλαβε 137 ασθενείς με μέση ηλικία τα 69 έτη(από 28 έως 86) και υπεροχή στο ανδρικό φύλο (71% άνδρες). Η πλειοψηφία των ασθενών ήταν κατά Child Pugh στάδιο A (72%) και οι υπόλοιποι στάδιο B (28%) το ECOG status ήταν 0 (50%) ή 1 (50%). Το 65% των ασθενών είχε υποκείμενη λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας με σαφή υπεροχή της C (48% HCV, 17% HBV). Όλοι οι ασθενείς είχαν προσδόκιμο επιβίωσης $>/ 12$ εβδομάδες. Με βάση το πρωτόκολλο, οι ασθενείς έλαβαν sorafenib, σε συστηματική χορήγηση από του στόματος, σε δόση 400 mg, δύο φορές την ημέρα και η θεραπεία χωρίστηκε σε κύκλους των τεσσάρων εβδομάδων. Η μέση διάρκεια της θεραπείας ήταν 3,4 μήνες και ο μέσος αριθμός θεραπευτικών κύκλων ανά ασθενή ήταν 4.

Σε αυτή τη μελέτη, η φαρμακοκινητική του sorafenib μελετήθηκε και σε σχέση με την κατάταξη των ασθενών κατά Child Pugh, με σκοπό να εκτιμηθεί κατά πόσο επηρεάζεται από την υποκείμενη ηπατική ανεπάρκεια, που αποτελεί και γεγονός για την πλειοψηφία των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Η μελέτη δεν έδειξε κλινικά σημαντικές διαφορές της φαρμακοκινητικής του sorafenib ανάμεσα στους ασθενείς κατά Child Pugh A και B, μολονότι υπήρξαν διαφοροποιήσεις ανάμεσα στους ασθενείς και κυρίως σε αυτούς κατά Child Pugh B (Abou-alfa GK. et al, *J Clin Oncol* 2006). Οι μετρήσεις, για τη μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα και τη σχέση της με τον χρόνο, ήταν σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης σε φάση I του Strumberg et al, (Strumberg D. et al, *J Clin Oncol* 2005).

Το sorafenib βρέθηκε να είναι καλά ανεκτό, σε μέγιστη ημερήσια δόση των 400mg επί δύο, για ασθενείς κατά Child Pugh A και B, και οι πιο συχνές παρενέργειες που παρουσιάστηκαν σε σχέση με το φάρμακο ήταν δερματολογικές, γαστρεντερικές και

καταβολή. Σπάνια, παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες, που επέβαλαν τη μείωση της δοσολογίας και αφορούσαν κυρίως σε καταβολή, διάρροια και σε δερματική αντίδραση των άκρων. Η συχνότητα τους δεν συσχετίστηκε με το στάδιο κατά Child Pugh. Έτσι και σύμφωνα με τη μελέτη, η δοσολογία του sorafenib των 400mg ημερησίως για συστηματική χορήγηση από του στόματος, δεν χρειάζεται τροποποίηση όταν χορηγείται για ασθενείς με ήπια (Child Pugh A) ή μέτρια (Child PughB) ηπατική ανεπάρκεια (*Abou-alfa GK. et al, J Clin Oncol 2006*).

Στην ίδια μελέτη εκτιμήθηκε και η πιθανή αποτελεσματικότητα του sorafenib για ασθενείς με προχωρημένου σταδίου ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία, έγινε με βάση τα τροποποιημένα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης για την Υγεία (WHO). Μερική (Partial response) και ελάχιστη (Minor response) ανταπόκριση, επιτεύχθηκε στο 2,2% και στο 5,8% των ασθενών αντίστοιχα, ενώ το 33,6% παρουσίασε σταθερή νόσο (stable disease). Η διάμεση τιμή για το χρόνο υποτροπής (TTP, time to tumor progression) ήταν 4,2 μήνες και η διάμεση επιβίωση 9,2 μήνες (*Abou-alfa GK. et al, J Clin Oncol 2006*). Σε δεύτερο χρόνο, τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα του sorafenib εκτιμήθηκαν και σε σχέση με την κατάταξη των ασθενών κατά Child Pugh. Βρέθηκε πως η ανταπόκριση ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς κατά Child Pugh στάδιο A. Το 49% για ασθενείς κατά Child Pugh στάδιο A, έναντι του 26% γι' αυτούς κατά Child Pugh στάδιο B, είχε σταθερή νόσο για χρονικό διάστημα \geq 4 μήνες. Αντίστοιχα για τις δύο υποομάδες, ο διάμεσος χρόνος υποτροπής (TTP), ήταν 21 και 13 εβδομάδες και η μέση επιβίωση, 41 και 14 εβδομάδες (*Abou-Alfa G.K. et al, J Clin Oncol 2008*).

Στα πλαίσια της ίδιας μελέτης προσπάθησαν να συσχετίσουν το χρόνο ελεύθερο υποτροπής (TTP), για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο μετά τη συστηματική χορήγηση sorafenib, με τα επίπεδα της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης pERK που εκφράζονται από τον καρκινικό ιστό πριν τη θεραπεία. Η πρωτεΐνη pERK αποτελεί έναν από τους μοριακούς στόχους για το sorafenib, και σηματοδοτεί μοριακά μονοπάτια που έχει βρεθεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην διαδικασία καρκινογένεσης για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Θα μπορούσε λοιπόν, να αποτελέσει έναν βιομοριακό, χρήσιμο, προγνωστικό δείκτη για την πιθανή ανταπόκριση στη δράση του sorafenib. Τα επίπεδα της pERK υπολογίστηκαν με ανοσοϊστοχημικές χρώσεις, σε ιστικά δείγματα που λήφθηκαν από τριάντα τρεις συνολικά ασθενείς και βρέθηκε θετική

συσχέτιση με τον χρόνο ελεύθερο υποτροπής (TTP). Συγκεκριμένα, ασθενείς με υψηλά επίπεδα της pERK πριν την έναρξη της θεραπείας, παρουσίαζαν σημαντικά μεγαλύτερο χρόνο ελεύθερο υποτροπής (TTP) σε σχέση με τους ασθενείς με χαμηλά επίπεδα (178 έναντι 46 ημέρες, $p = 0.00034$) γεγονός που υποδεικνύει ότι όγκοι που εκφράζουν υψηλές τιμές για την πρωτεΐνη pERK, είναι πιθανώς, περισσότερο ευαίσθητοι και πρόκειται να ανταποκριθούν καλύτερα στην συστηματική θεραπεία με sorafenib (*Abou-alfa GK. et al, J Clin Oncol 2006*).

Ειδικά για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο, η αιτιολογία της νόσου και σε άμεση συνάρτηση η υποκείμενη λειτουργικότητα του ήπατος διαφοροποιούνται σημαντικά, στους διάφορους πληθυσμούς και παρουσιάζουν γεωγραφική κατανομή. Στον Ιαπωνικό πληθυσμό όπου και παρατηρείται μεγάλη επίπτωση της νόσου, ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B ή C. Έτσι πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται με υποκείμενη ηπατίτιδα ή κίρρωση και συνυπάρχει ποικίλου βαθμού ηπατική ανεπάρκεια. Η τελευταία, χαρακτηρίζεται μεταξύ άλλων, από μειωμένη ροή αίματος προς το ήπαρ, χαμηλά επίπεδα ενεργών μεταβολικών ενζύμων και αλβουμίνης στον ορό, παράγοντες που είναι πιθανό να επηρεάζουν την φαρμακοκινητική και τη βιοδιαθεσιμότητα ενός φαρμάκου.

Ο Furuse J. et al (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*) προσπάθησε να μελετήσει κατά πόσο η ηπατική ανεπάρκεια που χαρακτηρίζει την πλειοψηφία των ασθενών με ηπατοκυτταρικό καρκίνο στον Ιαπωνικό πληθυσμό, επηρεάζει την φαρμακοκινητική του sorafenib. Η μελέτη στηρίχθηκε στα θετικά αποτελέσματα προγενέστερης κλινικής μελέτης σε φάση I, που έδειξε ότι το sorafenib σε ημερήσια δόση των 400mg είναι καλά ανεκτό και ασφαλές για τον Ιαπωνικό πληθυσμό (*Minami H. et al, Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 2005*).

Ο Furuse J. et al δούλεψε πάνω σε μία κλινική, μονοκεντρική μελέτη σε φάση I με συνολικά 27 Ιάπωνες ασθενείς, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε ανεγχείρητο στάδιο και ανθεκτικό σε εφαρμογή τοπικών μορφών θεραπείας. Το σύνολο των ασθενών, σύμφωνα με την ταξινόμηση Child Pugh ανήκαν σε στάδιο A ή B είχαν ECOG status 0. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν αρχικά μονήρη δόση sorafenib και στη συνέχεια ακολούθησε περίοδος έκπλυσης του φαρμάκου για επτά ημέρες. Στη συνέχεια οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες και ελάμβαναν

sorafenib σε συνολική ημερήσια δόση 200 και 400 mg αντίστοιχα, δύο φορές την ημέρα για διάστημα 28 ημερών (1^{ος} θεραπευτικός κύκλος)

Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με αυτά της κλινικής μελέτης σε φάση I του Strumberg D. et al, (*Strumberg D. et al, J Clin Oncol. 2005*). Μετά από μονήρη δόση για το sorafenib, οι φαρμακοκινητικές παράμετροι, διαφοροποιήθηκαν μεταξύ των ασθενών, δε βρέθηκε όμως να συσχετίζονται με τη δοσολογία (200 ή 400 mg) και δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ ασθενών κατά Child Pugh στάδιο A ή B . (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*) Αντίθετα, στην σταθερή κατάσταση (14ή ημέρα) μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις sorafenib, παρατηρήθηκε δοσοεξαρτώμενη αύξηση, αλλά όχι με τρόπο αναλογικό ως προς την αύξηση της δόσης , για την μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και για τις τιμές της συγκέντρωσης σε σχέση με το χρόνο (AUC 0-12h). Το γεγονός οφείλεται στην συνάθροιση του φαρμάκου μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*). Μετά από συνεχείς, επαναλαμβανόμενες δόσεις sorafenib επίσης δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές διαφορές για την φαρμακοκινητική του φαρμάκου ανάμεσα σε ασθενείς κατά Child Pugh στάδιο A ή B παρά το γεγονός ότι για τους ασθενείς σε στάδιο B, οι γεωμετρικοί όροι για τη μέγιστη συγκέντρωση (C_{max}) και τη σχέση της με τον χρόνο (AUC 0-12h) ήταν μικρότεροι από ότι για τους ασθενείς σε στάδιο A (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*).

Επίσης, από τη μελέτη, δε φάνηκε να είναι δοσοεξαρτώμενη η συχνότητα εμφάνισης τοξικών παρενεργειών (92% για την ομάδα των 200mg και 100% για την ομάδα των 400mg). Μόνο για κάποιες δερματικές κυρίως, τοξικές παρενέργειες, η συχνότητά τους βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη (τουλάχιστο κατά 20%) στην ομάδα των 400 mg (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*). Τέλος δεν παρατηρήθηκε, κλινικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης τοξικών, σε σχέση με το φάρμακο, παρενεργειών, ανάμεσα στους ασθενείς κατά Child Pugh στάδιο A ή B (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*). Συνολικά τα αποτελέσματα της μελέτης, για την φαρμακοκινητική του sorafenib, σε Ιάπωνες ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο και ηπατική ανεπάρκεια, συμφωνούν με αυτά από την κλινική μελέτη σε φάση I του Strumberg D. et al, (*Strumberg D. et al, J Clin Oncol.2005*) και την κλινική μελέτη σε φάση II του Abou-alfa GK. et al (*Abou-Alfa GK. et al, J Clin Oncol 2006*).

Θετικά ήταν και τα αποτελέσματα για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας. Συνολικά ένας ασθενής από τους 27 (3,7%) εμφάνισε μερική (Partial response) ανταπόκριση, 21 (77,8%) χαρακτηρίστηκαν με σταθερή νόσο (Stable disease) και 3 ασθενείς (11,1%) εμφάνισαν υποτροπή (Progressive disease). Η διάμεση τιμή για το χρόνο υποτροπής (TTP, time to tumor progression) ήταν 4,9 μήνες και η διάμεση τιμή επιβίωσης (OR, overall survival) 15,6 μήνες (*Furuse J. et al, Cancer Sci 2008*).

Κλινικές μελέτες σε φάση III (αποτελεσματικότητα, τοξικότητα)

✓ SHARP trial

Στα πρώτα θετικά αποτελέσματα από τις προηγούμενες κλινικές δοκιμές σε φάση I και II, βασίστηκε η διενέργεια της πρώτης πολυκεντρικής, διπλής-τυφλής, τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής, σε φάση III (SHARP trial) (L lovet JM. et al, *N Engl J Med 2008*). Στόχος της κλινικής δοκιμής, ήταν να εκτιμήσει τη δραστηριότητα του sorafenib ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο, έναντι θεραπείας placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν **κλινικά σημαντική αύξηση της μέσης επιβίωσης** (median OS : 10,7 μήνες για το sorafenib έναντι 7,9 μήνες για το placebo, $p<0,001$) **και του χρόνου ελεύθερου υποτροπής** (TTP : 5,5 μήνες για το sorafenib και 2,8 μήνες για το placebo, $p<0.001$) για το sorafenib έναντι του placebo (L lovet JM. et al, *N Engl J Med 2008*), γεγονός που οδήγησε και στην αναγνώριση του φαρμάκου από το FDA ως την πρώτη μορφή αποτελεσματικής χημειοθεραπείας για ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο.

Στην κλινική δοκιμή τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 602 ασθενείς από 121 θεραπευτικά κέντρα σε 21 χώρες της Ευρώπης, της Αμερικής και της Αυστραλίας. Το 87% των ασθενών προέρχονταν από Ευρωπαϊκές χώρες και το 9% από χώρες της Αμερικής, ενώ σημειώνεται ότι δεν συμμετείχαν καθόλου ασθενείς από χώρες της Ασίας. Οι 602 ασθενείς, τυχαιοποιήθηκαν τυφλά μέσα από ηλεκτρονικό σύστημα, σε αναλογία 1:1 στην ομάδα θεραπείας με sorafenib (299 ασθενείς) σε συστηματική από του στόματος χορήγηση, με ημερήσια δόση τα 400 mg δύο φορές την ημέρα και στην ομάδα θεραπείας με placebo (303 ασθενείς) (*Lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*).

Για τις δύο ομάδες μελέτης, αυτή του sorafenib και του placebo, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, δημογραφικά, ως προς την αιτιολογία της νόσου, το επίπεδο ηπατικής λειτουργίας, προηγούμενη θεραπεία, προγνωστικοί για την έκβαση παράγοντες,

σταδιοποίηση κατά το σύστημα Βαρκελώνης (BCLC staging system) και το ECOG status, ήταν ομοιογενή (*L lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*). Συγκεκριμένα η μέση ηλικία ήταν τα 65 και τα 66 έτη αντίστοιχα για την ομάδα sorafenib και αυτήν του placebo και το 87% των ασθενών ήταν άρρενες και στις δύο ομάδες. Επίσης και για τις δύο ομάδες το 54 % των ασθενών είχε ECOG status 0, το 38% και το 39% για sorafenib και placebo αντίστοιχα είχε status 1 και το 8% και 7% είχε status 2. Για την ταξινόμηση κατά Child Pugh, η πλειοψηφία των ασθενών, 95% και 98% για το sorafenib και placebo αντίστοιχα, ήταν στάδιο A και μόλις το 5% και 2% για την κάθε ομάδα ήταν στάδιο B. Σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης της Βαρκελώνης (BCLC staging system), το 18% και 17% των ασθενών, αντίστοιχα για το sorafenib και το placebo, ήταν στάδιο B ενώ η πλειοψηφία, 82% και 83% αντίστοιχα ήταν στάδιο C. Για το 70% του συνόλου των ασθενών υπήρχαν απεικονιστικά ευρήματα για εξωηπατική διασπορά της νόσου (53% και 50% για το sorafenib και το placebo) και /ή μακροσκοπική διήθηση αγγείων (36% και 41% αντίστοιχα). Υποκείμενη ηπατική νόσος, για την πλειοψηφία των ασθενών, το 28%, ήταν η ηπατίτιδα C, για το 27% αλκοολικής αιτιολογίας και μόνο για το 18% η ηπατίτιδα B (*Keating GM. et al, Drugs 2009*). Για όλους τους ασθενείς το προσδόκιμο επιβίωσης ήταν >/ 12 εβδομάδες και διατηρούσαν καλό επίπεδο νεφρικής και αιματολογικής λειτουργίας (*L lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*).

Στο σύνολο τους οι ασθενείς δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία, αλλά το 20% είχε την εμπειρία προηγούμενου χειρουργείου, το 40% κάποιας μορφής τοπικά κατευθυνόμενης θεραπείας (ραδιοσυχνότητες (RF), διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE), διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI)) και το 5% προηγούμενης ακτινοθεραπείας (*Kane RC. et al, The Oncologist 2009*). Σημειώνεται ότι προηγούμενο διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) είχε στο ιστορικό του το 29% των ασθενών και για τις δύο ομάδες, γεγονός που με βάση τα θετικά αποτελέσματα που προέκυψαν για την αποτελεσματικότητα του sorafenib, αποτέλεσε αντικείμενο για μεταγενέστερες κλινικές δοκιμές, να διερευνήσουν πιθανή αθροιστική ή συνεργική δράση των δύο μορφών θεραπείας (*Kane RC. et al, The Oncologist 2009*).

Πρωταρχικός στόχος αυτής της κλινικής δοκιμής, ήταν η εκτίμηση της επιβίωσης (OS, overall survival) και του χρόνου ελεύθερου υποτροπής βάση συμπτωμάτων (TTSP, time to symptomatic progression). Σε δεύτερο στάδιο, η εκτίμηση του χρόνου

ελεύθερου υποτροπής (TTP, time to tumor progression) με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα αλλά και της τοξικότητας του φαρμάκου για τους ασθενείς. Η επιβίωση υπολογίστηκε από την ημέρα της τυχαιοποίησης μέχρι την ημερομηνία κατάληξης για τον κάθε ασθενή ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Η εκτίμηση του χρόνου υποτροπής με βάση απεικονιστικά ευρήματα (TTP) έγινε με το σύστημα κριτηρίων εκτίμησης της ανταπόκρισης για συμπαγείς όγκους (RECIST) και του χρόνου υποτροπής βάσει συμπτωμάτων (TTSP) σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο για την λειτουργική εκτίμηση της αντικαρκινικής θεραπείας – δείκτης συμπτωμάτων από το ηπατο-χοληφόρο σύστημα (*FHSIS questionnaire, Functional Assessment of Cancer Therapy – Hepatobiliary Symptom Index 8*). (L lovet JM. et al, *N Engl J Med* 2008).

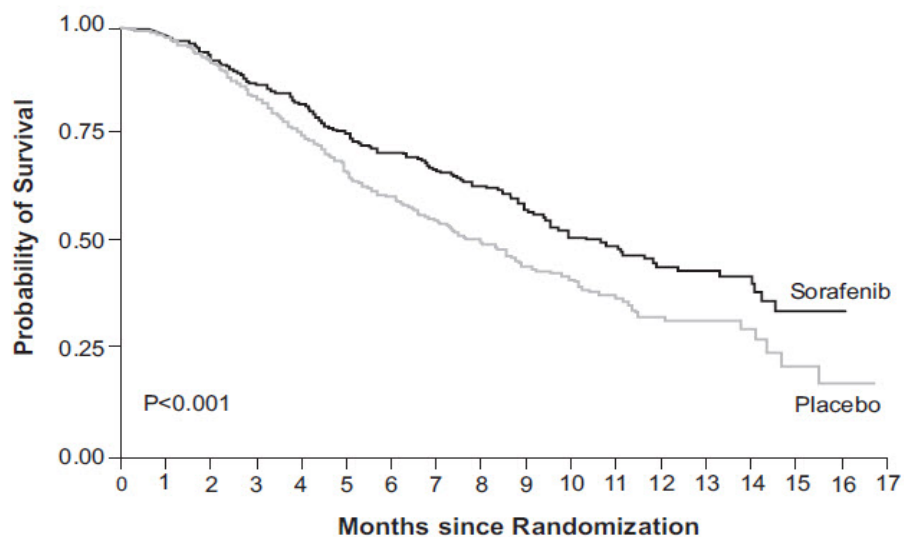
Αν και το σχήμα της θεραπείας ήταν συνεχές, χωρίς να προβλέπονται διαστήματα διακοπής, χωρίσανε θεραπευτικούς κύκλους των έξι εβδομάδων ο καθένας, με στόχο την καλύτερη και πιο αξιόπιστη δυνατή συλλογή και εκτίμηση των δεδομένων. Στο τέλος κάθε θεραπευτικού κύκλου ορίστηκε η εκτίμηση της ανταπόκρισης με απεικονιστικά κριτήρια, με τη βοήθεια αξονικού ή μαγνητικού τομογράφου (L lovet JM. et al, *N Engl J Med* 2008).

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη ήταν θετικά για την χορήγηση του sorafenib έναντι του placebo. Συγκεκριμένα, το sorafenib βρέθηκε να επιμηκύνει σημαντικά το χρόνο επιβίωσης, περίπου κατά 3 μήνες. Ο μέσος όρος επιβίωσης για την ομάδα του sorafenib ήταν 10,7 μήνες ενώ για την ομάδα placebo 7.9 μήνες ($p < 0,001$) (L lovet JM. et al, *N Engl J Med* 2008). Η ετήσια επιβίωση υπολογίστηκε στο 44% για τους ασθενείς με το sorafenib έναντι 33% για αυτούς με το placebo και το συνολικό όφελος από τη δράση του sorafenib στην επιβίωση μεταφράζεται με σχετική **μείωση της πιθανότητας θανάτου κατά 31%** (L lovet JM. et al, *N Engl J Med* 2008). Η σημαντική αύξηση στην επιβίωση που παρατηρήθηκε στην ομάδα του sorafenib, οδήγησε στην απόφαση για διακοπή της κλινικής δοκιμής και αποφασίστηκε όλοι οι ασθενείς της ομάδας placebo να συνεχίσουν τη θεραπεία τους με sorafenib θεωρώντας αυτά τα αποτελέσματα για το χρόνο επιβίωσης ως τελικά.

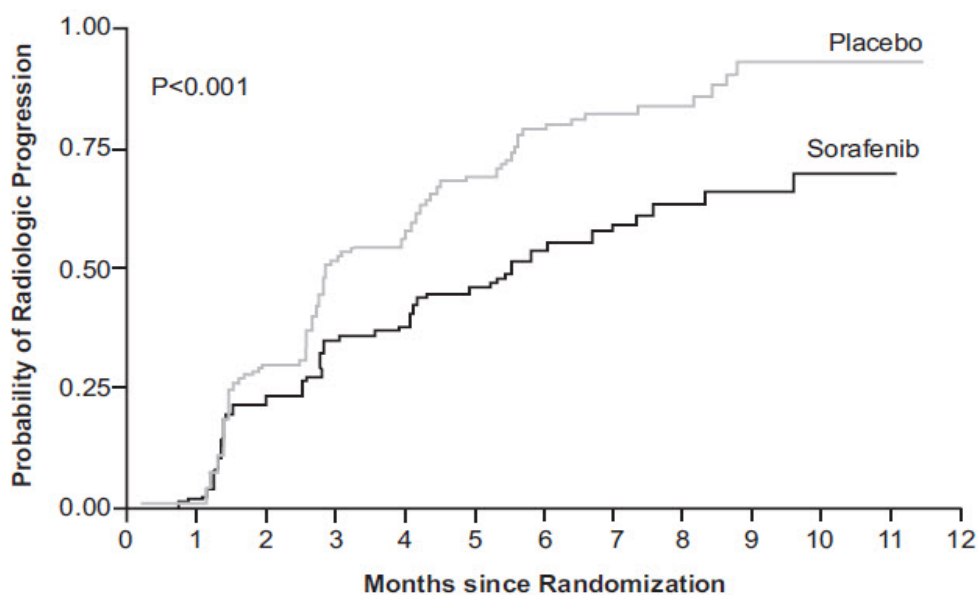
Για την εκτίμηση του **χρόνου υποτροπής** με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα (TTP), βρέθηκε το sorafenib να σχετίζεται με σημαντική επιμήκυνση του χρόνου. Συγκεκριμένα η μεση τιμή του χρόνου υποτροπής με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα (TTP) για τους ασθενείς με sorafenib ήταν 5,5 μήνες έναντι μόλις 2,8 για

την ομάδα του placebo ($p < 0,001$) (εικόνα 8). Το αποτέλεσμα αυτό μεταφράζεται σε ποσοστό επιβίωσης ελεύθερης υποτροπής 62% για τους 4 μήνες αγωγής με sorafenib έναντι μόλις 42% για το placebo (*L lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*).

Ο μηχανισμός δράσης του sorafenib, μέσω αναστολής σηματοδοτικών μορίων που παρεμβάλλονται σε μοριακά μονοπάτια με βασικό ρόλο στην παθογένεση και εξέλιξη του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, στοχεύει στο να αναστείλει κυρίως την εξέλιξη της νόσου και όχι στην εξάλειψη αυτής. Σπάνια παρατηρείται απόλυτη σμίκρυνση των ανατομικών ορίων μιας παθολογικής βλάβης υπό θεραπεία όπως περιγράφεται από το σύστημα κριτηρίων RECIST. Αυτό που συμβαίνει τις περισσότερες φορές είναι **ποικίλου βαθμού νέκρωση στην περιοχή της βλάβης και σταθεροποίηση ή επιβράδυνση της εξέλιξης** (*Galle PR. et al, Journal of Hepatology 2008*). Το γεγονός αυτό ερμηνεύει τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Συνολικά για την ομάδα του sorafenib βρέθηκαν σημαντικά μεγαλύτερα τα ποσοστά ανταπόκρισης στη θεραπεία (response rate) αλλά και το ποσοστό ελέγχου της νόσου (disease control rate). Δεν παρατηρήθηκε όμως σε κανέναν ασθενή και για τις δύο ομάδες, πλήρης ανταπόκριση (CR, complete response), **ενώ μικρά ήταν και τα ποσοστά για μερική ανταπόκριση (PR, partial response) καθώς παρατηρήθηκε στο 2% (7 ασθενείς) για την ομάδα του sorafenib και στο 1% (2 ασθενείς) γι'αυτήν του placebo** (*L lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*). Αντίθετα σε μεγάλο ποσοστό ασθενών παρατηρήθηκε σταθερή νόσος (SD, stable disease), 71% (211 ασθενείς) για το sorafenib και 67% (204 ασθενείς) για το placebo. Στην ομάδα του sorafenib **το ποσοστό ελέγχου της νόσου (disease control rate) ήταν 43% έναντι 32% για την ομάδα του placebo** ($p < 0,002$) (*L lovet JM. et al, N Engl J Med 2008*).



Εικόνα 18: Καμπύλη επιβίωσης (OS) κατα Kaplan-Meier για την ομάδα θεραπείας με sorafenib και placebo από την κλινική μελέτη SHARP trial. Διάμεση τιμή επιβίωσης 10,7 μήνες για την ομάδα του sorafenib έναντι 7,9 μήνες για την ομάδα του placebo ($p < 0,001$). (Llovet J.M. et al, N. Engl J. Med 2008).



Εικόνα 19: Καμπύλη Kaplan-Meier για το χρόνο ελεύθερο υποτροπής με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα (TTRP) από την κλινική μελέτη SHARP trial. Διάμεση τιμή χρόνου ελεύθερου υποτροπής 5,5 μήνες για την ομάδα του sorafenib έναντι 2,8 μήνες για την ομάδα του placebo ($p < 0,001$). (Llovet J.M. et al, N. Engl J. Med 2008)

Συνολικά και ως ήταν αναμενόμενο, η επίπτωση παρενεργειών εξαιτίας της θεραπείας, βρέθηκε σημαντικά μεγαλύτερη για την ομάδα του sorafenib (80% έναντι 52% για την ομάδα placebo). Οι παρενέργειες αυτές ήταν στην πλειονότητα τους ήπιες έως μέτριας βαρύτητας (grade 1 or 2) και κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα, δερματολογικής φύσης και συστηματικές (πίνακας 2). Συγκεκριμένα, η διάρροια, η απώλεια βάρους, η δερματική αντίδραση των άκρων, η αλωπεκία, η ανορεξία και αλλοιώσεις της φωνής ήταν οι παρενέργειες που εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερη συχνότητα στην ομάδα του sorafenib ($p < 0,001$). Μεγάλης βαρύτητας (grade 4) κλινικές παρενέργειες δεν παρουσιάστηκαν σε κανέναν ασθενή και για τις δύο ομάδες θεραπείας, ενώ λίγες ήταν οι περιπτώσεις για παρενέργειες ενδιάμεσες μεγάλης βαρύτητας (grade 3). Οι τελευταίες είχαν μεγαλύτερη συχνότητα για την ομάδα του sorafenib και αφορούσαν σε διάρροιες 8% (έναντι 2% για το placebo, $p < 0,001$), δερματική αντίδραση των άκρων 8% (έναντι 1% για το placebo, $p < 0,001$), υπέρταση 2% (έναντι $< 1\%$ για το placebo, $p = 0,28$) και κοιλιακό άλγος 2% επίσης (1% placebo, $p = 0,17$). Αντίθετα, από τον εργαστηριακό έλεγχο σημειώθηκαν επιπλοκές μεγάλης βαρύτητας (grade 3 or 4) με την ίδια συχνότητα και για τις δύο ομάδες ασθενών. Εξαιρέση αποτέλεσε η ενδιάμεσα μεγάλης βαρύτητας (grade 3) υποφωσφαταιμία και η μεγάλης βαρύτητας θρομβοκυττοπενία (grade 4), που βρέθηκαν σημαντικά πιο συχνές για την ομάδα του sorafenib ($p < 0,001$). Επιπλοκές από το ηπατο-χοληφόρο σύστημα, νεφρική ανεπάρκεια, ισχαιμία μυοκαρδίου και αιμορραγικές διαταραχές ήταν μικρής συχνότητας και δεν βρέθηκε υπεροχή για την ομάδα του sorafenib. Αντίθετα σε προγενέστερες μελέτες (Wood LS. et al, *Community Oncol.* 2006) ανησυχία προέκυψε για την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικών επιπλοκών και καρδιολογικών συμβαμάτων σε ασθενείς που έλαβαν sorafenib και άλλους αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης. Πιθανώς περισσότερες μελέτες με πρωταρχικό στόχο την εκτίμηση της ασφάλειας για τη θεραπεία με sorafenib θα πρέπει να γίνουν στο μέλλον.

Adverse Event	Sorafenib (N=297)			Placebo (N=302)			P Value	
	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3	Grade 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Overall incidence	80			52				
Constitutional symptoms								
Fatigue	22	3	1	16	3	<1	0.07	1.00
Weight loss	9	2	0	1	0	0	<0.001	0.03
Dermatologic events								
Alopecia	14	0	0	2	0	0	<0.001	NA
Dry skin	8	0	0	4	0	0	0.04	NA
Hand-foot skin reaction	21	8	0	3	<1	0	<0.001	<0.001
Pruritus	8	0	0	7	<1	0	0.65	1.0
Rash or desquamation	16	1	0	11	0	0	0.12	0.12
Other	5	1	0	1	0	0	<0.001	0.12
Gastrointestinal events								
Anorexia	14	<1	0	3	1	0	<0.001	1.00
Diarrhea	39	8	0	11	2	0	<0.001	<0.001
Nausea	11	<1	0	8	1	0	0.16	0.62
Vomiting	5	1	0	3	1	0	0.14	0.68
Voice changes	6	0	0	1	0	0	<0.001	NA
Hypertension	5	2	0	2	1	0	0.05	0.28
Liver dysfunction	<1	<1	0	0	0	0	0.50	0.50
Abdominal pain not otherwise specified	8	2	0	3	1	0	0.007	0.17
Bleeding	7	1	0	4	1	<1	0.07	1.00

Πίνακας 5: Οι κυριότερες τοξικές παρενέργειες που παρατηρήθηκαν για την ομάδα του sorafenib και του placebo, στην κλινική μελέτη SHARP trial. (Llovet J.M. et al, N. Engl J. Med 2008)

✓ ASIA-PACIFIC trial

Με σεβασμό στα αποτελέσματα της μελέτης SHARP, ανησυχία επικράτησε για το κατά πόσο τα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του sorafenib, θα μπορούσαν να γενικευτούν και για τον Ασιατικό πληθυσμό, με δεδομένο ότι διαφορές ως προς τον αιτιολογικό παράγοντα της νόσου, το στάδιο κατά τη διάγνωση, την παρουσία προγνωστικών παραγόντων αλλά και το πρωτόκολλο θεραπευτικής προσέγγισης υπάρχουν και παρουσιάζουν γεωγραφική κατανομή (Galle PR. et al, J of Hepatology 2008).

Στην εκτίμηση της τοξικότητας σε σχέση με το φάρμακο, η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών αλλά και η βαρύτητα δεν βρέθηκε να επηρεάζεται σημαντικά από το επίπεδο ηπατική λειτουργίας, ίσως έπαιξε κάποιο ρόλο και το σύντομο χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών με Child-Pugh στάδιο C (μέση επιβίωση 1,5 μήνες). Εξαιρέση αποτελεί η τοξική δερματική αντίδραση των άκρων για την οποία σημειώθηκε παραδόξως, αυξημένη συχνότητα στους ασθενείς με Child-Pugh στάδιο A (παρόμοια συχνότητα με αυτήν που έχει παρατηρηθεί για ασθενείς με καρκίνο του νεφρού και καλή ηπατική λειτουργία (Escudier B. et al, N Engl J Med 2007) και πολύ

χαμηλή συχνότητα σε αυτούς με στάδιο C. Μια πιθανή ερμηνεία είναι πως για την παθοφυσιολογία της συγκεκριμένης κλινικής αντίδρασης, υπεύθυνοι είναι διάφοροι ενεργοί μεταβολίτες του sorafenib, η παρουσία των οποίων ως είναι εύλογο περιορίζεται σημαντικά σε έδαφος βαριάς ηπατικής ανεπάρκειας.

Παρόλα αυτά, τα τελευταία ερευνητικά δεδομένα υποστηρίζουν σαφώς την ενίσχυση στην αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας από την χορήγηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Το φαινομενικά παράδοξο αυτό γεγονός ερμηνεύεται με την θεωρία της ‘ομαλοποίησης του αγγειακού δικτύου’.

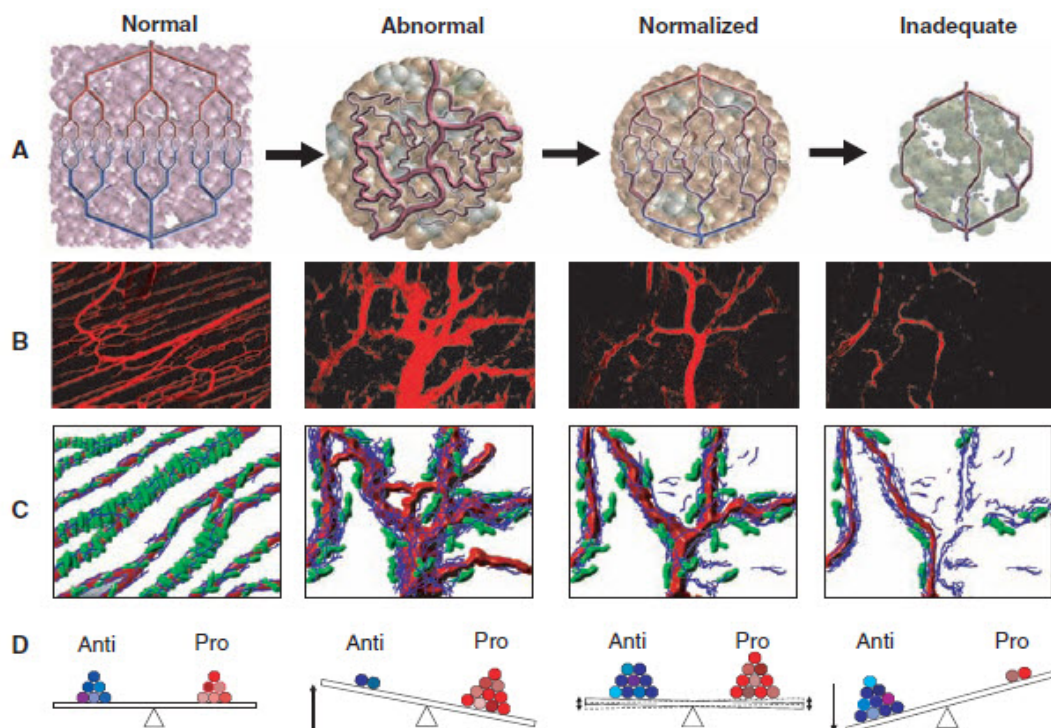
11.1 Ομαλοποίηση του αγγειακού δικτύου

Το νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο που αναπτύσσεται αντιρροπιστικά κατά την ανάπτυξη ενός όγκου παρουσιάζει τόσο **μορφολογικές, δομικές όσο και λειτουργικές αποκλίσεις από το φυσιολογικό** (Jain R.K, *Science*. 2005). Το επίπεδο οργάνωσης είναι χαμηλό και τα αγγεία συχνά ανευρίσκονται τοπικά διευρυσμένα, σακκοειδή, με ελικοειδή πορεία και συνδέονται μεταξύ τους με τρόπο τυχαίο και ανώμαλο. Πρόσθετα το τοίχωμα τους χαρακτηρίζεται από αυξημένη διαπερατότητα καθώς τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχουν ανώμαλη μορφολογία, τα περικύτταρα (κύτταρα που υποστηρίζουν και σταθεροποιούν το ενδοθήλιο) εμφανίζουν χαλαρή σύνδεση μεταξύ τους ή είναι τελείως απόντα κατά τόπους και η βασική μεμβράνη ανευρίσκεται παθολογικά πεπαχυσμένη ή απουσιάζει τοπικά (Science Jain R.K., 2005). Οι αποκλίσεις αυτές καθιστούν **ανεπαρκή και ανομοιογενή (χωρικά και χρονικά) την παροχή οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών στα καρκινικά κύτταρα αλλά και την κατανομή των χορηγούμενων θεραπευτικών παραγόντων** (Jain R.K, *Adv Drug Deliv Rev* 2001). Η δυσλειτουργία του αγγειακού δικτύου, ενισχύεται από την παρουσία υψηλής υδροστατικής πίεσης στο διάμεσο χώρο του όγκου. Η τελευταία είναι η μηχανική συνέπεια της αυξημένης εναπόθεσης ινικής και της εξίδρωσης πρωτεϊνών του πλάσματος μέσα από το διαπερατό τοίχωμα των αγγείων που επιτείνεται ως απάντηση στην δράση του VEGF και υποβοηθείται από την ελλιπή λεμφαγγειακή παροχέτευση στην περιοχή του όγκου (Dvorak HF, *J Clin Oncol* 2002). Η αυξημένη υδροστατική πίεση στο διάμεσο χώρο του όγκου είναι υπεύθυνη για την κλινική εμφάνιση οιδήματος στον ασθενή αλλά επίσης ευνοεί και την μετανάστευση των καρκινικών κυττάρων. Πρόσθετα η υποξία ενισχύει την γενετική αστάθεια των καρκινικών κυττάρων και την περαιτέρω αποδιαφοροποίηση

τους ενώ το όξινο περιβάλλον αναστέλλει την ενδογενή κυτταροτοξική λειτουργία κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που ενεργοποιούνται αντιρροπιστικά στην περιοχή του όγκου (*Bottaro DP. et al, Nature 2003*). Οι αντίξοες αυτές συνθήκες που διαμορφώνονται στο μικροπεριβάλλον του όγκου λειτουργούν ως αποτελεσματικός φραγμός για την επιτυχία των κυτταροτοξικών μορφών **θεραπείας** ενώ παράλληλα ευνοούν την ανάπτυξη του όγκου καθώς τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν αποτελεσματικούς μηχανισμούς άμυνας (*Jain R.K, Science. 2005*).

Στο σημείο αυτό έγκειται η συμβολή των αντιαγγειογενετικών παραγόντων στην ενίσχυση της δράσης της χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με την θεωρία της ομαλοποίησης, αν καταφέρναμε να ανακατασκευάσουμε το αγγειακό δίκτυο με τρόπο που να προσεγγίζει την μορφολογία και την λειτουργικότητα του φυσιολογικού θα μπορούσαμε να επιτύχουμε αποτελεσματικές θεραπευτικές συγκεντρώσεις φαρμακευτικών παραγόντων ομοιογενώς στην πάσχουσα περιοχή (*Jain R.K, Science. 2005*).

Πράγματι έχει βρεθεί ότι οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όταν χορηγηθούν με συγκεκριμένες προϋποθέσεις μπορούν να οδηγήσουν στην μορφολογική και λειτουργική τροποποίηση του νεόπλαστου αγγειακού δικτύου με τρόπο που να προσομοιάζει στο φυσιολογικό (*Ma J. et al, Mol Cancer Ther 2008*). Η λειτουργική αποκατάσταση είναι το σύνθετο αποτέλεσμα της καταστροφής μέρους των παθολογικών αγγείων και παράλληλα μορφολογικής βελτίωσης αυτών που επιβιώνουν. Τα τελευταία χαρακτηρίζονται από αυξημένη βατότητα και ικανότητα μεταφοράς η οποία και αντισταθμίζει την μείωση σε απόλυτο αριθμό των αγγείων (*Jain RK. Science 2005*). Η λειτουργική αποκατάσταση έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της υδροστατικής πίεσης και την αύξηση της αιματικής ροής και διάχυσης προς τα κύτταρα. Οι συνθήκες αυτές ευνοούν πλέον την ομοιογενή κατανομή και την αυξημένη πρόσληψη των χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα αλλά και τη δράση της ακτινοβολίας λόγω αυξημένης συγκέντρωσης οξυγόνου (*Jain RK. Science 2005*).



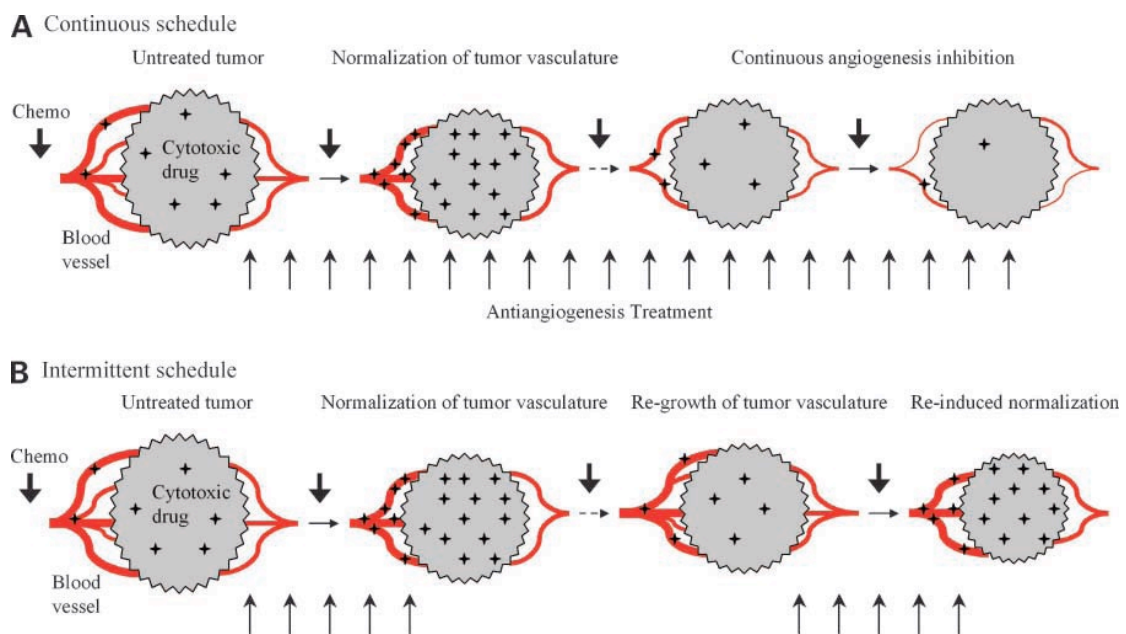
Εικόνα 20 Η θεωρία της ομαλοποίησης του αγγειακού δικτύου. Α) Η νεοαγγειογένεση χαρακτηρίζεται από μορφολογικές και λειτουργικές ανωμαλίες. Η αντιαγγειογενετική θεραπεία με τις κατάλληλες προϋποθέσεις (δοσολογικό σχήμα - επιλογή κατάλληλου μοριακού παράγοντα) επιφέρει δομική και λειτουργική αποκατάσταση. Η επιθετική όμως αγωγή μπορεί να οδηγήσει στην πλήρη καταστροφή του αγγειακού δικτύου. Β) Αριστερά, απεικόνιση φυσιολογικού αγγειακού δικτύου και στη συνέχεια νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο πριν την χορήγηση αντιαγγειογενετικού παράγοντα, την 3^η και την 5^η ημέρα μετά την χορήγηση. Παρατηρείται αρχικά μορφολογική βελτίωση και στη συνέχεια αποδιοργάνωση. Γ) Απεικόνιση των μορφολογικών τροποποιήσεων στο τοίχωμα (περικύττρα – βασική μεμβράνη) των νεοαγγείων κατά τη διάρκεια αντιαγγειογενετικής θεραπείας. Δ) Η σχέση ισορροπίας ανάμεσα στο αγγειογενετικό και αντιαγγειογενετικό ερέθισμα είναι η αιτία για το φαινοτυπικό αποτέλεσμα. (Jain RK. et al, Science 2005)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, το νεόπλαστο αγγειακό δίκτυο, είναι το τελικό αποτέλεσμα της εκτροπής της αγγειογενετικής διαδικασίας από μια κατάσταση λεπτής ισορροπίας σε φυσιολογικές συνθήκες, προς μια κατεύθυνση υπέρμετρης διέγερσης. Στην περίπτωση μονοθεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, στόχος είναι η καταστροφή του αγγειακού δικτύου που τροφοδοτεί τον όγκο, και συνεπώς επιδιώκουμε τη μέγιστη δυνατή καταστολή της αγγειογενετικής διαδικασίας. Αντίθετα για την περίπτωση της συνδυασμένης χορήγησης με χημειοθεραπεία, ο στόχος δεν είναι η καταστροφή του αγγειακού δικτύου, αλλά η ομαλοποίηση και επιτυγχάνεται όχι με την καταστολή της αγγειογενετικής διαδικασίας αλλά με την

επαναφορά στο επίπεδο της αρχικής ισορροπίας . Το διακύβευμα λοιπόν είναι το κριτικό όριο στην εγκατάσταση μιας ισορροπίας κοντά στις φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού (ομαλοποίηση) και όχι η υπέρμετρη αναστολή (Jain RK. *Science* 2005).

Η ομαλοποίηση λοιπόν του αγγειακού δικτύου από τη δράση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων είναι παροδική και υπάρχει ένα συγκεκριμένο χρονικό παράθυρο μετά τη χορήγηση του αντιαγγειογενετικού παράγοντα μέσα στο οποίο πρέπει να ακολουθήσει η χημειοθεραπεία ή η ακτινοβολία για να έχουμε την μέγιστη απόδοση στην πάσχουσα περιοχή του όγκου (Jain RK. *Science* 2005).

Η επιτυχία της θεραπείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από το αν μπορούμε να προσδιορίσουμε με ακρίβεια το χρονικό παράθυρο και για αυτό επιβάλλεται προσεκτικός σχεδιασμός του θεραπευτικού σχήματος. Η επιλογή του κατάλληλου αντιαγγειογενετικού παράγοντα, η στάθμιση της δοσολογίας και ο προσδιορισμός του χρόνου έναρξης και επανάληψης της θεραπείας είναι παράμετροι μεγάλης σημασίας (Jain RK. *Science* 2005).



Εικόνα 21: Η επίδραση της αντιαγγειογενετικής θεραπείας στην πρόσληψη και κατανομή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα. Α) Σε συνεχή χορήγηση: αρχικά η ανακατασκευή του αγγειακού βελτιώνει σημαντικά την κατανομή των χημειοθεραπευτικών παραγόντων, η συνέχιση όμως της αντιαγγειογενετικής αγωγής οδηγεί

σε καταστροφή του δικτύου που τελικά περιορίζει σημαντικά την διάθεση στον ιστό. Β) Σε διαλλείπουσα χορήγηση: οδηγεί σε παροδική ανακατασκευή του αγγειακού δικτύου και ενισχύει τη δράση της χημειοθεραπείας ενώ στα μεσοδιαστήματα της θεραπείας το αγγειακό δίκτυο επανέρχεται στην αρχική του κατάσταση. Ελαχιστοποιούνται με τον τρόπο αυτό οι πιθανές τοξικές παρενέργειες και βελτιώνονται τα κλινικά αποτελέσματα.

(*Ma J. Mol Cancer Ther 2008*)

11.2 Κλινικά αποτελέσματα τη συνδυασμένη χορήγηση αντιαγγειογενετικών

Ο **ηπατοκυτταρικό καρκίνος** έχει αποδειχθεί στην κλινική πράξη **ανθεκτικός στην δράση της χημειοθεραπείας**. Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί, είτε μόνοι τους είτε σε συνδυασμούς, για κανέναν όμως δε βρέθηκε σημαντικό όφελος στην επιβίωση των ασθενών και τα **ποσοστά ανταπόκρισης** από τις διάφορες κλινικές μελέτες στη βιβλιογραφία, παραμένουν χαμηλά καθώς κυμαίνονται **από 0% έως 25%** (*Thomas MB. et.al, Annals of Surgical Oncology 2008*). Αντίστοιχα χαμηλή είναι και η **5ετής επιβίωση, κατά κανόνα <5%** (*Richly H. et al, Europ. J. of Cancer 2009*).

Για την ανθεκτικότητα του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην δράση της κλασικής χημειοθεραπείας, έχουν ενοχοποιηθεί πολλοί μηχανισμοί. Ο κυριότερος είναι η συχνή εμφάνιση **γενετικών μεταλλάξεων**. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αυξημένη έκφραση για τις τοποισομεράσες-ΙΙΑ που παρατηρείται σε σειρές ηπατοκυτταρικών καρκινικών κυττάρων, με χαρακτηριστική αντίσταση στη δράση της δοξορουβικίνης και σχετίζεται με επιθετικό φαινότυπο της νόσου (*Watanuki A. et al, Anticancer Res 2002*). Επίσης έχει βρεθεί η αντίσταση να σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση πρωτεϊνών της οικογένειας της δεσμευτικής, τριφωσφορικής αδενοσίνης, που λειτουργούν ως μεταφορείς για τους διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες. Σημαντικοί αντιπρόσωποι είναι μεταξύ άλλων η MDR-1, η p-γλυκοπρωτεΐνη και η MRP (multidrug resistance protein) για τις οποίες αυξημένα επίπεδα έκφρασης, έχουν συσχετιστεί με σημαντική μείωση στην κατανομή και τη συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην περιοχή της βλάβης (*Park JG. et al, J Natl Cancer Inst 1994*).

Ιδιαίτερότητες του ίδιου του ηπατοκυτταρικού καρκίνου περιορίζουν επίσης την ευαισθησία του στην δράση της χημειοθεραπείας. Συγκεκριμένα, μεγάλοι ηπατοκυτταρικοί όγκοι εμφανίζουν εστίες κεντρικής νέκρωσης, η οποία δεν επιτρέπει

την κατανομή του χημειοθεραπευτικού παράγοντα σε απομακρυσμένες βιώσιμες περιοχές της βλάβης (*Thomas MB. et.al, Annals of Surgical Oncology 2008*) και φυσικά η **υποκείμενη ηπατική ανεπάρκεια λειτουργεί επιβαρυντικά** καθώς καθιστά απρόβλεπτη την κατανομή του φαρμάκου (μειωμένος μεταβολισμός) και **επιβάλλει συχνά σημαντικό περιορισμό της συνιστώμενης αποτελεσματικής δοσολογίας** (αυξημένη τοξικότητα) (*Azad A. et al, Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology 2009*)

Δοξορουβικίνη

Στην κλινική πράξη ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας που έχει μελετηθεί καλύτερα και χρησιμοποιείται συνήθως ως μονοθεραπεία είναι η δοξορουβικίνη (Doxorubicin) με ποσοστά κλινικής ανταπόκρισης μικρότερα από 20%. Σε πολλές προκλινικές *in vitro* μελέτες, η αντίσταση στη δράση της έχει συσχετιστεί μεταξύ άλλων και με την αυξημένη δραστηριοποίηση της πρωτεΐνης Raf-1 και του ενδοκυττάριου μοριακού καταρράκτη Ras/MEK/Erk καθώς και με την παρουσία του γονιδίου multi-drug-resistance-1 (mdr-1) του οποίου η έκφραση ρυθμίζεται από την πρωτεΐνη Raf-1 (*Kim SH. et al, Cancer Lett 1996*). Η ανασταλτική δράση του sorafenib στην ενεργοποίηση της Ras/MEK/Erk ώθησε την κλινική έρευνα προς την κατεύθυνση της διερεύνησης για πιθανή συνεργική δράση ανάμεσα στους δύο αυτούς φαρμακευτικούς παράγοντες.

Τα πρώτα αποτελέσματα από **προκλινικές, *in vitro* μελέτες** ήταν θετικά για τη συνδυασμένη χορήγηση της δοξορουβικίνης με το sorafenib και καθώς φάνηκε να περιορίζεται η αντίσταση στη δράση της δοξορουβικίνης. (*Vincent P. et al, Proc. Am. Assoc. Cancer Res, 2003*).

Ακολούθησαν κλινικές μελέτες αρχικά σε φάση I για την εκτίμηση της δραστηριότητας και κυρίως της ασφάλειας του συνδυασμένου θεραπευτικού σχήματος λόγω της ενδεχόμενης αυξημένης τοξικότητας. Η εκτίμηση αφορούσε τόσο σε ασθενείς με διάφορες μορφές συμπαγών όγκων (*Richly H. et al, Annals of Oncology 2006*) όσο και αποκλειστικά σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (*Richly H. et al, Europ. J. of Cancer 2009*). Τα αποτελέσματα ήταν θετικά και συγκεκριμένα το θεραπευτικό σχήμα βρέθηκε να είναι καλά ανεκτό για το σύνολο των ασθενών και οι παρενέργειες που παρατηρήθηκαν δεν διέφεραν σε συχνότητα και βαρύτητα από τις

αναμενόμενες για κάθε παράγοντα χωριστά. Συγκεκριμένα για την μυελοτοξικότητα και την καρδιοτοξικότητα που σχετίζονται με τη χορήγηση δοξορουβικίνης δε βρέθηκε να αυξάνει ούτε η συχνότητα εμφάνισης αλλά ούτε και η βαρύτητα από την πρόσθετη χορήγηση του sorafenib σε δόση 400 mg δύο φορές την ημέρα. Το φαρμακοκινητικό προφίλ του sorafenib δεν επηρεάστηκε σε αντίθεση με τη δοξορουβικίνη για την οποία σημειώθηκε μέτρια αύξηση της συγκέντρωσης (C_{max}) στο πλάσμα γεγονός όμως που δε συσχετίστηκε με αυξημένη συχνότητα ή βαρύτητα επιπλοκών. Τέλος θετικά ήταν και τα αποτελέσματα για την ανταπόκριση στη θεραπεία με ποσοστό ελέγχου της νόσου 69% σε χρόνο παρακολούθησης 17,4 εβδομάδες. (Richly H. et al, *Europ. J. of Cancer* 2009).

Ακολούθησε τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή κλινική μελέση σε φάση II με 96 ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο ηπατοκυτταρικού καρκίνου, για την περαιτέρω εκτίμηση της δραστηριότητας του συνδυασμού δοξορουβικίνης με sorafenib έναντι μονοθεραπείας με δοξορουβικίνης (δοξορουβικίνης + placebo) (Abou-Alfa GK, *J Natl Compr Canc Netw.* 2009). Σημειώθηκε **κλινικά σημαντική επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης** για την ομάδα ασθενών που έλαβαν sorafenib σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη και συγκεκριμένα 13,7 μήνες, έναντι 6,5 μήνες για τους ασθενείς με τη δοξορουβικίνη και placebo (p=0,0049). Τα αποτελέσματα δεν ήταν το ίδιο θετικά και για το χρόνο ελεύθερο υποτροπής (TTP) καθώς εκτιμήθηκε στους 9 μήνες για το συνδυασμό με sorafenib και στους 5 μήνες για τη δοξορουβικίνη + placebo (Abou-Alfa GK, *J Natl Compr Canc Netw.* 2009). Σε ότι αφορά την τοξικότητα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές για τις δύο ομάδες ασθενών. Εξαίρεση αποτελεί η αυξημένη συχνότητα εμφάνισης αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας στην ομάδα του sorafenib (19%) αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό καθώς μόνο το 2% από αυτές τις περιπτώσεις ήταν μεγάλης βαρύτητας (grade 3 & 4) σε σύγκριση με το 2% όλων των περιπτώσεων ανεξαρτήτου βαρύτητας για την ομάδα της δοξορουβικίνης με το placebo (Abou-Alfa GK, *J Natl Compr Canc Netw.* 2009). Σημαντικός περιορισμός στην μελέτη είναι το γεγονός ότι δε συμπεριέλαβε ομάδα ασθενών σε μονοθεραπεία με sorafenib. Έτσι η σημαντική επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης που παρατηρήθηκε δεν μπορεί να αποδοθεί στην ενίσχυση της αναμενόμενης δράσης του sorafenib από την πρόσθετη χορήγηση της δοξορουβικίνης. Για το λόγο αυτό συντάχθηκε και εξελίσσεται άλλη τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για την συγκριτική πλέον εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του συνδυασμού sorafenib με δοξορουβικίνη **έναντι**

sorafenib ως μονοθεραπεία. Τα αποτελέσματα αναμένονται με ενδιαφέρον (Abou-Alfa GK 2009)

Τέλος είναι πιθανή η συνεργική δράση του sorafenib με τον χημειοθεραπευτικό παράγοντα μιτομυσίνη για ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο (*Dima G. et al, Ann Oncol 2008*). Σε κλινική μελέτη με 22 ασθενείς που έλαβαν sorafenib 400 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με εβδομαδιαία εφάπαξ χορήγηση μιτομυσίνης 10 mg/m², η αντικειμενική ανταπόκριση με βάση τα κριτήρια RECIST εκτιμήθηκε στο 73% (16 από τους 22 ασθενείς) και συγκεκριμένα 5 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση (PR) και 11 ασθενείς σταθερή νόσο (SD) (*Dima G. et al, Ann Oncol 2008*).

Πλήθος ακόμη κλινικών μελετών βρίσκονται σε εξέλιξη για τη συνδυασμένη χορήγηση του sorafenib με διάφορους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο και πιθανώς τα επόμενα χρόνια να έχουμε μία ακόμη αποτελεσματική θεραπευτική κλινική προσέγγιση για αυτή την ιδιαίτερη ομάδα ασθενών με προχωρημένο στάδιο ηπατοκυτταρικού καρκίνου.

Άλλοι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες

Εν αναμονή των κλινικών αποτελεσμάτων για όλους τους υπόλοιπους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες ως μονοθεραπεία στην θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, γίνονται προσπάθειες προς την κατεύθυνση της συνδυασμένης χορήγησης του sorafenib με άλλους αντιαγγειογενετικούς μοριακούς παράγοντες με σκοπό την μεγιστοποίηση στο κλινικό όφελος για τους ασθενείς. Λόγω του πρόσφατου χαρακτήρα του συνόλου των δεδομένων για το sorafenib ειδικά αλλά και γενικά για τους αντιαγγειογενετικούς παράγοντες στην θεραπεία του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, οι περισσότερες κλινικές μελέτες για τη συνδυασμένη χορήγηση του sorafenib βρίσκονται σε φάση σχεδιασμού ή σε εξέλιξη και αναμένονται τα πρώτα αποτελέσματα. Είναι όμως ενδεικτικές για το κλινικό ενδιαφέρον που συγκεντρώνεται γύρω από το sorafenib και επίσης αντικατοπτρίζουν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που σε πρώτη φάση έχουν προκύψει από προκλινικές πειραματικές μελέτες.

12. ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ

ΔΙΑΡΤΗΡΙΑΚΟ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ (TACE)

12.1 Sorafenib ως adjuvant treatment μετά από χειρουργική εκτομή ή τοπική εφαρμογή ablation

Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον, η σύγχρονη κλινική έρευνα στρέφεται στην εκτίμηση της χορήγησης του sorafenib ως επιβοηθητική θεραπεία (adjuvant treatment), μετά από την εφαρμογή δυνητικά ιάσιμων μορφών τοπικής θεραπείας όπως η χειρουργική εξαίρεση του όγκου, η τοπική εφαρμογή θερμοκαυτηρίασης (ablation) αλλά και η εφαρμογή διαρτηριακού χημειοεμβολισμού, σε πιο αρχικά στάδια του ηπατοκυτταρικού καρκίνου (*L lovet JM. et al, J.of Hepatology 2008*).

Το 40% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με ηπατοκυτταρικό καρκίνο σταδιοποιούνται σε αρχικό στάδιο για τη νόσο και είναι υποψήφιοι για την εφαρμογή τοπικών μορφών θεραπείας με στόχο την ίαση (χειρουργική θεραπεία, μεταμόσχευση ήπατος, διαδερμική έγχυση αιθανόλης, διαδερμική εφαρμογή ραδιοσυχνότητων και μικροκυμάτων) (*L lovet JM. et al, J.Hepatology 2008*). Με αυτές τις θεραπευτικές προσεγγίσεις η 5ετής επιβίωση φτάνει το 50-70% (*El-Serag HB. et al, Gastroenterology 2008*). Δυστυχώς όμως έχει βρεθεί ότι παρά την αρχική θετική ανταπόκριση στη θεραπεία, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος για την εμφάνιση τοπικής υποτροπής της νόσου μέσα στα επόμενα χρόνια. Είναι πιθανό η χορήγηση του sorafenib σε αυτές τις περιπτώσεις ως adjuvant treatment να μπορεί να ενισχύσει τα θετικά αποτελέσματα της αρχικής θεραπείας αλλά κυρίως να αποτρέψει ή να επιβραδύνει την εμφάνιση τοπικής υποτροπής.

Σε αυτή τη λογική έχουν συνταχθεί και εξελίσσονται μια σειρά από κλινικές μελέτες όπως η **STORM trial** (Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma). Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, κλινική μελέτη σε φάση III, που βρίσκεται σε φάση εξέλιξης και στόχο έχει την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας αλλά και της ασφάλειας της χορήγησης του sorafenib ως adjuvant treatment, μετά την εφαρμογή χειρουργικής επέμβασης ή τοπικής εφαρμογής ablation σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Η πρόσθετη χορήγηση του sorafenib θα συγκριθεί με ομάδα ελέγχου που θα λαμβάνει placebo.

Πρωταρχικός στόχος της μελέτης είναι η εκτίμηση του χρόνου επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής (RFS) και δεύτεροι στόχοι η εκτίμηση του χρόνου υποτροπής (TTR), και ο χρόνος επιβίωσης (OS) (Bayer HealthCare AG: Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (STORM). (on line) Available at: www.clinicaltrials.gov (ClinicalTrials.gov identifier NCT00692770) (Accessed 2008 Oct 23).

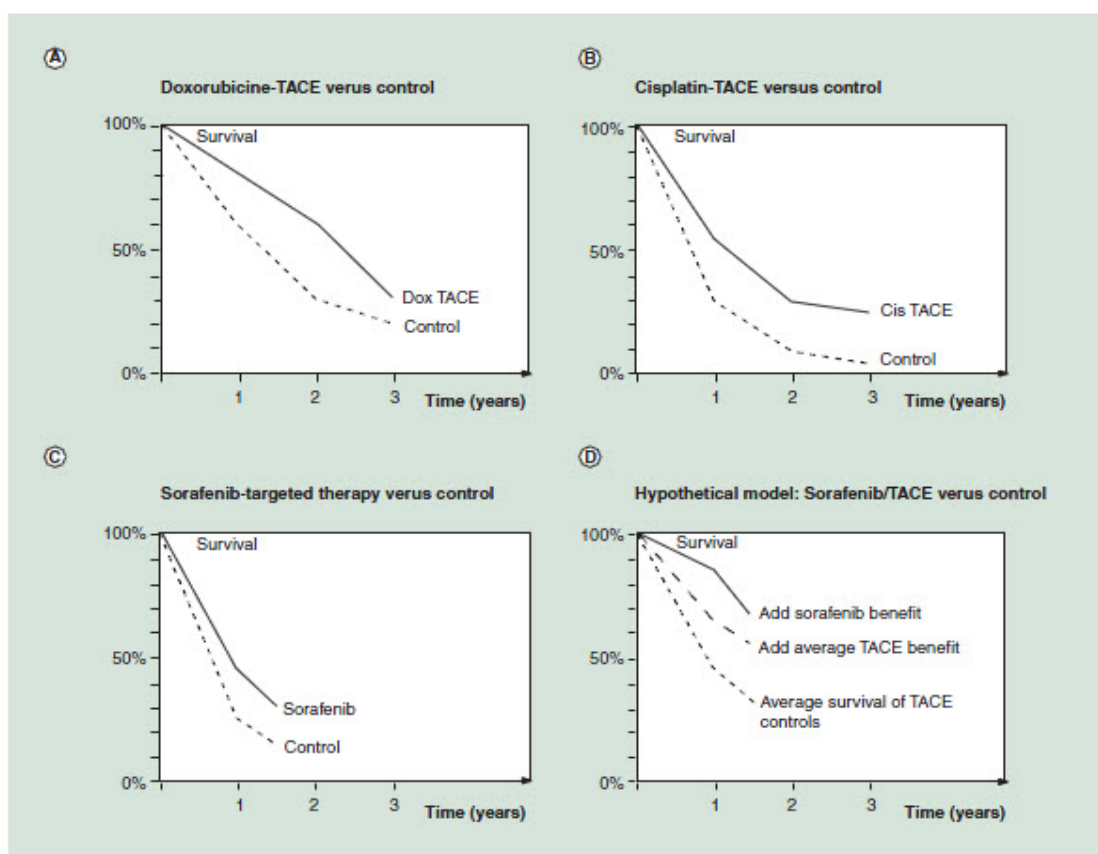
12.2 Μηχανισμός συνεργικής δράσης

Πρόσθετα, πολλές κλινικές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη για την εκτίμηση της χορήγησης sorafenib με τη μορφή adjuvant treatment, σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο για ενδιάμεσο στάδιο της νόσου (intermediate-stage disease). ασθενείς με ενδιάμεσο στάδιο της νόσου, αποτελούν το 20% του συνόλου των νέων περιπτώσεων διάγνωσης ηπατοκυτταρικού καρκίνου και αντιστοιχούν σύμφωνα με το σύστημα ταξινόμησης της Βαρκελώνης σε στάδιο B (BCLC stage B). Για τους ασθενείς αυτούς η χειρουργική θεραπεία δεν αποτελεί επιλογή. Επίσης έχει βρεθεί να περιορίζεται σημαντικά και η αποτελεσματικότητα των τοπικών ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών όπως η διαδερμική εφαρμογή ραδιοσυχνοτήτων και η διαδερμική έγχυσης αιθανόλης, καθώς αυξάνει η διάμετρος των εστιακών αλλοιώσεων. Έτσι θεραπεία εκλογής αποτελεί σήμερα ο διαρτηριακός χημειοεμβολισμός αν και για κάποιους είναι αρκετά αμφιλεγόμενο θέμα. Αρχικά σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες που συνέκριναν τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) και εμβολισμό (TAE) με την καλύτερη συμπτωματική θεραπεία σε ασθενείς με ενδιάμεσο στάδιο της νόσου, παρατηρήθηκε μικρού βαθμού υπεροχή της επεμβατικής θεραπείας (Llovet JM. *Et al, Lancet* 2002 / Lo CM. *et al, Hepatology* 2002). Στη συνέχεια, ακολούθησε μια μετα-ανάλυση όλων των προηγούμενων κλινικών μελετών η οποία και συσχέτισε τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) με σημαντικό κλινικό όφελος στην επιβίωση των ασθενών έτσι ώστε να θεωρείται πλέον η θεραπεία εκλογής σε αυτό το στάδιο της νόσου (Llovet JM, Bruix J. *Hepatology* 2003). Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι δεν υπάρχουν κλινικά δεδομένα για την υπεροχή του διαρτηριακού χημειοεμβολισμού (TACE) έναντι του διαρτηριακού έμβολισμού (TAE) (Marelli L. *et al, Cardiovasc. Intervent.Radiol.* 2007).

Ο μηχανισμός δράσης του διαρτηριακού χημειοεμβολισμού στηρίζεται στο γεγονός ότι μια εστιακή αλλοίωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου με διάμετρο >2 cm χαρακτηρίζεται αγγειοβριθής και αιματώνεται σχεδόν αποκλειστικά από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας. Ο εκλεκτικός λοιπόν εμβολισμός των τροφοφόρων κλάδων της ηπατικής αρτηρίας οδηγεί σε εκτεταμένη ισχαιμική νέκρωση του καρκινικού ιστού. Έχει βρεθεί όμως ότι η περιφερική ζώνη σε μια εστιακή αλλοίωση έχει την τάση να ανθίσταται στην προκληθείσα ισχαιμία και παραμένει βιώσιμη, ως αποτέλεσμα της επικουρικής αιμάτωσης που δέχεται αυτή η περιοχή από την μερική διάχυση της πυλαίας κυκλοφορίας του γειτονικού φυσιολογικό ηπατικού παρεγχύματος (Kim YB. et al, *Histopathology* 2001). Το φαινόμενο αυτό επιτείνεται στις περιπτώσεις που συνυπάρχει εξωηπατική επέκταση της νόσου (Kuroda C. et al, *Cancer* 1991). Οι συνθήκες υποξίας που επικρατούν διεγείρουν τους μηχανισμούς της αγγειογένεσης και ταυτόχρονα τα καρκινικά κύτταρα απαντούν με αύξηση του ρυθμού πολλαπλασιασμού και καταστολή της απόπτωσης. Πράγματι από μελέτες έχει βρεθεί ότι μετά τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό αυξάνεται σημαντικά η συγκέντρωση για διάφορους αυξητικούς αγγειογενετικούς παράγοντες, κυρίως για τον VEGF, τον BFG, και τον IGF-2 τόσο στον ιστό όσο και στο πλάσμα (Li X. et al, *World J. Gastroenterol* 2004 / Sergio A. et al, *Am. J. Gastroenterol* 2008 / Song BC. et al, *Cancer* 2001). Επίσης μελέτες με ανοσοιστοχημικές τεχνικές όπου χρησιμοποιήθηκαν αντισώματα έναντι του CD34, υποστηρίζουν ότι η νεοαγγειογενετική δραστηριότητα μετά την εφαρμογή διαρτηριακού χημειοεμβολισμού ξεκινάει και είναι πιο έκδηλη σε ακτίνα περίπου 5 mm από το κέντρο της εστιακής βλάβης (Kim YB. et al, *Histopathology* 2001).

Οι συνθήκες αυτές ευνοούν την τοπική υποτροπή της νόσου παρά την αρχική καλή ανταπόκριση στον χημειοεμβολισμό γεγονός που σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση. Εκτός από την τοπική υποτροπή, αυξημένος εμφανίζεται και ο κίνδυνος για μεταστατική επέκταση της νόσου (Erler JT. et al, *Nature* 2006). Έχει βρεθεί ότι στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο η μεταστατική ικανότητα εξαρτάται σημαντικά από το αυξημένο επίπεδο ενεργοποίησης για την πρωτεΐνης Rac (οικογένεια πρωτεϊνών Rho) κύριος ρυθμιστικός παράγοντας για την οποία είναι επίσης ο VEGF (Lee TK. et al, *Clin. Cancer Res* 2006). Έτσι τα αυξημένα επίπεδα του VEGF μετά τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό ευνοούν την μετάστατική επέκταση της νόσου και πιθανώς συμβάλλει σε αυτό και η ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων της IGF-2 (Song BC. et

al, Cancer 2001). Γίνεται λοιπόν σαφές από τα παραπάνω ότι η πρόγνωση μετά τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τον VEGF. Συνεπώς ο συνδυασμός της συστηματικής χορήγηση του sorafenib με τον διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) φαντάζει πολύ ελκυστική πρόταση με στόχο την μεγιστοποίηση του κλινικού αποτελέσματος και την αποτροπή πιθανής τοπικής υποτροπής ή μεταστασης της νόσου



Εικόνα 22: Σχηματική απεικόνιση σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε προχωρημένο στάδιο. Το πρόσθετο όφελος στην επιβίωση Α) μετά την εφαρμογή διαρτηριακού χημειοεμβολισμού με δοξορουβικίνη (dox TACE) Β) μετά την εφαρμογή διαρτηριακού χημειοεμβολισμού με σισπλατίνη (Cis TACE) Γ) μετά την συστηματική χορήγηση sorafenib Δ) Σε ένα υποθετικό μοντέλο το πιθανό πρόσθετο όφελος από την συνδυασμένη χορήγηση sorafenib με διαρτηριακό χημειοεμβολισμό (TACE) λαμβάνοντας υπόψη την αθροιστική δράση. (Strebel B.M, Expert Rev.Anticancer Ther. 2008)

12.3 Πρότυπα συνδυασμένης χορήγησης

Αν και υπάρχουν αρκετές κλινικές μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση που βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη, σε θεωρητικό επίπεδο υπάρχουν πολλοί προβληματισμοί που πρέπει να απαντηθούν πρωτίστως για μια τέτοιας μορφής συνδυασμένη θεραπεία. Το πρώτο θέμα που ανακύπτει είναι ποιο θα πρέπει να είναι το πρότυπο της χρονικής συσχέτισης των δύο μορφών θεραπείας. Το sorafenib είναι συστηματική μορφή θεραπείας και χορηγείται σε συνεχή καθημερινή βάση ενώ ο διαρτηριακός χημειοεμβολισμός εφαρμόζεται σε διαλείπουσα βάση και ο κατάλληλος χρόνος οριοθετείται από παράγοντες που εξατομικεύονται για τον κάθε ασθενή (ανταπόκριση, επίπεδα χολερυθρίνης στο πλάσμα, γενική κατάσταση ασθενούς κ.ά) καθώς δεν υπάρχουν μελέτες που να συμφωνούν σε συγκεκριμένο χρονικό πρωτόκολλο. Προκύπτουν λοιπόν τρία διαφορετικά πρότυπα χρονικού συνδυασμού, αυτό της διαδοχικής χορήγησης (sequential scedule), της διακοπτόμενης χορήγησης (interrupted scedule) και της συνεχούς χορήγησης (conitnous scedule), καθένα από τα οποία έχει σαφή πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που θα πρέπει να έχουμε υπόψη (*Strebel B.M, Expert Rev.Anticancer Ther. 2008*)

➤ Διαδοχική χορήγηση (sequential scedule)

Σε αυτή την περίπτωση, το πρωτόκολλο προβλέπει την έναρξη της συστηματικής χορήγησης του sorafenib μετά την ολοκλήρωση των όποιων συνεδριών χημειοεμβολισμού έχουν προγραμματιστεί για τον κάθε ασθενή (εικόνα 14) (*Strebel B.M, Expert Rev.Anticancer Ther. 2008*).

Σε αυτό το σχήμα το sorafenib λειτουργεί ως adjuvant treatment με στόχο τα κύτταρα που παραμένουν βιώσιμα μετά τον χημειοεμβολισμό και την αποτροπή πιθανής υποτροπής της νόσου. Το κύριο μειονέκτημα είναι ότι δεν προβλέπεται πιθανή συνέργική δράση για τις δύο θεραπείες καθώς εφαρμόζονται σε διαφορετικό χρόνο και τα κύτταρα που επιβιώνουν από τον χημειοεμβολισμό (residual cells) παραμένουν χωρίς θεραπεία για αρκετό χρονικό διάστημα μέχρι την έναρξη της συμπληρωματικής χορήγησης του sorafenib(*Strebel B.M, Expert Rev.Anticancer Ther. 2008*). Από την άλλη είναι το θεραπευτικό σχήμα με το ασφαλέστερο τοξικό

προφίλ καθώς δεν προβλέπεται αθροιστικότητα της τοξικής δράσης για τις δύο θεραπείες (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2008).

➤ **Διακοπτόμενη χορήγηση (interrupted scedule)**

Σε αυτή την περίπτωση προβλέπεται η διακοπή της συστηματικής χορήγησης του (εικόνα 14) sorafenib στο χρόνο έναρξης του διαρτηριακού χημειοεμβολισμού (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2008).

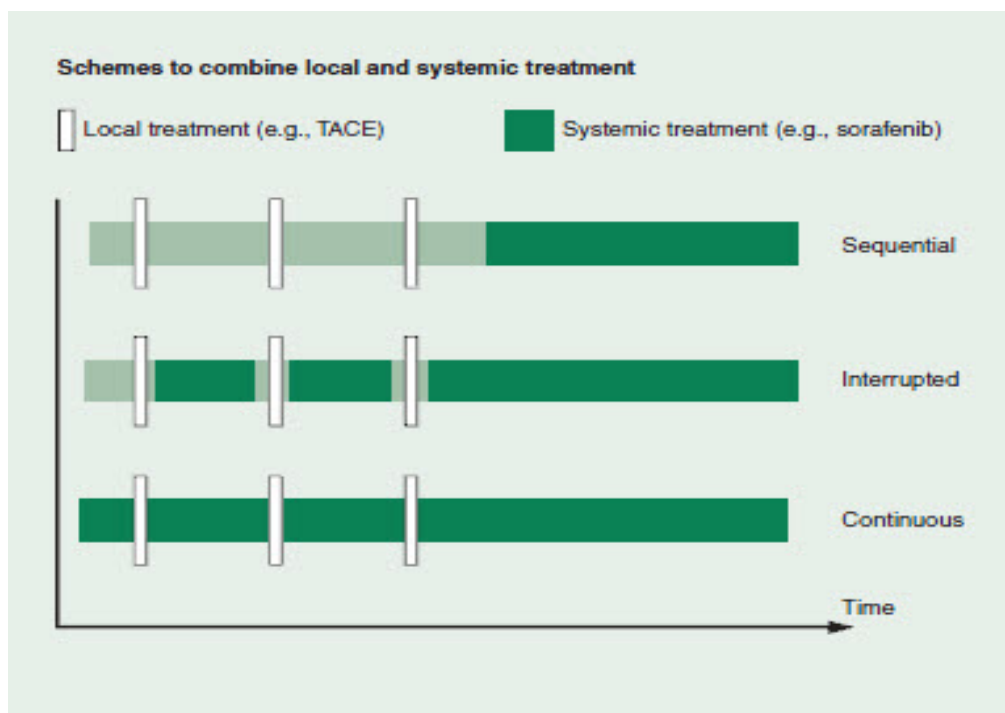
Σημαντικό είναι το πλεονέκτημα που σχετίζεται με την διακοπή της αντιαγγειογενετικής θεραπείας σε αυτή τη φάση, καθώς αποτρέπει την εμφάνιση επιπλοκών μετά τον χημειοεμβολισμό, όπως η πλημμελή ανάκαμψη του ηπατικού παρεγχύματος, ο σχηματισμός αποστημάτων και η αιμορραγία, μιας και υπάρχουν ερευνητικά δεδομένα που υπογραμμίζουν τη σημασία της νεοαγγειογένεσης ως αντιρροπιστικό μηχανισμό για την ανάκαμψη της φυσιολογική ηπατικής λειτουργίας (Drixler TA. *et al, Ann. Surg* 2002). Παραμένει όμως σημαντικό μειονέκτημα και σε αυτή την περίπτωση η μη συνεργική δράση των δύο μορφών θεραπείας καθώς η διακοπή για το sorafenib επιβάλλεται αρκετές ημέρες πριν το χρόνο του χημειοεμβολισμού μιας και ο χρόνος ημίσειας ζωής του ξεπερνάει την μία ημέρα (25h - 48h). Αυτό συνεπάγεται ότι στο χρόνο του χημειοεμβολισμού τα επίπεδα για το sorafenib είναι σε υποθεραπευτικά όρια (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2008).

➤ **Συνεχής χορήγηση (continous scedule)**

Σε αυτό το πρότυπο η συστηματική χημειοθεραπεία ξεκινάει πριν την εφαρμογή του πρώτου χημειοεμβολισμού, συνεχίζει να χορηγείται χωρίς διακοπή στο χρόνο που γίνονται οι χημειοεμβολισμοί αλλά και αμέσως μετά (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2008). Ως είναι αναμενόμενο αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα για εμφάνιση επιπλοκών μετά τον κάθε χημειοεμβολισμό αλλά είναι το θεραπευτικό σχήμα με την καλύτερη προοπτική σε ότι αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther.* 2008).

Είναι γνωστό ότι η ανταπόκριση στο χημειοεμβολισμό σχετίζεται με τα επίπεδα του VEGF και συγκεκριμένα όσο χαμηλότερα είναι τα τελευταία τόσο καλύτερη αναμένεται η ανταπόκριση (Sergio A. *et al, Am. J. Gastroenterol.* 2008). Επίσης στη

μελέτη του Li X. et al, (Li X. et al, *World J.Gastroenterol.2004*) βρέθηκε ότι η μέγιστη αύξηση του VEGF παρατηρείται την 1^η ημέρα μετά την επέμβαση και φτάνει έως και 160% σε σχέση με τα αρχικά επίπεδα (baseline) ενώ αμέσως μετά αρχίζει σταδιακή μείωση και χαρακτηριστικά την 2^η και 3^η ημέρα τα επίπεδα κυμαίνονται στο 130% και 120% σε σχέση με την αρχική τιμή, αντίστοιχα (Li X. et al, *World J.Gastroenterol.2004*). Συνεπώς είναι κριτικό σημείο για την επιτυχία της συνδυασμένης αυτής θεραπείας, αμέσως μετά τον χημειοεμβολισμό να είναι δραστικά τα επίπεδα για τον αντι-VEGF, αντιαγγειογενετικό παράγοντα (Strebel B.M, *Expert Rev.Anticancer Ther. 2008*).



Εικόνα 23: Πρότυπα συνδυασμένης χορήγησης του sorafenib με διαστηριακό χημειοεμβολισμό TACE Α) Σε διαδοχική χορήγηση η συστηματική αγωγή ξεκινάει αμέσως μετά την τελευταία συνεδρία χημειοεμβολισμού Β) Σε διεκοπτόμενη χορήγηση η συστηματική αγωγή σταματάει λίγο πριν τον χημειοεμβολισμό και ξεκινάει λίγο μετά το πέρας της διαδικασίας και Γ) Σε συνεχή χορήγηση η συστηματική αγωγή συνεχίζει να δίδεται χωρίς διαλείμματα στο χρόνο που εφαρμόζεται ο χημειοεμβολισμός. (Strebel B.M, *Expert Rev .Anticancer Ther. 2008*)

13. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΣΤΗ ΜΟΡΙΑΚΗ-ΒΙΟΛΟΓΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΜΕ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΗ ΑΞΙΑ

Τα τελευταία 25 χρόνια έχει επικρατήσει η εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία να στηρίζεται στις διάφορες απεικονιστικές μεθόδους. Τα πρώτα συστήματα κριτηρίων (WHO, RECIST) βασίστηκαν στην εκτίμηση των ανατομικών ορίων μιας βλάβης με τη θεώρηση ότι ο όγκος είναι σφαιρικός και οι μεταβολές των ανατομικών ορίων σχετίζονται με την αναλογία των καρκινικών κυττάρων που καταστρέφονται (*James K. et al, J Natl Cancer Inst 1999*). Συγκεκριμένα το σύστημα κριτηρίων της WHO ορίζει ότι το μέγεθος της βλάβης εκτιμάται από το άθροισμα δύο διαστάσεων (η μέγιστη διάμετρος και η μέγιστη κάθετη διάμετρος σε αυτήν) (*James K. et al, J Natl Cancer Inst 1999*), ενώ το σύστημα των κριτηρίων RECIST μεταγενέστερα, απλοποίησε τις μετρήσεις με την επικράτηση της μονοδιάστατης εκτίμησης του μεγέθους μιας βλάβης και συγκεκριμένα αυτή της μέγιστης διαμέτρου (*Therasse P. et al, J Natl Cancer Inst 2000*).

Αν και τα δύο αυτά συστήματα κριτηρίων επικράτησαν για πολλά χρόνια, δεν είναι λίγες οι αναφορές για την χαμηλή αξιοπιστία σε διάφορες μορφές καρκίνου (π.χ. καρκίνος προστάτη, στρωματικοί όγκοι γαστρεντερικού συστήματος), για ασυμβατότητα με άλλες όπως το λέμφωμα και για τη δύσκολη εφαρμογή σε παιδιατρικούς ασθενείς (*Therasse P. et al, European Journal of Cancer 2006*). Επίσης πολλές ήταν οι ασάφειες και οι παρερμηνείες που επικράτησαν ανάμεσα στις διάφορες ερευνητικές ομάδες για τον τρόπο εφαρμογής αυτών των κριτηρίων γεγονός που οδήγησε σε περαιτέρω τροποποιήσεις μέχρι και πολύ πρόσφατες αναθεωρήσεις των συστημάτων ταξινόμησης με βάση την ανταπόκριση. Ειδικά όμως για την περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου, η ανάπτυξη και επικράτηση των σύγχρονων κυτταροστατικών μορφών θεραπείας (χημειοθεραπεία, τοπικές ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές, μοριακές αντιαγγειογενετικές θεραπείες) θέτει εκ νέου, προς αμφισβήτηση τα υπάρχοντα κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία και γεννά την ανάγκη για έναν νέο σύστημα αξιολόγησης που θα ανταποκρίνεται στα νέα δεδομένα.

Η απλή εκτίμηση των ανατομικών ορίων μιας βλάβης, δεν λαμβάνει υπόψη το βαθμό πιθανής νέκρωσης μέσα στη βλάβη, που είναι και το ζητούμενο για τις κυτταροστατικές θεραπείες. Οι τελευταίες, δε στοχεύουν στην σμίκρυνση (shrinkage)

μιας βλάβης στόχου αλλά στην αναστολή της περαιτέρω ανάπτυξης (στάση) επιφέροντας νέκρωση (Ratain MJ. et al, *J Clin Oncol* 2006 / Galle P.R. et al, *Hepatology* 2008). Ευρήματα από κλινικοπαθολογοανατομικές μελέτες δείχνουν ότι ο βαθμός της νέκρωσης μέσα σε μια βλάβη δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύεται από την αντίστοιχη μείωση των ανατομικών της ορίων (Bruix J. et al, *J. Hepatology* 2001). Αντίθετα, πολλές φορές η αρχική φλεγμονώδης αντίδραση μετά την έναρξη της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή αύξηση των διατάσεων μιας βλάβης γεγονός που μπορεί να εκληφθεί λανθασμένα ως επιδείνωση (Charles R. Meyer et al. *Translational Oncology* 2009). Πράγματι με τις δυνατότητες της σύγχρονης τεχνολογίας για την τρισδιάστατη απεικόνιση στο χώρο, γνωρίζουμε σήμερα ότι η ποιοτική σύσταση ενός όγκου παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Τα καρκινικά κύτταρα καταλαμβάνουν ένα μόνο τμήμα από τον συνολικό όγκο και το υπόλοιπο αντιστοιχεί σε φλεγμονώδη στοιχεία, οίδημα, ινώδη ιστό και περιοχές νέκρωσης (Charles R. Meyer et al. *Translational Oncology* 2009). Είναι λοιπόν λογικό ότι αυξομειώσεις του απόλυτου μεγέθους μιας βλάβης μπορεί να οφείλονται σε μεταβολές του μη καρκινικού στοιχείου και επίσης δεν είναι απαραίτητο να αυξάνεται μια βλάβη συμμετρικά, αντίθετα ο ρυθμός αύξησης μπορεί να είναι διαφορετικός για το κάθε επιμέρους συστατικό (Yankelevitz DF. et al. *Radiology* 2000). Έτσι λοιπόν η μονομερής εκτίμηση του μεγέθους μιας βλάβης, φαντάζει αναξιόπιστο μέτρο για την εκτίμηση της δραστηριότητας μιας θεραπείας καθώς ο κίνδυνος υποεκτίμησης είναι μεγάλος.

Σε αυτή τη λογική το 2000 η Αμερικανική Ένωση Μελέτης του Ήπατος (*American Association for the Study of the Liver, AASLD*) δημοσίευσε τις κατευθυντήριες οδηγίες EASL (EASL guidelines) για την εκτίμηση της ανταπόκρισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στις τοπικά εφαρμοζόμενες μορφές θεραπείας. Οι οδηγίες EASL χρησιμοποιούν τα κριτήρια της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας για την εκτίμηση της ανταπόκρισης, μόνο που δεν υπολογίζουν τα ανατομικά όρια της βλάβης στόχου αλλά την περιοχή που αντιστοιχεί σε νέκρωση μέσα στη βλάβη δηλαδή αλλαγές του βιώσιμου όγκου μιας παθολογικής εστίας. Συγκεκριμένα ως νέκρωση ορίζεται η περιοχή που στην αρτηριακή φάση του δυναμικού ελέγχου δεν εμπλουτίζεται από το μέσο ενίσχυσης ενώ αντίθετα περιοχές με έντονο εμπλουτισμό αντιστοιχούν σε βιώσιμο ανθεκτικό στη θεραπεία καρκινικό στοιχείο (residual).

Ανάλογα με το βαθμό σκιαγραφικής ενίσχυσης ορίζονται τέσσερις διαφορετικές κατηγορίες ανταπόκρισης.

Οι Forner A. et al, (*Forner A. et al, Cancer 2009*) συνέκριναν τα κριτήρια RECIST με τις οδηγίες EASL για την εκτίμηση της ανταπόκρισης 55 ασθενών με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο στην εφαρμογή διαρτηριακού χημειοεμβολισμού με φορτισμένα σωματίδια δοξορουβικίνης και στην διαδερμική εφαρμογή ablation. Σύμφωνα με τη μελέτη, τα κριτήρια RECIST σχετίζονται με υποεκτίμηση της αποτελεσματικότητας και δεν θα πρέπει να βρίσκουν εφαρμογή στην περίπτωση εφαρμογής τοπικών ελάχιστα επεμβατικών μορφών θεραπείας για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Είναι λοιπόν μια απρόβλεπτη σε μεγάλο βαθμό διαδικασία που απαιτεί καταληκτικά σημεία για την ποσοτική και ποιοτική εκτίμηση του βιολογικού και κλινικού αποτελέσματος για τον συγκεκριμένο στόχο. Επίσης δύο σημαντικές προεκτάσεις της κλινικής εφαρμογής των αντιαγγειογενετικών παραγόντων είναι η ανάπτυξη αντίστασης στην ανταπόκριση μέσα από πολυπαραγοντικούς μοριακούς μηχανισμούς και η παρουσία σημαντικών τοξικών παρενεργειών. Για την αποφυγή, την πρόληψη και την διαχείριση των δύο αυτών ανεπιθύμητων γεγονότων είναι απαραίτητη η στάθμιση κριτηρίων επιλογής των κατάλληλων υποψήφιων ασθενών με στόχο την μεγιστοποίηση του κλινικού αποτελέσματος μέσα από ένα πλαίσιο χαμηλής τοξικότητας (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*). Τέλος ένα σημαντικό πρόβλημα που προκύπτει είναι αυτό του κόστους των πραγματικά δαπανηρών αυτών μορφών θεραπείας. Σε μια προσπάθεια να μην αποτελέσουν τα οικονομικά κριτήρια περιοριστικό παράγοντα για τη διάθεση και την εφαρμογή των πρόσφατων αντιαγγειογενετικών μορφών θεραπείας αλλά και για την ανάπτυξη νέων εξελιγμένων παραγόντων, φαντάζει επιτακτική η ανάγκη για ανίχνευση καταληκτικών παραμέτρων πρόγνωσης και εκτίμησης της κλινικής ανταπόκρισης για την επιλογή των κατάλληλων ασθενών (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*).

Στην προσπάθεια λοιπόν για την ανίχνευση μηχανισμών πρόγνωσης και εκτίμησης της ανταπόκρισης στις νέες μορφές θεραπείας, η έρευνα στρέφεται στην αναζήτηση καταληκτικών ενδιάμεσων βιομορίων της διαδικασίας της νεοαγγειογένεσης με τρόπο που να μπορούν να συσχετιστούν με το επίπεδο της νόσου και τον μηχανισμό της θεραπείας. Η μεγάλη φαινοτυπική και παθοφυσιολογική ετερογένεια που χαρακτηρίζει την διαδικασία της καρκινογένεσης καθιστά την στάθμιση

προγνωστικών παραμέτρων πραγματική πρόκληση. Είναι πολλοί οι περιορισμοί και τα προβλήματα που δημιουργούνται και μέχρι στιγμής δεν υπάρχει συμφωνία για έναν προγνωστικό έγκυρο δείκτη (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*). Το ιδανικό θα ήταν να μπορούμε να προβλέψουμε την ανταπόκριση και το κλινικό αποτέλεσμα με την εκτίμηση μιας και μόνο παραμέτρου μέσα από την επεξεργασία ιστολογικού δείγματος του όγκου πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η βιολογία όμως ενός όγκου είναι απρόβλεπτη διαδικασία και διαφοροποιείται ανάλογα με τις συνθήκες του περιβάλλοντος και την ενδογενή του δυναμική. Πράγματι η βιολογία του πρωτοπαθούς καρκίνου διαφοροποιείται από αυτή του μεταστατικού και επίσης τείνει να αλλάζει με την πρόοδο της νόσου και την εφαρμογή της θεραπείας (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*). Επίσης ο όγκος χαρακτηρίζεται από περιοχική ετερογένεια. Η ποιοτική και ποσοτική του σύσταση διαφοροποιείται σημαντικά μέσα στα ανατομικά όρια της βλάβης και αντίστοιχα ποικίλλει και το επίπεδο της αγγειογενετικής δραστηριότητας (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*). Συνεπώς ένα ιστολογικό δείγμα πριν την έναρξη της θεραπείας δεν θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει την βιολογική συμπεριφορά του όγκου κατά την εξέλιξη της θεραπείας. Αντίθετα απαιτείται ένας βιομοριακός δείκτης με φαρμακοδυναμική συμπεριφορά (pharmacodynamic biomarker) που να αντανakλά τις τροποποιήσεις από τη συγκεκριμένη θεραπεία στον μοριακό στόχο και να συσχετίζεται με το κλινικό αποτέλεσμα (predictive biomarker) (*Jain RK. et al, Nat. Rev. Clin. Oncol 2009*).

Μέχρι στιγμής πολλοί διαφορετικοί βιολογικοί παράγοντες βρίσκονται υπό έρευνα αλλά για κανέναν δεν υπάρχει απόλυτη συμφωνία και δεν έχει βρεθεί απόλυτη συσχέτιση με το κλινικό αποτέλεσμα της θεραπείας. Τα μέχρι τώρα προκλινικά και κλινικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα αλλά κρίνονται ενθαρρυντικά για το μέλλον. Ένας σημαντικός λόγος αντιπαράθεσεων είναι οι διαφορετικές τεχνικές που προτείνονται για την εκτίμηση των βιομοριακών παραμέτρων. Διακρίνονται σε επεμβατικές (invasive), ελάχιστα επεμβατικές (minimally invasive) και μη επεμβατικές (non invasive) (*Brown AP. et al, Cancer Metastasis Rev2008*).

A. Επεμβατικές τεχνικές: σε αυτή την κατηγορία ανήκει η βιοψία. Η λήψη ιστολογικού δείγματος απευθείας από τον όγκο μας δίνει τη δυνατότητα να προσδιορίσουμε ποιοτικά και ποσοτικά τους βιομοριακούς δείκτες που εκφράζονται στον ιστό. Έχει το πλεονέκτημα σαν διαδικασία ότι παρέχει πρόσθετες πληροφορίες

για την ιστολογία και την μοριακή φυσιολογία του όγκου μέσα από τεχνικές επεξεργασίας όπως η ανοσοιστοχημεία, ELISA, η χρήση γονιδιακής μικροσυστοιχίας και η πρωτεομική ανάλυση. Προκύπτουν όμως πρακτικοί και ηθικοί, δεοντολογικοί προβληματισμοί για την εφαρμογή της τεχνικής. Από δεοντολογική άποψη η παγκόσμια ιατρική κοινότητα δεν συμφωνεί στην ανάγκη για πολλαπλές βιοψίες σε έναν ασθενή στα πλαίσια κλινικής παρακολούθησης και έρευνας, καθώς είναι διαδικασία επεμβατική με σημαντικούς κινδύνους επιπλοκών (*Helft PR. et al, Journal of Clinical Oncology 2006*). Πρόσθετα είναι δαπανηρή διαδικασία γεγονός που περιορίζει την εφαρμογή σε μεγάλες κλινικές μελέτες και φυσικά η αποτελεσματικότητα της τεχνική εξαρτάται από την εμπειρία και επιδεξιότητα του κλινικού γιατρού και εμπεριέχει τον κίνδυνο για λήψη ακατάλληλου, μη αντιπροσωπευτικού δείγματος. Τέλος εκφράζονται προβληματισμοί για το κατά πόσο είναι πιθανό ο επεμβατικός χαρακτήρας της διαδικασία να επηρεάσει την βιολογία εξέλιξη της νόσου αλλά και για τον πιθανώς αυξημένο και με τρόπο απρόβλεπτο κίνδυνο για αιμορραγία από τη δράση των αντιαγγειογενετικών παραγόντων (*Brown AP. et al, Cancer Metastasis Rev 2008*).

B. Ελάχιστα επεμβατικές τεχνικές: αφορούν στην λήψη δείγματος βιολογικών υγρών (πλάσμα, ούρα) για τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό κυκλοφορούντων ενδιάμεσων βιομορίων στην διαδικασία της αγγειογένεσης και της καρκινογένεσης γενικότερα. Σαν τεχνική έχει ελάχιστα επεμβατικό χαρακτήρα και σχετικά χαμηλό κόστος γεγονός που την κάνει προσιτή, διαθέσιμη και ανεκτή για τους ασθενείς. Οι τεχνικοί περιορισμοί είναι περιορισμένοι και σταθμίζεται εύκολα σαν διαδικασία. Επιπλέον δεν παρεμβαίνει στην βιολογική εξέλιξη της νόσου. Τρεις είναι οι κύριες κατηγορίες βιομορίων που ανιχνεύονται με αυτές τις τεχνικές, οι ελεύθεροι αυξητικοί παράγοντες και οι κυτταροκίνες, μοριακοί παράγοντες στην επιφάνεια των κυττάρων και ελεύθερα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι προγεννήτορες τους (*Brown AP. et al, Cancer Metastasis Rev2008*).

Γ. Μη επεμβατικές τεχνικές: πρόκειται για τις σύγχρονες απεικονιστικές τεχνικές με δυνατότητα εκτίμησης λειτουργικών παραμέτρων μεταβολισμού, οξυγόνωσης, διάχυσης και αιμάτωσης. Είναι ευρέως διαθέσιμες, προσφέρουν την δυνατότητα αναπαραγωγής και επαλήθευσης του αποτελέσματος ενώ συνθέτουν ανατομικές και λειτουργικές πληροφορίες ταυτόχρονα. Ο τύπος και η θέση του όγκου δεν αποτελεί περιορισμό και είναι εφικτή και ανώδυνη η επανάληψη στο χρόνο παρακολούθησης

ων ασθενών. Η ευρεία χρήση και αποδοχή αυτών των μη επεμβατικών τεχνικών περιορίζεται σημαντικά από την αδυναμία στάθμισης συγκεκριμένων τεχνικών πρωτοκόλλων με καθολική αποδοχή (*Brown AP. et al, Cancer Metastasis Rev2008*).

13.1 Προγνωστικοί βιολογικοί δείκτες μέσα από τις διάφορες απεικονιστικές τεχνικές

Πολλές απεικονιστικές τεχνικές έχουν αναπτυχθεί για την εκτίμηση αιμοδυναμικών λειτουργικών παραμέτρων που αντανakλούν την αγγειογενετική δραστηριότητα στον ιστό και τις μεταβολές μορφολογικές και λειτουργικές από την δράση αντιαγγειογενετικών παραγόντων. Μεταβολές στην ταχύτητα ροής, στον όγκο αιμάτωσης και στην διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων μπορούν να ανιχνευθούν και να ποσοτικοποιηθούν και έχει βρεθεί σε πολλές περιπτώσεις να σχετίζονται με το ποσοτικό και ποιοτικό αποτέλεσμα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας. Επίσης η δυνατότητα για φαρμακοκινητική ανάλυση του σκιαγραφικού μέσου ενίσχυσης σήματος με τη βοήθεια του μαγνητικού συντονισμού παρέχει διάφορες ημιποσοτικές και ποσοτικές κινητικές αιμοδυναμικές παραμέτρους (k_{ep} : exchange rate constant / K^{trans} : volume transfer constant / v_e : volume of extracellular space per unit volume of tissue) που μπορεί να λειτουργήσουν ως προγνωστικοί βιολογικοί δείκτες για την ανταπόκριση στην θεραπεία.

Μέχρι στιγμής καμία απεικονιστική τεχνική δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί ιδανική για την εκτίμηση της αντιαγγειογενετικής θεραπείας και των μοριακών μορφών θεραπείας γενικότερα. Κάθε μία έχει πλεονεκτήματα αλλά και σημαντικούς περιορισμούς και πρέπει αν συνεκτιμάται η διαθεσιμότητα της τεχνικής, η ευαισθησία, η εγκυρότητα, η δυνατότητα αναπαραγωγής και ποσοτικοποίησης του αποτελέσματος και η ασφάλεια για τον ασθενή.

13.1.1 Υπερηχοτομογραφία (Us) και νεοαγγειογέννηση

Εύκολα διαθέσιμη απεικονιστική μέθοδος, με χαμηλό κόστος, δυνατότητα αναπαραγωγής του αποτελέσματος και χωρίς ακτινοβολία, θα αποτελούσε ιδανική τεχνική για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην αντιαγγειογενετική θεραπεία. Επίσης η βελτίωση των λογισμικών συστημάτων και η επικράτηση εξελιγμένων τεχνικών όπως το έγχρωμο Doppler μας παρέχουν την δυνατότητα για λεπτομερείς

ανατομικές πληροφορίες της νεοαγγείωσης στον καρκινικό ιστό. Στην κλινική πράξη όμως υπάρχουν σημαντικοί περιορισμοί. Η κλινική εφαρμογή της B-mode υπερηχοτομογραφία για την εκτίμηση της νεοαγγειογένεσης παραμένει περιορισμένη καθώς τα μικρά σε μέγεθος νεόπλαστα αγγεία δύσκολα ανιχνεύονται, όμως τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα κρίνονται ενθαρρυντικά. Σε πειραματικό ζωικό μοντέλο οι McCarville MB et al, (*McCarville MB et al, Radiology 2006*) κατάφεραν να ποσοτικοποιήσουν την αιματική ροή στο αγγειακό δίκτυο οπισθοπεριτοναϊκού νευροβλαστώματος χρησιμοποιώντας gray scale imaging υπερηχοτομογραφία. Προκλινικά επίσης ερευνητικά δεδομένα για την χρήση της Doppler υπερηχοτομογραφίας υποστηρίζουν ότι πιθανώς σαν τεχνική υποεκτιμάει την πυκνότητα της νεοαγγείωσης αλλά η μεταβολή στην ταχύτητα της αιματικής ροής μπορεί να σχετιστεί με την δράση αντιαγγειογενετικών παραγόντων (*Dreys J. et al, Journal of Internal Medicine 2006*). Σε προκλινική μελέτη των Dreys J. et al, (*Dreys J. et al, Cancer Res 2000*) πειραματόζωα με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα νεφρού και μεταστάσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα έλαβαν αντιαγγειογενετική θεραπεία και με τη βοήθεια Doppler υπερηχοτομογραφία επιχείρησαν την εκτίμηση της συστολικής και διαστολικής ταχύτητας αιματικής ροής στο νεοαγγειακό δίκτυο της πρωταπαθούς εστίας. Σημειώθηκε μείωση στην συστολική ταχύτητα ροής έως και 44% σε όλα τα πειραματόζωα που έλαβαν αντιαγγειογενετική θεραπεία σε αντίθεση με την ομάδα ελέγχου (συμπτωματική αγωγή).

Σε αντίστοιχη κλινική μελέτη οι Mross K. et al, (*Mross K. et al, Eur J Cancer 2005*)

προσπάθησαν να αξιολογήσουν την τεχνική της Doppler υπερηχοτομογραφίας με ενισχυτή σήματος σαν βιολογικό δείκτη για την πρόγνωση της αντιαγγειογενετικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου και ηπατικές μεταστάσεις. Οι ασθενείς ελάμβαναν σε καθημερινό σχήμα τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα PTK/ZK σε συστηματική χορήγηση από το στόμα και πραγματοποιήθηκαν μετρήσεις της ταχύτητας ροής αρχικά πριν την έναρξη της θεραπείας, την 3^η ημέρα μετά την θεραπεία και στο τέλος κάθε θεραπευτικού κύκλου (κάθε 28 ημέρες). Οι μετρήσεις πραγματοποιήθηκαν σε προεπιλεγμένο τροφοφόρο αγγείο στην ηπατική μεταστατική εστία και στην ηπατική αρτηρία. Έγινε συστηματική καταγραφή της συστολικής και της διαστολικής ταχύτητας ροής, του δείκτη αντίστασης ($RI: Resistance\ index/ RI = (V_{sys} - V_{dia}) / V_{sys}$), της συστηματικής αρτηριακής πίεσης και του καρδιακού ρυθμού. Τα αποτελέσματα σε αντίθεση με αντίστοιχες προκλινικές μελέτες δεν

έδειξαν δόσοεξαρτώμενη μεταβολή για τον δείκτη αντίστασης (RI) αλλά παρατηρήθηκε η τάση για μεγαλύτερη ταχύτητα ροής σε μεγαλύτερες δόσεις του αντιαγγειογενετικού παράγοντα (Mross K. et al, *Eur J Cancer* 2005).

Ένα από τα σημαντικότερα πλεονεκτήματα της υπερηχοτομογραφίας είναι ότι οι σκιαγραφικοί ενισχυτές σήματος που χρησιμοποιούνται (Microbubble contrast agent) παραμένουν ενδοαγγειακά και δεν διαχέονται στο διάμεσο χώρο, συνεπώς είναι πλέον αξιόπιστα για την εκτίμηση λειτουργικών παραμέτρων της αγγειογενετικής δραστηριότητας όπως η ταχύτητα ροής (Dreys J. et al, *Journal of Internal Medicine* 2006). Αντίθετα το μεγαλύτερο μειονέκτημα της τεχνικής είναι ότι η αναπαραγωγή των αποτελεσμάτων εξαρτάται από τον χειριστή (examiner-dependent reproducibility), μια παράμετρος που πιθανώς με την στάθμιση αυστηρών πρωτοκόλλων να περιοριστεί στο μέλλον, ώστε να αποτελέσει η τεχνική της υπερηχοτομογραφίας αξιόπιστο εργαλείο για την εκτίμηση των νέων μορφών μοριακής θεραπείας στην ογκολογία (Dreys J. et al, *Journal of Internal Medicine* 2006).

13.1.2 Υπολογιστική τομογραφία (CT) και νεοαγγειογένεση

Η υπολογιστική τομογραφία παρέχει υψηλής ανάλυσης ανατομικές πληροφορίες αλλά στην περίπτωση των μοριακών μορφών αντιαγγειογενετικής θεραπείας αυτό δεν είναι αρκετό. Αντίθετα απαιτείται η εκτίμηση λειτουργικών παραμέτρων (Functional CT) με τρόπο αξιόπιστο και δυνατότητα αναπαραγωγής και επαλήθευσης.

Με την υπολογιστική τομογραφία οι διάφορες αιμοδυναμικές παράμετροι μπορούν να ποσοτικοποιηθούν με τρόπο πιο εύκολο και αξιόπιστο σε σχέση με τις άλλες απεικονιστικές τεχνικές όπως ο μαγνητικός συντονισμός. Το γεγονός οφείλεται στο ότι η μεταβολή στην πυκνότητα του σκιαγραφικού μέσου που απεικονίζουμε είναι γραμμικά ανάλογη με την συγκέντρωση του στην περιοχή και πρόσθετα η υπολογιστική τομογραφία έχει την μεγαλύτερη χωρική διακριτική ικανότητα από όλες τις απεικονιστικές τεχνικές (Miller JC. et al, *Journal of the National Cancer Institute* 2005). Αντίθετα η ευαισθησία της τεχνικής κρίνεται χαμηλή και είναι γεγονός ότι απαιτεί υψηλές δόσεις σκιαγραφικού μέσου γεγονός που αυξάνει τον κίνδυνο για τοξικές παρενέργειες. Η πιθανή τοξικότητα και οι σχετικά υψηλές δόσεις ιονίζουσας ακτινοβολίας είναι οι κύριοι λόγοι που περιορίζουν την χρήση της

τεχνικής στην κλινική πράξη (*Miller JC. et al, Journal of the National Cancer Institute 2005*).

Με τη βοήθεια σκιαγραφικών ενισχυτικών μέσων η υπολογιστική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση λειτουργικών παραμέτρων όπως η ταχύτητα ροής, ο όγκος της αιματικής ροής και η διαπερατότητα του τοιχώματος των τριχοειδών αγγείων και να λειτουργήσει με τον τρόπο αυτό ως μέσο εκτίμησης της αγγειογενετικής δραστηριότητας και της αντιαγγειογενετικής θεραπείας (*Miller JC. et al, Journal of the National Cancer Institute 2005*). Περαιτέρω αναβαθμίσεις στα συστήματα λογισμικού χρειάζονται για την στάθμιση πρωτοκόλλων και την παροχή αξιόπιστων αποτελεσμάτων αλλά τα μέχρι τώρα πρώτα αποτελέσματα από την εφαρμογή της τεχνικής κρίνονται ενθαρρυντικά.

Η πολυτομική (multi-slice C/T) υπολογιστική τομογραφία παρέχει τη δυνατότητα για εφαρμογές όπως η υπολογιστική τομογραφία αιμάτωσης (C/T perfusion) η οποία αρχικά χρησιμοποιήθηκε για τη διάγνωση και τη θεραπεία του οξέως ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και πιθανώς έχει ένδειξη για την εκτίμηση των βιολογικών αποτελεσμάτων της δράσης των αντιαγγειογενετικών παραγόντων πολύ πριν την μορφολογική τους απεικόνιση (*Dreys J. et al, Journal of Internal Medicine 2006*). Έχει βρεθεί ότι με βάση την εκτίμηση του όγκου αίματος και της διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων όπως προκύπτει από την C/T perfusion μπορούν να ταξινομηθούν με τρόπο αξιόπιστο διαφορετικοί όγκοι του εγκεφάλου και σε κλινικές μελέτες για την δράση αντιαγγειογενετικών παραγόντων επίσης σε όγκους του εγκεφάλου υπάρχουν δεδομένα για πιθανή προγνωστική αξία της C/T perfusion (*Ding B. et al, Neuroradiology 2006*). Η τεχνική βρίσκει εφαρμογή σε όλους σχεδόν τους συμπαγείς όγκου και είναι πολύ ενθαρρυντικά τα πρώτα κλινικά δεδομένα για την εκτίμηση και την πρόγνωση της δράσης των αντιαγγειογενετικών μορφών θεραπείας με βάση τις λειτουργικές παραμέτρους αιμάτωσης (*Kan Z. et al, Radiology 2005 / Meijerink MR. et al, Eur Radiol 2007*). Βασικός περιορισμός παραμένει η ανάγκη για στάθμιση τεχνικών πρωτοκόλλων με καθολική αποδοχή.

Πλέον υποσχόμενος κρίνεται ο ρόλος της υπολογιστικής τομογραφίας σε εφαρμογές όπου συνδυάζεται με άλλες απεικονιστικές τεχνικές και κυρίως με το PET scanning (PET/CT).

13.1.3 Μαγνητικός συντονισμός και νεοαγγειογένεση

Διαφορετικές τεχνικές του μαγνητικού συντονισμού έχουν χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της αγγειογενετικής δραστηριότητας. Είναι πλέον εύκολα διαθέσιμη απεικονιστική τεχνική στην κλινική πράξη, στερείται ιονίζουσας ακτινοβολίας και τα συνήθη σκιαγραφικά μέσα που χρησιμοποιούνται (Gd-DTPA) έχουν χαμηλή τοξικότητα. Η επαναληψιμότητα θεωρείται περιορισμός για την τεχνική λόγω μικρής διαθεσιμότητας σε πρακτικό επίπεδο (χρονοβόρα η διαδικασία) και λόγω υψηλού κόστους.

Η εκτίμηση της ταχύτητας ροής και του όγκου αιμάτωσης γίνεται σε σύγκριση με τον φυσιολογικό ιστό, καθώς η μεταβολή του σήματος δεν είναι γραμμικά ανάλογη της συγκέντρωσης του ενισχυτή σήματος στην περιοχή και επίσης τα σκιαγραφικά μέσα που χρησιμοποιούνται όπως και στην περίπτωση της υπολογιστικής τομογραφίας δεν περιορίζονται ενδοαγγειακά αλλά ένα μέρος διαχέεται στον διάμεσο χώρο. Οι T2 ακολουθίες είναι περισσότερο ευαίσθητες για την εκτίμηση της ταχύτητας ροής και του όγκου αιμάτωσης αλλά οι T1 ακολουθίες φαίνεται να υπερέχουν σε ευαισθησία για την εκτίμηση της διάχυσης μικρών συγκεντρώσεων του σκιαγραφικού μέσου διαμέσου του τοιχώματος των τριχοειδών γεγονός που καθιστά τον μαγνητικό συντονισμό την πλέον αξιόπιστη απεικονιστική τεχνική για τον ποσοτικό προσδιορισμό λειτουργικών παραμέτρων που εξαρτώνται από την διαπερατότητα του τοιχώματος. Ήδη έχουν αναπτυχθεί σκιαγραφικά μέσα ενίσχυσης σήματος για τον μαγνητικό συντονισμό που προορίζονται αυστηρά για τον ενδοαγγειακό χώρο και πιθανώς η μελλοντική τους ευρεία εφαρμογή στην κλινική πράξη να αυξήσει και την αξιοπιστία της μεθόδου για τον ποσοτικό προσδιορισμό λειτουργικών και μεταβολικών παραμέτρων. Ο μεγαλύτερος περιορισμός για την αξιοπιστία του μαγνητικού συντονισμού είναι ότι διαφορετικά τεχνικά πρωτόκολλα και η επίδοση του μηχανήματος (instrument performance) επηρεάζουν με τρόπο καθοριστικό την μεταβολή του σήματος που απεικονίζουμε γεγονός που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την στάθμιση τεχνικών δεδομένων με τρόπο που τα αποτελέσματα να μπορούν να είναι συγκρίσιμα ανάμεσα στις διάφορες κλινικές μελέτες.

Παρόλα αυτά υπάρχουν ενθαρρυντικά δεδομένα στην βιβλιογραφία για την κλινική εφαρμογή του μαγνητικού συντονισμού ως μέσο εκτίμησης της αντιαγγειογενετικής θεραπείας. Ειδικά η δυναμική απεικόνιση με σκιαγραφικό μέσο ενίσχυσης σήματος (DCE MRI: Dynamic contrast-enhanced MRI) θεωρείται μέθοδος εκλογής για τις κλινικές μελέτες που αποσκοπούν στην ανίχνευση των πρώιμων μεταβολών στην αγγείωση ενός όγκου μετά από αντιαγγειογενετική θεραπεία. (Hylton N. et al, *J Clin Oncol* 2006). Η μεταβολή στην ένταση του σήματος που απεικονίζεται οφείλεται στην αυξημένη συγκέντρωση του σκιαγραφικού μέσου κυρίως στον εξωκυττάριο και διάμεσο χώρο και εξαρτάται από τον βαθμό της αιμάτωσης του όγκου, την αγγειοβρίθεια και την διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων. Το σκιαγραφικό μέσο διαχέεται παθητικά από τον ενδοαγγειακό χώρο στον διάμεσο με ρυθμό που εξαρτάται από την κλίση των συγκεντρώσεων. Στον διάμεσο χώρο κυκλοφορεί ελεύθερο, χωρίς να συνδέεται σε κύτταρα ή πρωτεΐνες και στη συνέχεια εκρέει προς τον ενδοαγγειακό χώρο πάλι με τον ίδιο ρυθμό. Ποσοτικές παράμετροι όπως η K_i και η K^{trans} εκφράζουν την φαρμακοκινητική του σκιαγραφικού μέσου.

Πρώτα σε προκλινικές μελέτες εκτιμήθηκε η δυνατότητα της DCE MRI να ανιχνεύσει και να αξιολογήσει τις μεταβολές της αγγείωσης μετά από αντιαγγειογενετική θεραπεία. Αρχικά σε πειραματόζωα με πρωτοπαθές αδενοκαρκίνωμα του νεφρού και πνευμονικές μεταστάσεις που έλαβαν σε καθημερινή βάση τον μοριακό αναστολέα έναντι του υποδοχέα του VEGF έγινε ανάλυση λειτουργικών παραμέτρων όπως η διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων, η ταχύτητα ροής και ο όγκος αιμάτωσης αλλά και ανατομικών όπως η πυκνότητα των αγγείων και η ασχισκετονική τους δομή (Dreys J. et al, *Journal of Internal Medicine* 2006). Οι εκτιμήσεις έγιναν και τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με αυτά από ομάδα ελέγχου που έλαβε υποστηρικτική αγωγή. Σημειώθηκε σημαντική μείωση της διαπερατότητας του τοιχώματος των αγγείων μετά την αντιαγγειογενετική θεραπεία χωρίς όμως να παρατηρηθούν διαφοροποιήσεις για το ποσό της εξαγγείωσης του σκιαγραφικού μέσου ανάμεσα στις δύο ομάδες πειραματοζώων. Με τη βοήθεια ανοσοϊστοχημικών τεχνικών σε ιστολογικά δείγματα που έλαβαν επιβεβαίωσαν μείωση σημαντική μείωση στην πυκνότητα των αγγείων και κυρίως των μικρών τριχοειδών. Παράλληλα σημειώθηκαν αυξημένες τιμές για τον όγκο αιμάτωσης και μείωση της ταχύτητας ροής (Dreys J. et al, *Journal of Internal Medicine* 2006). Τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με το αιμοδυναμικό

πρότυπο σύμφωνα με το οποίο μετά την εφαρμογή αντιαγγειογενετικής θεραπείας, μειώνεται ο απόλυτος αριθμός των αγγείων διαδικασία που ακολουθείται από σημαντική διαστολή του αυλού των εναπομεινάντων αγγείων. Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα από την κλινική μελέτη των Morgan B. et al, (*Morgan B. et al, J. Clin Oncol 2003*) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου που έλαβαν τον αντιαγγειογενετικό παράγοντα PTK/ZK σε διαφορετικά δοσολογικά σχήματα (50-2000mg/d). Οι πρώιμες μεταβολές στην αγγειοβρίθεια και την διαπερατότητα του τοιχώματος των αγγείων όπως προσδιορίστηκαν χρησιμοποιήθηκαν ως βιολογικοί δείκτες για το κλινικό αποτέλεσμα και συσχετίστηκαν επίσης με την φαρμακοκινητική του αντιαγγειογενετικού παράγοντα. Κατά την ποσοτική εκτίμηση της μείωση έως 60% σχετίστηκε με σταθερή νόσο και μη εμφάνιση υποτροπής για ημερήσια δοσολογία του PTK/ZK >1000mg. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι οι πρώιμες ποσοτικές διαφοροποιήσεις στην τιμή της μπορούν να λειτουργήσουν ως προγνωστικός παράγοντας για την αποτελεσματικότητα της αντιαγγειογενετικής θεραπείας.

Σε πολύ πρόσφατη μελέτη των Horger M. et al, (*Horger M. et al, BMC Cancer 2009*) για ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο που λαμβάνουν sorafenib, προσπάθησαν να συσχετίσουν πρώιμα ευρήματα του μαγνητικού συντονισμού και συγκεκριμένα ποιοτικές μεταβολές του σήματος σε T1 και T2 ακολουθίες πριν και μετά την έγχυση σκιαγραφικής ουσίας, με την αποτελεσματικότητα, σαν προγνωστικά κριτήρια ανταπόκρισης. Παρά τους περιορισμούς της μελέτης καθώς ένα μικρό δείγμα ασθενών συμμετείχε (21 pt), τα αποτελέσματα είναι ενδιαφέροντα και πολύ ενθαρρυντικά. Το πρώτο στοιχείο που προέκυψε είναι ότι στο 1/3 των εστιακών αλλοιώσεων που παρουσίασαν στοιχεία νέκρωσης, σημειώθηκε προσωρινή αύξησης των διαστάσεων και του όγκου (volume) ως αποτέλεσμα υγροποίησης των περιοχών νέκρωσης. Επίσης παρατήρησαν ένα συγκεκριμένο πρότυπο στην μεταβολή του σήματος στις T1 και T2 ακολουθίες σε χρόνο 5 εβδομάδων μετά την έναρξη της θεραπείας με το sorafenib. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε σταθερά υψηλό σήμα τόσο στις T1 όσο και στις T2 ακολουθίες ενδεικτικό για την παρουσία αιμορραγίας πλούσιας σε πρωτεϊνικό στοιχείο από την προκληθείσα νέκρωση και μάλιστα προέκυψε στατιστικά σημαντική σχέση με την παρουσία υποκείμενης νέκρωσης ($p=0,017$). Τέλος από τη μελέτη σημειώνεται ότι η ποσοτικοποίηση της νέκρωσης σε σχέση με τον συνολικό όγκο της βλάβης (NV: necrosis volume/TV: tumor volume) μπορεί να αποτελέσει αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη για την ανταπόκριση στη

θεραπεία με το sorafenib ($p=0,002$). Συνολικά λοιπόν καταλήγουν στο ότι πρώιμες μεταβολές του σήματος στις ακολουθίες T1 και T2 μπορεί να αποτελέσουν δείκτη ανταπόκρισης στη θεραπεία με sorafenib αν και δεν είναι πιθανώς δυνατή η ποσοτική εκτίμηση και περαιτέρω κατάταξη σε κατηγορίες είναι όμως σημαντικό να έχουμε τη δυνατότητα και μάλιστα σε χρόνο σύντομα από την έναρξη της θεραπείας μιας πρώτης εκτίμησης για την πιθανή αποτελεσματικότητα ή μη της θεραπείας με σκοπό την τροποποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης προς όφελος του ασθενή (*Horger M. et al, BMC Cancer 2009*).

Επίσης σε πρόσφατη κλινική μελέτη των Sorensen AG. et al, (*Sorensen AG et al, Cancer Res 2009*) σε ασθενείς με υποτροπή γλοιοβλαστώματος που έλαβαν αντιαγγειογενετική θεραπεία με cediranib, παρατήρησαν ότι ποσοτικές διαφοροποιήσεις στην εκτίμηση της φαρμακοκινητικής παραμέτρου K^{trans} (volume transfer constant) που ανιχνεύονται με τον μαγνητικό συντονισμό, συσχετίζονται με την ανταπόκριση στην θεραπεία και την πρόγνωση. Συγκεκριμένα σημειώνουν ότι μείωση για την τιμή της K^{trans} την 1^η ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας σε σχέση με την αρχική τιμή (baseline) συσχετίστηκε με επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής (PFS) και της μέσης επιβίωσης (OS). Παρόμοια και τα αποτελέσματα από την κλινική μελέτη των Zhu AX. et al, (*Zhu AX. et al, J. Clin Oncol 2008*) για ασθενείς με προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνο σε αντιαγγειογενετική θεραπεία με sunitinib στους οποίους επίσης η μείωση για την τιμή της K^{trans} την 14^η ημέρα της θεραπείας σε σχέση με την αρχική τιμή πριν τη θεραπεία (baseline), όπως αξιολογήθηκε με τον μαγνητικό συντονισμό βρέθηκε να σχετίζεται με επιμήκυνση του χρόνου επιβίωσης ελεύθερου υποτροπής (PFS).

Τέλος βρίσκονται σε στάδιο έρευνας τεχνικές όπως αυτή του μαγνητικού συντονισμού διάχυσης, αιμάτωσης και φασματοσκοπίας (mri perfusion, diffusion, spectroscopy) με δυνατότητα ταυτόχρονης εκτίμηση λειτουργικών και μεταβολικών παραμέτρων. Ειδικά για την MRI Diffusion, έχει βρεθεί πως η μοριακή κίνηση του νερού είναι ευαίσθητη στις μεταβολές δομικές και λειτουργικές που επέρχονται στον όγκο μετά την θεραπεία (*Patterson DM. et al, Nat. Clin. Pract. Oncol 2008*) και υπάρχουν κάποια περιορισμένα αλλά ενθαρρυντικά πρώτα κλινικά δεδομένα για την πιθανή προγνωστική αξία στην ανταπόκριση σε διάφορες μορφές θεραπείας όπως σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα που έλαβαν συνδυασμό χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία (*Hamstra DA et al. J. Clin. Oncol. 2008*) και σε ασθενείς με καρκίνο

του μαστού μετά από neoadjuvant χημειοθεραπεία (*Yankeelov TE. et al, Magn Reson Imaging 2006*). Επίσης η τεχνική της φασματοσκοπίας (MRI spectroscopy) παρέχει ειδικές βιοχημικές πληροφορίες που πιθανώς να σχετίζονται με τις μεταβολές στην αγγείωση του ιστού αλλά μέχρι στιγμής η έρευνα βρίσκεται σε πολύ πρώιμα στάδια για να χρησιμοποιηθεί ως απεικονιστική εφαρμογή με προγνωστική αξία στην κλινική πράξη (*Sorensen AG et al, J Clin Oncol 2006*).

Μεγάλες προοπτικές πολυκεντρικές κλινικές μελέτες πιθανώς θα χρειαστούν στο μέλλον για την στάθμιση των πρωτοκόλλων εφαρμογής στην κλινική πράξη αλλά σίγουρα η δυνατότητα συνεκτίμησης λειτουργικών πληροφοριών με τα μορφολογικά ευρήματα από την συμβατική απεικόνιση θα αποτελέσουν στο μέλλον την ιδανική προσέγγιση για τις νέες μορφές μοριακής θεραπείας (*van Persijn van Meerten E.L., Eur Radiol 2010*).

14. ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗΣ ΗΚΚ

14.1 Αρχικό στάδιο

Η φυσική εξέλιξη του πρώιμου ΗΚΚ δηλαδή σταδίου 0 η σταδίου A κατά το σύστημα BCLC (ταξινόμηση με το σύστημα Barcelona Clinic Liver Cancer που αναλύεται στο επόμενο κεφάλαιο) είναι άγνωστη με ακρίβεια διότι πολλοί ασθενείς με πρώιμο στάδιο ΗΚΚ θεραπεύονται με δυνητικά ιάσιμες θεραπείες (εκτομή, μεταμόσχευση ήπατος, ή τοπική εκτομή είτε με ραδιοσυχνότητες (RF) είτε με διαδερμική έγχυση αιθανόλης (PEI) που σχετίζονται με 5 ετή επιβίωση σε αναλογία 50-70% (*Josef M.Llovet J gastroenterology 2005; 40:225-235*). Το καλύτερο πραγματικό αποτέλεσμα καταγράφηκε σε μη θεραπεύσιμους ασθενείς με Child-Pugh κατηγορίας A νόσου και με μονήρεις όγκους σε 20% επιβίωση σε 5 χρόνια (*Josef M.Llovet J gastroenterology 2005; 40:225-235*). Μη ειδικές RCTs συγκρίσιμες ιάσιμες θεραπείες με την καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα έχουν διεξαχθεί διότι γίνεται αποδεκτό ότι η θεραπεία βελτιώνει το προσδόκιμο της ζωής. Άμεσες συγκρίσεις μεταξύ εκτομής και τοπικής εκτομής (local ablation) απέφεραν αντιφατικά αποτελέσματα, ενώ οι συγκρίσεις εκτομής και μεταμόσχευσης του ήπατος βασίζονται μόνο σε ομάδες μελετών και σε αλληλουχία περιπτώσεων, οι οποίες είναι επιρρεπείς

στη επιλογή θεραπείας. Παρόλο που θετικά αποτελέσματα έχουν καταγραφεί για επικουρικές θεραπείες όπως ρετινοειδή, ιντερφερόνη και άλλες θεραπείες σε απομονωμένες RCTs , καμία επικουρική θεραπεία είναι σήμερα αποδεκτή ως το πρότυπο περίθαλψης για τους ασθενείς με ΗΚΚ που έχουν υποβληθεί σε πλήρη εκτομή ή τοπική εκτομή. Επιπλέον ο ρόλος νέο εισαχθέντων θεραπειών σε ασθενείς που περιμένουν για μεταμόσχευση του ήπατος παραμένει ασαφής (Josef M.Llovet *J gastroenterology* 2005; 40:225-235). Αυτές είναι οι γκρίζες περιοχές της έρευνας που αντιπροσωπεύουν μη ικανοποιητικά κλινικά συμπεράσματα.

Προγνωστικοί παράγοντες που έχουν εντοπιστεί σε χειρουργικές περιπτώσεις ασθενών με αρχικό στάδιο ΗΚΚ είναι το μέγεθος της κύριας μάζας, πολυκεντρικότητα (multicentricity) (μονήρης όγκος $\leq 2\text{cm}$, μονήρης όγκος 2-5cm, δύο ή τρεις όγκοι $\leq 3\text{cm}$) και η ηπατική λειτουργία όπως αξιολογείται από την πυλαία υπέρταση και τη χολερυθρίνη ορού (Josef M.Llovet *J gastroenterology* 2005; 40:225-235). Η σταδιοποίηση Child-Pugh χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της πρόγνωσης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμική καυτηρίαση (percutaneous ablation). Ασθενείς με στάδιο πρώιμου καρκίνου σπάνια παρουσιάζουν συμπτώματα σχετιζόμενα με καρκίνο. Σε μεταμόσχευση ήπατος κλινικών περιστατικών μεταβλητές που σχετίζονται με την κατάσταση του πρώιμου ΗΚΚ (μονήρης μάζα $\leq 5\text{cm}$ ή παρουσία 3 μαζών $\leq 3\text{cm}$) τα λεγόμενα Milan κριτήρια – καθορίζουν καλή πρόγνωση (Josef M.Llovet *J gastroenterology* 2005; 40:225-235).

Η επιβίωση των ασθενών σε πρώιμο στάδιο ΗΚΚ μπορεί να αγγίζει το ποσοστό 50-70% σε 5 χρόνια μετά από εκτομή, μεταμόσχευση ήπατος, ή διαδερμικές θεραπείες. Αυτά τα αποτελέσματα προκύπτουν εφαρμόζοντας θεραπεία-εξαρτώμενες μεταβλητές για την συλλογή κατάλληλων υποψήφιων αναφερόμενοι σε περιοριστικά κριτήρια με βάση την κατάσταση του καρκίνου και την ηπατική λειτουργία (Josef M.Llovet *J gastroenterology* 2005; 40:225-235).

Όγκοι κάτω από 2cm με βάση πρόσφατα παθολογικά και κλινικά δεδομένα κατατάσσονται στο πρώιμο ΗΚΚ το οποίο συνδυάζεται με το παθολογικό carcinoma in situ stage. Είναι αρκετά καλά διαφοροποιημένος ΗΚΚ, που περιέχει χοληδόχο πόρο, πυλαίες φλέβες, με ασθενή οζώδη εμφάνιση και με βάση τον ορισμό χωρίς καμία εισβολή (δεν έχει εισβάλει σε κανένα όργανο). Στην Ιαπωνία αυτοί οι ασθενείς έχουν πολύ καλά αποτελέσματα.(εκτομή, 5ετή επιβίωση, 89% διαδερμική θεραπεία,

5ετή επιβίωση από 71% και σε επάνοδο(8% σε 3 χρόνια) (*Josef M.Llovet J gastroenterology 2005; 40:225-235*)

Η παρουσία ή όχι πυλαίας υπέρτασης και τα επίπεδα της χολερυθρίνης στο αίμα είναι οι παράμετροι κλειδιά – προγνωστικοί παράγοντες επιβίωσης σε ασθενείς με μία εστία καρκίνου που υποβάλλονται σε εκτομή. Παράλληλα το στάδιο της κίρρωσης κατά Child-Pugh A είναι το σημαντικότερο προγνωστικό στοιχείο σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διαδερμικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένου επίσης του μεγέθους του όγκου και της ανταπόκρισης στην θεραπεία. Επειδή η μεταμόσχευση του ήπατος μπορεί ενδεχομένως να θεραπεύσει τον καρκίνο μαζί με την υπάρχουσα ηπατική ασθένεια, (ευμετάβλητες)μεταβλητές σχετιζόμενες κυρίως με τον ΗΚΚ έχουν καθιερωθεί ως προγνωστικά κριτήρια (μονήρης όγκοι $\leq 5\text{cm}$ ή 3 όζοι $\leq 3\text{cm}$) που αποτελούν τα κριτήρια του Μιλάνου.

14.2 Ενδιάμεσο στάδιο

Η πρόγνωση των ασθενών με ανεγχείρητο ΗΚΚ έχει θεωρηθεί φτωχή, με μέση επιβίωση μικρότερη του 1 έτους. Το 1 και 2 χρόνια ποσοστά επιβίωσης σε μη θεραπεύσιμοι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε σκέλος ελέγχου σε 25 RCTs με αναλογία 10% με 72% και από 8% σε 50% αντίστοιχα (*Josef M.Llovet J gastroenterology 2005; 40:225-235*). Αυτά τα ευρέως αντιφατικά στοιχεία πιθανώς αντανάκλουν την ένταξη των ασθενών με διαφορετικά στάδια της νόσου. Πράγματι η σταδιοποίηση BCLC περαιτέρω κατανέμει τους ασθενείς με ανεγχείρητο ΗΚΚ σε τρεις κατηγορίες: ενδιάμεση (στάδιο BCLC-B), προχωρημένο στάδιο (στάδιο BCLC-C) και τελικού σταδίου (στάδιο D). Ασθενείς ενδιάμεσου σταδίου (BCLC B) που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία έχουν μέσο προσδόκιμο ζωής που δεν υπερβαίνει τους 16 μήνες. Ο χημειοεμβολισμός παρατείνει τη μέση επιβίωση αυτών των ασθενών στους 19-20 μήνες σύμφωνα με τυχαιοποιημένες μελέτες των τελευταίων ετών και θεωρείται για αυτούς τους ασθενείς θεραπεία εκλογής.

Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο όταν είναι ασυμπτωματικοί παρουσιάζουν στα 1-2-3 χρόνια με ποσοστά επιβίωσης 80%-65% και 50% αντίστοιχα. Συγκριτικά ασθενείς σε πιο προχωρημένο στάδιο τα αντίστοιχα ποσοστά είναι 29%-16% και 8%

αντίστοιχα. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες επιβίωσης που αναφέρονται σε αυτό το στάδιο είναι Child-Pugh, τα επίπεδα της alpha fetoprotein(AFP) και ο ασκίτης.

14.3 Τελικό στάδιο

Στις αρχές του 1980 το μέσο όριο επιβίωσης ήταν λιγότερο από 5-6 μήνες. Αυτοί οι ασθενείς που ήταν σε τελικό στάδιο παρουσιάστηκαν με Okuda stage 3 και Child-Pugh C με πολύ κακή πρόγνωση. Η μέση επιβίωση σήμερα είναι 6-7 μήνες χωρίς θεραπεία και δεν βελτιώνεται με χημειοεμβολισμό. Πρόσφατα μετά την εφαρμογή αντιαγγειογεννητικής θεραπείας με τον παράγοντα sorafenib επιτυγχάνεται παράταση ζωής μέχρι 10.7 μήνες (*Josef M.Llovet J gastroenterology 2005; 40:225-235*).

15 . ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Η γνώση των προγνωστικών παραγόντων σε ΗΚΚ ασθενείς μπορεί να βοηθήσει στην πρόβλεψη των αποτελεσμάτων και στον σχεδιασμό ερευνών που θα παρέχουν τις βάσεις για την σταδιοποίηση της ασθένειας. Σε πάνω από 80% των ασθενών με ΗΚΚ συσχετίζονται οι δύο ασθένειες καρκίνος και κίρρωση. Επειδή η μια κατάσταση επηρεάζει την άλλη η εμπειρία των χρόνων έκανε εμφανή την ανάγκη ανάπτυξης συστημάτων σταδιοποίησης που περιλαμβάνουν παραμέτρους του καρκίνου αλλά και της υποκείμενης νόσου.

Σταδιοποίηση με το σύστημα TNM: Βασίζεται στην μορφολογία και το μέγεθος του όγκου. Δεν περιλαμβάνει χαρακτηριστικά του σταδίου της κίρρωσης ή της γενικής κατάστασης του ασθενούς (*πίνακας24*).

Πίνακας 24: Ταξινόμηση κατά το σύστημα, 2002

• Παθολογοανατομική/Ιστολογική ταξινόμηση (pTNM)			
Στάδιο I	T1	N0	M0
Στάδιο II	T2	N0	M0

Στάδιο IIIA	T3	N0	M0
IIIB	T4	N0	M0
IIIC	Οποιοδήποτε T	N1	M0
Στάδιο IV	Οποιοδήποτε T	Οποιοδήποτε N	M1
• T ορισμοί	T1: Συμπαγής όγκος χωρίς αγγειακή προσβολή		
	T2: Συμπαγής όγκος με αγγειακή προσβολή ή πολυοζώδης ≥ 5		
	T3: Πολυοζώδης > 5 cm ή όγκος με μεγάλη αγγειακή προσβολή		
	T4: Όγκος με προσβολή παρακείμενων οργάνων.		

[American
Joint
Committee on
Cancer. AJCC
Cancer
Staging
Handbook.
New York:
Springer;
2002]

Σταδιοποίηση με το σύστημα CLIP: Σύμφωνα με το σύστημα αυτό παράμετροι που καθορίζουν τη σταδιοποίηση είναι το στάδιο της κίρρωσεως κατά Child-Pugh, η μορφολογία του όγκου (αν είναι μόνο- ή πολύ- οζώδης), το επίπεδο της α εμβρυικής σφαιρίνης και η ύπαρξη ή μη της θρόμβωσης της πυλαίας φλέβας. Αναλυτικά φαίνεται στον (πίνακα 25).

Πίνακας 25: CLIP ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ. Score από 0 ως 6, AFP, α -φετοπρωτεΐνη; CLIP, Cancer of the Liver Italian Program [Kudo et al, Hepatology 2004; 40: 1396-1405]

Παράμετροι	0	1	2
Child-Pugh τάξη	A	B	C
Μορφολογία όγκου	μονοοζώδης	πολυοζώδης	Μαζικός
	$< 50\%$ ηπατικού όγκου	$> 50\%$ ηπατικού όγκου	$> 50\%$ ηπατικού όγκου
AFP (ng/mL)	< 400	≥ 400	—
Θρόμβωση πυλαίας φλέβας	όχι	ναι	—

Σταδιοποίηση κατά CUPL (Chinese University Prognostic Index): Στο σύστημα

αυτό λαμβάνεται υπ'όψιν το στάδιο κατά TNM, η ύπαρξη ή όχι συμπτωμάτων από τον όγκο, η παρουσία ασκίτη, οι τιμές της α εμβρυικής σφαιρίνης, η χολερυθρίνη του ορού και η αλκαλική φωσφατάση που αποτελούν βιοχημικούς δείκτες της μεταβολικής ικανότητας του ήπατος (πίνακας 26).

Πίνακας 26.: CUPI Score. Score από -7 ως 12. AFP: α-φετοπρωτεΐνη; CUPI: Chinese University Prognostic Index; TNM: tumor, nodes, and metastasis. [Sala M. et al, *Semin Liver Dis.* 2005; 25(2): 171-180]

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	Score
TNM στάδιο	
I και II	-3
IIIa και IIIb	-1
IVa και IVb	0
Ασυμπτωματική ασθένεια	-4
Ασκίτης	3
AFP > 500 ng/dL	2
Χολερυθρίνη	
<34 μmol/L	0
34-51 μmol/L	3
≥ 52 μmol/L	4
Αλκαλική φωσφατάση ≥ 200 IU/L	3

Σταδιοποίηση κατά JIS (Japanese Integrated System). Η σταδιοποίηση γίνεται από τον συνδιασμό δύο συστημάτων. Δεν έχει όμως ευρεία αποδοχή.(πίνακας 27).

Πίνακας 27: JIS Score. score από 0 ως 5. JIS, Japanese Integrated System; TNM, tumor, nodes, and metastasis; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan. [Kudo et al,Hepatology 2004; 40: 1396-1405]

Παράμετροι	Score			
	0	1	2	3
Child-Pugh	A	B	C	—
TNM by LCSGJ	I	II	III	IV

Σταδιοποίηση κατά Okuda: Στην σταδιοποίηση κατά Okuda παράμετροι που είναι καθοριστικοί είναι το μέγεθος του όγκου, τα επίπεδα χολερυθρίνης του ορού, η αλβουμίνη ορού και η παρουσία ή όχι ασκίτη. (πίνακας 14).

ΠΙΝΑΚΑΣ 28. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΟΚΥΔΑ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΤΙΜΕΣ	ΠΟΝΤΟΙ
ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ	>50%	1
	<50%	0
ΑΚΙΤΗΣ	ΝΑΙ	1
	ΟΧΙ	0
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ ΟΡΟΥ (g/dl)	>3	0
	<3	1
ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ ΟΡΟΥ (mg/dl)	>3	0

	<3	1
ΣΤΑΔΙΟ		
1		0 ΒΑΘΜΟΙ
2		1-2 ΒΑΘΜΟΙ
3		3-4 ΒΑΘΜΟΙ

ΣΥΣΤΗΜΑ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗΣ BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer)

Είναι κλινικό σύστημα σταδιοποίησης στο οποίο η πρόγνωση βασίζεται σε 4 παραμέτρους:

- 1) το στάδιο του καρκίνου, 2) το βαθμό της ηπατικής λειτουργίας, 3) τη γενική κατάσταση του ασθενούς, 4) την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Ασθενείς στο **στάδιο O** με πρώιμο ΗΚΚ είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή. Ασθενείς στο **στάδιο A** με πρώιμο ΗΚΚ είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για ακτινοθεραπεία (εκτομή, ή μεταμόσχευση του ήπατος ή διαδερμικές θεραπείες). Ασθενείς στο **στάδιο B** με πρώιμο ΗΚΚ είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για χημειοεμβολισμό με 50% ποσοστό επιβίωσης στα 3 χρόνια. Ασθενείς στο **στάδιο C** είναι συμπτωματικοί από την ασθένειά τους σε συνδυασμό με μείωση της επίδοσής τους και ή των ασθενών με πρότυπο επιθετικού καρκίνου (αγγειακή προσβολή ή εξωηπατική διασπορά). Οι ασθενείς σε αυτό το στάδιο έχουν 10% ποσοστό επιβίωσης στα 3 χρόνια. Ασθενείς σε **στάδιο D** με τελικού σταδίου ΗΚΚ θα λάβουν συμπτωματική θεραπεία.

Πίνακας 29. Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ. [Kudo et al, J Gastroenterol 2003; 38:207-215]

ΣΤΑΔΙΟ	PERFORMANCE STATUS	ΣΤΑΔΙΟ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ	ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ	OKUDA STAGE
ΣΤΑΔΙΟ Α (ΠΡΩΙΜΟ ΣΤΑΔΙΟ)				
A1	0	ΜΟΝΗΡΗΣ	ΧΩΡΙΣ ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	I
A2	0	ΜΟΝΗΡΗΣ	ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	I
A3	0	ΜΟΝΗΡΗΣ	ΠΥΛΑΙΑ ΥΠΕΡΤΑΣΗ ΚΑΙ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ	I
A4	0	3 ΟΓΚΟΙ<3cm	Child-Pugh A-B	I-II
ΣΤΑΔΙΟ Β (ΕΝΔΙΑΜΕΣΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΗΚΚ)	0	ΜΕΓΑΛΟΣ ΠΟΛΥΟΖΩΔΗΣ	Child-Pugh A-B	I-II
ΣΤΑΔΙΟ C (ΠΡΩΧΟΡΗΜΕΝΟ ΣΤΑΔΙΟ ΗΚΚ)	1-2	ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ Ή ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΗ ΔΙΑΣΠΟΡΑ	Child-Pugh A-B	I-II
ΣΤΑΔΙΟ D (ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΗΚΚ)	3-4	ΟΠΟΙΑΔΗΠΟΤΕ	Child-Pugh C	III

Το σύστημα BCLC έχει πολλά πλεονεκτήματα όπως ότι περιλαμβάνει χαρακτηριστικά του καρκίνου (όπως την αγγειοβρίθεια του, τον αριθμό και το μέγεθος των όζων), την υποκείμενη νόσο του ήπατος (Child-Pugh score και τη παρουσία πυλαίας υπέρτασης), τη γενική κατάσταση του ασθενούς, καθοδηγώντας έτσι τη θεραπεία του ασθενούς.

Η πιο σημαντική αδυναμία του συστήματος είναι ότι δεν έχει την προσδοκώμενη επικύρωση.

Η κλινική εφαρμογή έδειξε ότι πλέον χρήσιμη είναι η σταδιοποίηση της Βαρκελώνης ενώ σε χρησιμότητα ακολουθούν το JIS και το CLIP. Η BCLC συστηματική σταδιοποίηση συνδέει το στάδιο της νόσου με μια ορισμένη θεραπευτική στρατηγική. Η JIS (*Japan Integrated Staging*) έχει προταθεί και χρησιμοποιηθεί στην Ιαπωνία αν και χρειάζεται την Δυτική επικύρωση.

Η πρόωρη διάγνωση του ΗΚΚ επιτρέπει την χρησιμοποίηση θεραπειών όπως την εκτομή, την μεταμόσχευση του ήπατος, την διαδερμική εκτομή, σε ασθενείς σε πρόωρο στάδιο. Η εφαρμογή αυτών των θεραπειών ποικίλει ανά τον κόσμο. Από 50-70% στην Ιαπωνία, 25-40% των περιπτώσεων στην Ευρώπη και στην Αμερική και ελάχιστες περίπου 10% στην Αφρική. Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs randomized controlled trials) με βάση τις 3 κυριότερες θεραπείες. Αυτές οι μελέτες δεν έχουν καταχωρηθεί στην Δύση. Έτσι δεν υπάρχει σταθερή απόδειξη-μαρτυρία για να καθιερωθεί η πλέον ευνοϊκή πρώτη γραμμή θεραπείας για μικρούς, μονήρεις, ΗΚΚς, σε ασθενείς με ικανοποιητική ηπατική λειτουργία

16.ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΜΕΘΟΔΩΝ – ΕΠΙΛΟΓΗ ΣΤΟΧΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Η διαχείριση των ασθενών με καρκίνο πρέπει να υποστηρίζεται από αποδεικτικά στοιχεία. Τρεις κατηγορίες κλινικών αποφάσεων έχουν περιγραφεί (*Josef M.Llovet JNCI 2008 100(10):698-711;doi10.1093/jnci/djn13*)]. Η πρώτη κατηγορία βασίζεται σε προσωπικές εμπειρίες και μπορεί να εφαρμόζεται σε μικρό αριθμό ατόμων. Η δεύτερη κατηγορία βασίζεται σε εμπειρικές εμπειρίες και εφαρμόζεται σε εκατοντάδες ασθενείς. Η τρίτη κατηγορία παρουσιάζει δια μέσου του συμβουλίου εισηγήσεων ενός πληθυσμού ότι επηρεάζει χιλιάδες ασθενείς και πρέπει να βασίζεται στην αυστηρή αξιολόγηση των επιστημονικών στοιχείων. Οι συστάσεις για την κατάλληλη θεραπεία βασίζονται στην δύναμη των αποδεικτικών στοιχείων και το μέγεθος του οφέλους.

Κλινικές δοκιμές (φάσεις 1, 2 και 3) είναι ο στυλοβάτης των πειραματικών μελετών και παρέχει τις πιο πειστικές αποδείξεις για κάθε υπόθεση. Τα κριτήρια για τον καθορισμό των τεκμηριώσεων συνοψίζονται από το αμερικανικό Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (US National Cancer Institute) [*Josef M.Llovet JNCI 2008 100(10):698-711;doi10.1093/jnci/djn134*]. Η ιεράρχηση συχνά χρησιμοποιείται για να ενσωματώσει τόσο τον σχεδιασμό της μελέτης όσο και των αποτελεσμάτων. Η διπλή-τυφλή RCT (κατηγορία 1) είναι ο χρυσός κανόνας για τον σχεδιασμό κλινικής μελέτης, αλλά η RCT πρέπει να είναι υψηλής ποιότητας. Κρίσιμα στοιχεία της υψηλής ποιότητας σχεδιασμού της δοκιμής περιλαμβάνουν τον σαφή ορισμό του πληθυσμού της μελέτης και των τελικών αποτελεσμάτων, το μέγεθος του δείγματος και οι υπολογισμοί, καταμερισμός των θεραπειών, διαμόρφωση, πρόθεση για ανάλυση θεραπεία, και την προσωρινή ανάλυση σχεδίων και απαγορευτικών κανόνων. Αυτά τα βασικά στοιχεία της ποιότητας RCT θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην αξιολόγηση των κλινικών αποτελεσμάτων σε μελέτες φάσης 3 (βλέπε πίνακα 4). Κατευθυντήριες γραμμές για την υποβολή εκθέσεων RCTs (Randomized Control Trials) συνοψίζονται στις δηλώσεις CONSORT

Πίνακας 30. Τα επίπεδα επιστημονικής εγκυρότητας για την αξιολόγηση της θεραπείας του ηπατοκυτταρικού καρκίνου σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης και των τελικών στόχων.

Θεραπεία	Όφελος από θεραπεία	Επίπεδο επιστημονικής εγκυρότητας
Χειρουργικές Θεραπείες		
Χειρουργική Εκτομή	Αύξηση της επιβίωσης	3iiA
Συμπληρωματική θεραπεία	Αβέβαιο	1iiA
Μεταμόσχευση Ήπατος	Αύξηση της επιβίωσης	3iiA
Neoadjuvant therapies	Ανταπόκριση στη Θεραπεία	2iiDiii
Περιοχικές θεραπείες		
Διαδερμικές Θεραπείες	Αύξηση της επιβίωσης	3iiA
Διαδερμικές εγχύσεις αιθανόλης		
Radiofrequency ablation	Καλύτερη τοπική ανταπόκριση	1iiD
Χημειοεμβολισμός	Αύξηση της επιβίωσης	1iiA
Αρτηριακή	Ανταπόκριση στη Θεραπεία	3iiDiii
Ραδιοεμβολισμός Internal radiation (I131, Y90)	Ανταπόκριση στη Θεραπεία	3iiDiii
Συστηματικές θεραπείες		
Sorafenib	Αύξηση της επιβίωσης	1iA
Tamoxifen	Χωρίς όφελος	1iA
Συστηματική Χημειοθεραπεία	Χωρίς όφελος	1iiA
Interferon	Χωρίς όφελος	1iiA

Η κατάταξη των αποδεικτικών στοιχείων αποτελεί προσαρμογή του Αμερικανικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου: (www.cancer.gov). Είκοσι ταξινομήσεις έχουν ως εξής: Μελέτη: τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, μετα-ανάλυση = 1 (διπλή τυφλή: 1i, ανοικτή: 1ii). Μη τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές = 2.

Κλινικές σειρές = 3 (πληθυσμιακές σειρές : 3i, μη πληθυσμιακές, συνεχόμενων ασθενών 3ii, μη πληθυσμιακές -δειγματοληπτικές: 3iii). Μελέτες με βάση τον τελικό στόχο : επιβίωσης (A), θνησιμότητας από συγκεκριμένο αίτιο (B), η ποιότητας ζωής (C). Έμμεσοι δείκτες (Δ) (ελεύθερη νόσου επιβίωση [Di], την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου[Δii], τοπική ανταπόκριση του όγκου [Δiii]). Μεγάλες ενός σκέλους/φάσης 2 μελέτες θα μπορούσε να είναι αξιόπιστες όταν υπάρχει μια σύγχρονη συγκεκριμένη καλώς περιγραφείσα και έγκυρη ιστορική ομάδα ελέγχου που έχει μελετηθεί σε άλλες δοκιμές και ως εκ τούτου, τα κριτήρια ένταξης μπορούν να αναπαραχθούν

Εναλλακτικά σχέδια για τη δοκιμή νέων φαρμάκων μπορούν να αξιολογήσουν την τοξικότητα και να εκτιμήσουν την αποτροπή του στόχου σε υποκατάστατα κύτταρα, όπως αυτά που βρίσκονται μέσα στο περιφερικό αίμα, και θα καθορίσει τη δόση που είναι σε θέση να καταργήσει μια συγκεκριμένη οδό του οποίου αλλαγή αναμένεται να παράγει την επιθυμητή βιολογική επίδραση στον όγκο.

Οι Φάσης 2 μελέτες είναι συνήθως σχεδιασμένες να καθορίσουν αντικαρκινική δράση σε μια επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ένα συγκεκριμένο καρκίνο. Αξιολόγηση της μοριακά στοχευμένης θεραπείας μπορεί, ωστόσο, να απαιτεί χρονικά καταληκτικό σημείο για να συλλάβει την αντικαρκινική επίδραση [*Josef M.Llovet JNCI 2008 100(10):698-711;doi10.1093/jnci/djn134*]. Άλλα αποτελέσματα που γενικά αξιολογούνται περιλαμβάνουν τοξικότητα, τη διάρκεια ανταπόκρισης, και βιοδείκτη ανταπόκρισης. Φάσης 2 μελέτες μπορεί να είναι είτε ενός σκέλους (single arm) μελέτες ή τυχαιοποιημένες μελέτες με μια ομάδα ελέγχου που περιλαμβάνει το πρότυπο θεραπείας για τον συγκεκριμένο πληθυσμό. Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2 έχουν χρησιμοποιηθεί εκτενώς στην ογκολογία τα τελευταία χρόνια. Από 226 τυχαιοποιημένες φάσης 2 μελέτες που αναλύθηκαν σε πρόσφατη αναθεώρηση το διάμεσο μέγεθος του δείγματος ήταν 40 ασθενείς ανά σκέλος, και μόνο το 15% των φαρμάκων είχαν προχωρήσει σε μελέτες φάσης 3.

Οι Φάσης 3 μελέτες έχουν στόχο την αξιολόγηση των κλινικά σχετικών αποτελεσμάτων. Αυτές οι μελέτες χρειάζεται να παρέχουν ένα επαρκή επίπεδο αποδεικτικών στοιχείων για το πλεονέκτημα επιβίωσης ή άλλα κλινικά οφέλη για κάθε θεραπεία για την αλλαγή της κλινικής πρακτικής. Τα υποψήφια κριτήρια που

καθορίζουν τον πληθυσμό της μελέτης, αλλά είναι η πιθανή πηγή επιλογής που μπορεί να επηρεάσει γενίκευση των αποτελεσμάτων. Πληθυσμοί πλούσιοι από ειδικούς βιοδείκτες τα λεγόμενα στοχευμένες δοκιμές μπορούν να επιτρέψουν μεγάλη μείωση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται, αλλά τα αποτελέσματα δεν θα είναι εύκολα γενικεύσιμα λόγω της έλλειψης αξιόπιστων βιοδεικτών .

17. ΣΤΟΧΟΙ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΣΤΟ ΗΚΚ

Οι στόχοι που προτείνονται για ογκολογικές μελέτες πρέπει να περιλαμβάνουν όλες ή κάποιες από τις παρακάτω παραμέτρους.

Επιβίωση: Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση στο θάνατο.

- αποτελεί άμεσο στόχο (primary endpoint) σε μελέτες φάσης 3 που αξιολογούν πρωτογενείς θεραπείες.
- αποτελεί άμεσο η έμμεσο στόχο σε μελέτες φάσης 2 / 3 που αξιολογούν επικουρικές ή εισαγωγικές θεραπείες.
- έμμεσο στόχο (secondary endpoints) σε μελέτες φάσης 2 που αξιολογούν πρωτογενείς θεραπείες.

Χρόνος υποτροπής (Time to Recurrence- TTR) *: Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση στην υποτροπή. Αποδεικτικά στοιχεία της υποτροπής θα πρέπει να ακολουθήσουν τα Κριτήρια Ανταπόκρισης Αξιολόγησης σε Συμπαγείς Όγκους (RECIST) Μόλις επιβεβαιωθεί η υποτροπή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) , TTR θα ορίζεται ως ο χρόνος υποτροπής όταν υπήρχαν υποψίες τη πρώτη φορά.

- αποτελεί άμεσο η έμμεσο στόχο σε μελέτες φάσης 2 / 3 που αξιολογούν επικουρικές ή εισαγωγικές θεραπείες.

Χρόνος μέχρι την εξέλιξη (Time to Progression –TTP) : Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη. Ορισμός της εξέλιξης βασίζεται στις τροπολογίες RECIST. Θάνατοι κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης χωρίς απόδειξη της ακτινολογικής εξέλιξης λογοκρίνονται.

- αποτελεί άμεσο στόχο (primary endpoint) σε μελέτες φάσης 2.
- αποτελεί έμμεσο στόχο σε μελέτες φάσης 3 που αξιολογούν πρωτογενείς θεραπείες.

Ο χρόνος για τοπική υποτροπή *: Ο χρόνος από την τυχαιοποίηση στη τοπική ακτινολογική εξέλιξη. Ο ορισμός της εξέλιξης βασίζεται στις τροπολογίες RECIST. Θάνατοι κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης χωρίς απόδειξη της ακτινολογικής εξέλιξης λογοκρίνονται.

- αποτελεί έμμεσο στόχο σε μελέτες που αξιολογούν τοπικές (locoregional) θεραπείες.

Τριτεύοντες στόχοι

Θάνατος οφειλόμενος στον καρκίνο: ο χρόνος από την τυχαιοποίηση ΗΚΚ – μέχρι το θάνατο. Ασθενείς ζωντανοί στο τέλος της παρακολούθησης λογοκρίνονται.

Ο χρόνος της συμπτωματικής εξέλιξης: ο χρόνος από την τυχαιοποίηση στην επιδείνωση των συμπτωμάτων, όπως εκτιμάται από ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο.

- Μη αξιόπιστα ερωτηματολόγια έχουν επικυρωθεί πλήρως σε ΗΚΚ έρευνα.

Επιβίωση ελεύθερη νόσου (disease – free- survival) : σύνθετα αποτελέσματα. Χρόνος από την τυχαιοποίηση είτε σε υποτροπή ή σε θάνατο. Ασθενείς ζωντανοί και χωρίς υποτροπή της νόσου στο τέλος της παρακολούθησης λογοκρίνονται.

- Είναι μη ισχυρός στόχος στην έρευνα του ΗΚΚ.

Επιβίωση ελεύθερη επιδείνωσης- εξέλιξης νόσου : σύνθετα αποτελέσματα. Χρόνος από την τυχαιοποίηση είτε σε ακτινολογική εξέλιξη ή σε θάνατο. Ασθενείς ζωντανοί και χωρίς εξέλιξη της νόσου στο τέλος της παρακολούθησης λογοκρίνονται.

- Είναι μη ισχυρός στόχος στην έρευνα του ΗΚΚ.

Αξιολόγηση της ανταπόκρισης: Ο ορισμός της ανταπόκρισης βασίζεται στις τροποποιήσεις RECIST.

* Χρόνος έως την εξέλιξη και ο χρόνος για την τοπική υποτροπή μπορεί να ποικίλλει σημαντικά εάν το διάστημα αξιολόγησης διαφέρει μεταξύ των μελετών ή μεταξύ σκελών μιας ξεχωριστής μελέτης.

† **Τριτεύοντα αποτελέσματα** περιλαμβάνουν σύνθετα αποτελέσματα που είναι μειωμένης ισχύος στην έρευνα του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, όπως είναι ασθένειες χωρίς και εξέλιξη και χωρίς επιβίωση, που είναι δύσκολο να μετρηθούν με συνήθη εργαλεία, όπως είναι ο χρόνος για τη συμπτωματική εξέλιξη, ή ότι δεν είναι time to event όπως τα ποσοστά ανταπόκρισης ή το ποσοστό ελέγχου της νόσου.

Άμεσα κλινικά αποτελέσματα σε μελέτες ογκολογίας

Συνολική επιβίωση. Το αποτέλεσμα αυτό αποτυπώνει τη στιγμή από την τυχαιοποίηση μέχρι το θάνατο. Η FDA επικαλείται την βελτίωση της επιβίωσης ως τελικό σημείο για την τακτική έγκριση των φαρμάκων στην ογκολογία σε 18 από 57 περιπτώσεις (31%) την περίοδο 1990 έως 2002 (*J. M. Llovet JNCI 2008 100(10):698-711*). Συνολική επιβίωση ήταν το πρωτεύον καταληκτικό σημείο που συνιστάται από την ομάδα εμπειρογνομόνων για κάθε φάσης 3 μελέτη του ΗΚΚ. Αν και αυτό το αποτέλεσμα θα πρέπει επίσης να αναφερθεί σε μελέτες φάσης 2, δεν χρησιμεύει ως αξιόπιστο τελικό σημείο για το σχεδιασμό τη μελέτη, διότι δεν μπορεί να είναι δεόντως Ισχυρό.

Επιβίωση από τον καρκίνο αποκλειστικά (cancer specific survival) είναι στόχος για κλινικές μελέτες στην οποία προσμετρούνται μόνο οι θάνατοι που οφείλονται σε καρκίνο και λαμβάνονται υπόψη για την ανάλυση της επιβίωσης ενώ θάνατοι που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο λογοκρίνονται. Παρόλο που αυτό το τελικό σημείο μπορεί να είναι βιολογικής σημασίας σε μια συγκεκριμένη ασθένεια - επέμβαση, είναι πιο υποκειμενικό καταληκτικό σημείο από τη συνολική θνησιμότητα. Πιο συγκεκριμένα, ενώ σε θάνατο σε Child-Pugh κατηγορία Α ασθενείς με HCC σχετίζεται συνήθως με την εξέλιξη του καρκίνου, μπορεί να είναι δύσκολο να διαπιστωθεί με ακρίβεια η αιτία θανάτου σε ΗΚΚ ασθενείς με Child-Pugh Β ή Γ της

νόσου. Σχετιζόμενες με τη θεραπεία θάνατοι μπορεί επίσης να χαθούν στην ανάλυση των ειδικών καρκίνου επιβίωσης.

Η εκτίμηση της ειδικής θνησιμότητας/ επιβίωσης πρέπει να λαμβάνει υπόψη τη θνησιμότητα από άλλες αιτίες εκτός του ΗΚΚ, επειδή ακόμη και μέτρια ποσοστά τέτοιων θανάτων μπορεί να αλλοιώσουν την αξιολόγηση των διαφόρων θεραπειών. Η κύρια μέθοδος για να υπολογιστεί η πιθανότητα του θανάτου στην πάροδο του χρόνου είναι η Kaplan-Meier στατιστική ανάλυση. Ωστόσο, αυτή η μέθοδος δεν επιτρέπει την αναγνώριση των άλλων κλινικών αποτελεσμάτων, συμπεριλαμβανομένου του θανάτου από άλλες αιτίες (π.χ., ηπατική ανεπάρκεια), και έτσι μπορεί να υπερεκτιμήσει την πιθανότητα θανάτου από HCC. Σε αντίθεση, οι ανταγωνιστικές μέθοδοι ανάλυσης κινδύνου, θα παρέχουν εκτίμηση των θανάτων που σχετίζονται με το ΗΚΚ στην παρουσία των αναπληρωματικών ακόμη εύλογων αποτελεσμάτων όπως ο θάνατος από ηπατική ανεπάρκεια ή από μεταμόσχευση του ήπατος. Ιδίως, αυτή η προσέγγιση έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε διαφορετικές από ανταγωνιστικά αποτελέσματα σε ασθενείς που είναι σε αναμονή για μεταμόσχευση ήπατος.

Το ακόλουθο παράδειγμα παρουσιάζει τη σχέση των λογιστικών για τους ανταγωνιστικούς κινδύνους στηριζόμενο στο τελικό σημείο που θα επιλεγεί. Εάν μια παρέμβαση αναμένεται να μειώσει τη θνησιμότητα (δηλαδή, το τελικό σημείο είναι συνολική επιβίωση) από 30% σε 15%, ο δείκτης κινδύνου είναι 2, με διωνυμικό υπολογισμό μεγέθους δείγματος 320. Ωστόσο, εάν η παρέμβαση αναμένεται να μειώσει τους θανάτους που σχετίζονται με τον ΗΚΚ (δηλαδή, είναι το τελικό σημείο είναι καρκίνος – σχετιζόμενος με θάνατο), καθώς και των ανταγωνιστικών θνησιμότητα από προοδευτική ηπατική ανεπάρκεια είναι 15% και στα δύο σκέλη, η αναλογία κινδύνου θα μειωθεί σε 1,5 και το μέγεθος του δείγματος, κατά συνέπεια, αυξήθηκε σε 440. Έτσι, ένα ανταγωνιστικό ανάλυση των κινδύνων που αξιολογεί τον καρκίνο θάνατοι που συνδέονται απαιτεί μεγαλύτερο μέγεθος του δείγματος από μια συνολική ανάλυση επιβίωσης. Παρόμοια ανταγωνιστικών προσέγγιση του κινδύνου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη κατά την αξιολόγηση χρόνου για επανάληψη.

Χρόνος για εμφάνιση υποτροπής (Time to Recurrence- TTR). Ο χρόνος για εμφάνιση υποτροπής αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο για μελέτες φάσης 2 και 3

που αξιολογούν ανοσοενισχυτική θεραπεία μετά εκτομή ή τοπική εκτομή. Αυτό το τελικό σημείο είναι πιο δύσκολο να ερμηνευθεί σε μονοφασικό βραχίονα 2 μελέτες από ότι σε τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης 2, λόγω της έλλειψης ομάδας ελέγχου. Μοριακές μελέτες έχουν δείξει ότι η επανεμφάνιση μετά την εκτομή έχει δύο συνιστώσες. Το κύριο συστατικό, το οποίο αντιπροσωπεύει το 60% -70% των υποτροπών, περιλαμβάνει μετάσταση αλήθεια ότι τα αποτελέσματα από HCC διάδοσης πριν από την εκτομή και είναι ανιχνεύσιμο από απεικόνιση τεχνικών [Josef M.Llovet JNCI 2008 100(10):698-711]. Αυτό το είδος της επανάληψης εμφανίζεται κυρίως εντός τα πρώτα 2 χρόνια μετά την εκτομή. Το άλλο συστατικό περιλαμβάνει metachronous όγκους που προκύπτουν de novo σε μια προνεοπλασματικές κίρρωση του ήπατος. Ο τύπος του όγκου επανάληψης θα πρέπει να επιβεβαιωθεί από μοριακές μελέτες (π.χ., συγκριτική γονιδιωματική υβριδοποίηση ανάλυση, microarray ανάλυση) εάν είναι εφικτό. Θεραπείες που είναι αποτελεσματικές για την μετάσταση δεν μπορούν να εμποδίσουν την de novo εμφάνισ καρκίνου, και αντιστρόφως. Έτσι, μοριακές μελέτες που αποσκοπούν να διαφοροποιήσουν τους δύο τύπους υποτροπών εντός RCTs συνιστώνται, αν και θα μπορούσε να είναι ρεαλιστικά δύσκολο να επιτευχθεί.

Χρόνος για συμπτωματική εξέλιξη της νόσου (Time to symptomatic progression TTSP).

Αυτός ο στόχος συνίσταται στο χρονικό διάστημα μεταξύ της τυχαιοποίησης του ασθενούς σε μία από τις ομάδες και της εμφάνισης συμπτωμάτων η όταν παρατηρηθούν αλλαγές στα χρησιμοποιούμενα ερωτηματολόγια. Σε γενικές γραμμές, ο χρόνος της συμπτωματικής εξέλιξης μπορεί να αντικατοπτρίσει τον χρόνο για την υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής όπως επίσης και την τοξικότητα φαρμάκων. Αυτό το καταληκτικό σημείο, ωστόσο, είναι ιδιαίτερα δύσκολο να μετρηθεί σε κίρρωτικούς ασθενείς με καρκίνο, στους οποίους η υποβάθμιση της ποιότητας της ζωής μπορεί να είναι συνέπεια της φυσικής ιστορίας της κίρρωσης και όχι της εξέλιξης του όγκου. Στην πραγματικότητα, δεν υπάρχει επικυρωμένο εργαλείο ή ερωτηματολόγιο για τη μέτρηση ποιότητας ζωής στις HCC. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες μέθοδοι is the Functional Assessment of Cancer Therapy Hep-30 scale

18. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΚΑΙ ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΣΑΝ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η παθοφυσιολογική αρχή του χημειοεμβολισμού βασίζεται στο γεγονός ότι ο φυσιολογικός ιστός ήπατος αιματώνεται κατά το μεγαλύτερο μέρος (75% - 83%) από την πυλαία φλέβα, ενώ τα ηπατικά καρκινώματα αιματώνονται κατά το μεγαλύτερο μέρος (90%-100%) από την ηπατική αρτηρία. Έτσι, η χορήγηση ουσιών μετά από εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας ή τροφοφόρων του όγκου κλάδων του μπορεί να διοχετευθεί στον όγκο αποφεύγοντας τη βλαπτική δράση στο περιβάλλον ηπατικό παρέγχυμα. Οι παράγοντες που διοχετεύονται προς τον όγκο περιλαμβάνουν χημειοθεραπευτικά, σωματιδιακά έμβολα που αποφράσσουν ενδοογκικούς κλάδους και προκαλούν υποξία στον όγκο, με ή χωρίς τη χρήση λιπιδόλης. Συνοψίζοντας η θεραπεία αυτή αποσκοπεί στην α) ανάπτυξη ισχαιμικής νέκρωσης του όγκου η/ και β) στη κυτταροστατική και κυτταροτοξική νέκρωση από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών τοπικά. Μελέτες της προηγούμενης δεκαετίας απέδειξαν ότι η χορήγηση χημειοθεραπευτικών με την τεχνική του χημειοεμβολισμού επιτρέπει τη μεγάλη συγκέντρωση των φαρμάκων αυτών στον όγκο με μικρότερη διαφυγή στη κυκλοφορία και συνεπώς μικρότερη συστηματική τοξικότητα. Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί σωματίδια που μπορούν να εμποτισθούν με χημειοθεραπευτικά λίγο πριν τον εμβολισμό και μετά την χορήγησή τους στον όγκο να εκλύουν τα χημειοθεραπευτικά αυτά με αργό και συγκεκριμένο τρόπο. Φαρμακοκινητικές και κλινικές μελέτες έδειξαν ότι με αυτό τον τρόπο η συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών τοπικά είναι πολλαπλάσια αυτών που επιτυγχάνονται με τον κλασικό χημειοεμβολισμό ενώ η διαφυγή στην κυκλοφορία είναι υποπολλαπλάσια με αποτέλεσμα την απουσία συστηματικής τοξικότητας. Τέλος υπάρχουν σφαιρίδια που είναι ραδιενεργά και η δράση βασίζεται στην τοπική ακτινοβολία του όγκου και περιγράφονται στη σχετική παράγραφο.

Συνοψίζοντας ο ΧΜΕ έχει δύο αντί καρκινικούς μηχανισμούς έναν κυτταροτοξικό από το χημειοθεραπευτικό φάρμακο και την απόφραξη της αρτηριακής ροής στον όγκο δημιουργώντας νέκρωση του όγκου.

Ένα αναμενόμενο πλεονέκτημα του χημειοεμβολισμού είναι οι υψηλές περιεκτικότητες του φαρμάκου που μπορούν να σταλούν στον όγκο με μειωμένη συστηματική έκθεση σε σύγκριση με τη συστηματική χημειοθεραπεία.

Διάφορες τεχνικές για την TACE έχουν δημιουργηθεί. Η συμβατική TACE συνδυάζει μαζί την χορήγηση της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας με ένα υδαρές υλικό (πχ lipiodol, οπιούχο σπόρο ελαίου, που στοχεύει τον ιστό του ΗΚΚ και δρα ως φαρμακευτικό απόθεμα.) και τον εμβολισμό της αρτηρίας που τρέφει τον όγκο διαμέσου μικροσκοπικών μορίων (πχ gel foam, PVA μορίων ή σφαιρικών εμβολικών παραγόντων)

Μια πιο πρόσφατη τεχνική χρησιμοποιεί ένα σύστημα σωματιδιακού εμβολισμού με σφαιρίδια που εγκλωβίζουν το χημειοθεραπευτικό (πχ DC BEAD, Hepaspheres) το οποίο μετά την χορήγησή του στις τροφοφόρες του όγκου αρτηρίες καθλώνεται στα τριχοειδή του όγκου όπου και τα αποφράσει και σταδιακά απελευθερώνεται με ένα προβλεπόμενο τρόπο. Αυτό γίνεται με την επώαση του ειδικού εμβολικού υλικού μαζί με το χημειοθεραπευτικό σε διάλυμα ex-vivo. Η τεχνική με DC Bead αποφράζει την αιματική ροή προς τον όγκο με τον ίδιο τρόπο όπως άλλοι εμβολικοί παράγοντες με περίπου ίδια ακτίνα δράσης. Αυτή η τεχνική έχει ένα πλεονέκτημα από τη συμβατική που συνίσταται στο ότι η συστηματική περιεκτικότητα του φαρμάκου είναι ελάχιστη και άρα δημιουργείται πολύ μικρή συστηματική τοξικότητα από το χημειοθεραπευτικό ενώ τοπικά η δόση είναι μεγάλη μετά από χορήγηση doxorubicin (150mg) που αντιστοιχεί με 30μg/Kgr βάρους σώματος.

Αναλυτικότερα ο στόχος του χημειοεμβολισμού είναι να απελευθερωθεί μια χημειοθεραπευτική δόση υψηλής συγκέντρωσης στα καρκινικά κύτταρα, να παραταθεί ο χρόνος επαφής μεταξύ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και των καρκινικών κυττάρων και να ελαχιστοποιηθεί η συστηματική τοξικότητα. Παρόλα αυτά, ο εμβολισμός χωρίς χρήση χημειοθεραπευτικών (αρτηριακός διακαθετηριακός εμβολισμός [TAE]) έχει ταξινομηθεί συχνά ως μορφή χημειοεμβολισμού. Στην πραγματικότητα, ο TAE περιλαμβάνει απλά τον εμβολισμό της τροφικής αρτηρίας του όγκου, ο οποίος οδηγεί στην ισχαιμία μέσα στον όγκο και επομένως στη νέκρωση του όγκου. Πρόσφατες έρευνες έχουν ρίξει φως στις επιπτώσεις των ισχαιμικών αλλαγών και της υποξίας στα ηπατικά καρκινώματα. Η υποξία έχει αποδειχθεί ότι

ασκεί εξαιρετικά ισχυρή διέγερση της αγγειογένεσης και των μεταλλάξεων του p53 καθώς επίσης προωθεί ισχυρά την κατανάλωση γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα [Mathupala SP, et al. *J Biol Chem* 2001; 276:43407–43412]. Έρευνες με χρησιμοποίηση Αξονικής Αγγειογραφίας έχουν δείξει ότι για να γίνουν κακοήθεις οι ηπατοκυτταρικοί όζοι πρέπει να αρχίσει η αγγειογένεση μέσω μείωσης της αρτηριακής ροής αίματος στον όγκο, με συνέπεια υποξικές αλλαγές μέσα στον όγκο [Tajima T, et al. *AJR* 2002; 178:885– 897]. Η έννοια της πρόκλησης ισχαιμίας του όγκου μέσω του αρτηριακού διακαθετηριακού εμβολισμού μπορεί, επομένως, να καταρριφθεί, επειδή, με το να καταστήσει τον όγκο υποξικό, ο αρτηριακός διακαθετηριακός εμβολισμός μπορεί ακούσια να προαγάγει την ογκογένεση. Παρά αυτά τα γεγονότα, εντούτοις, καμία κλινική μελέτη δεν έχει δείξει ότι ο αρτηριακός διακαθετηριακός εμβολισμός είναι λιγότερο αποτελεσματικός από τον χημειοεμβολισμό.

Το ιδανικό πρωτόκολλο διακαθετηριακού εμβολισμού είναι αυτό που επιτρέπει τη μέγιστη και συνεχή συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων εντός του όγκου με την ελάχιστη συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο περιφερικό αίμα. Κατά συνέπεια, η επίτευξη υψηλών, εντοπισμένων συγκεντρώσεων των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσα σε έναν όγκο είναι πραγματικά το τελικό κρίσιμο σημείο απαραίτητο για την καταστροφή του καρκινικού ιστού. Επιπλέον, ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών ουσιών υψηλής συγκέντρωσης και κάποιου βαθμού ισχαιμία μέσα στον όγκο είναι πιθανό να ασκεί συνέργεια στην επίτευξη της νέκρωσης του όγκου. Πλεονέκτημα του εμβολισμού είναι ότι επιτρέπει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσα σε έναν όγκο. Έχει αναφερθεί ότι η συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών ουσιών μέσα στον καρκινικό ιστό μπορεί να είναι 10-100 φορές υψηλότερη μετά από τον χημειοεμβολισμό από ότι μετά από τη συστηματική χημειοθεραπεία [Konno T. *Cancer* 1990; 66:1897– 1903, Egawa H, et al. *J Surg Oncol* 1990; 44:109 –114]. Επειδή ο εμβολισμός μειώνει την αρτηριακή παροχή στους όγκους, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες θα παραμείνουν σε επαφή με τα καρκινικά κύτταρα για παρατεταμένες χρονικές περιόδους [Nakamura H, et al. *Radiology* 1989; 170:783–786, Sasaki Y, et al. *Cancer* 1987; 60:1194 –1203]. Αυτό οφείλεται στην αποτυχία, που προκαλείται από την ισχαιμία, δημιουργίας διαμεμβρανικών αντλιών στα καρκινικά κύτταρα [Kruskal JB, et al. *JVIR* 1993; 4:741–748], με συνέπεια τη μεγαλύτερη απορρόφηση των χημειοθεραπευτικών

παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα, και την πρόληψη της απομάκρυνσης των παραγόντων από τα καρκινικά κύτταρα.

Ποικιλομορφία υπάρχει στην εκλεκτικότητα του καθετηριασμού των τροφικών αρτηριών, την επιλογή του αντικαρκινικού παράγοντα και τη χρήση του ιωδιούχου ελαίου καθώς και την επιλογή του παράγοντα εμβολισμού, ο οποίος μπορεί να είναι μη μόνιμος όπως το gelfoam ή μόνιμος όπως τα σωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης. Υπάρχει διαμάχη ως προς τη μέθοδο χορήγησης αυτών των εμβολικών παραγόντων. Μερικοί προτιμούν την ανάμιξη των μορίων με τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και το έλαιο, ενώ άλλοι προτιμούν τη χορήγηση των μορίων μετά από την έγχυση του μίγματος της χημειοθεραπείας ή/και του ελαίου. Η δοξορουβικίνη, μια ανθρακυκλίνη, ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που έχει γίνει ευρέως αποδεκτή για τη θεραπεία του ΗΚΚ, είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιημένος χημειοθεραπευτικός παράγοντας, ενώ ο συνδυασμός σισπλατίνης, δοξορουβικίνης και μιτομυκίνης C είναι η πιο κοινός συνδυασμός θεραπευτικής αγωγής. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι οι εγχύομενοι όγκοι των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και η μακροπρόθεσμη αρτηριακή βατότητα βελτιώθηκαν εμβολίζοντας τα τροφικά αγγεία του όγκου μόνο μετά την χορήγηση ολόκληρης της χημειοθεραπευτικής δόσης [Ramsey DE, et al. Presented at the 27th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Baltimore, Md, April 11, 2002]. Αυτά τα αποτελέσματα μπορούν να έχουν θετική επίδραση στην επιτυχία του χημειοεμβολισμού επειδή ο καθυστερημένος εμβολισμός επιτρέπει τις πολλαπλές συνεδρίες διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού μέσω διατηρημένης αρτηριακής βατότητας. Επειδή έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι ο χημειοεμβολισμός επιτυγχάνει τη μέγιστη απάντηση του όγκου όταν επαναλαμβάνεται πολλές φορές, η μακροπρόθεσμη αρτηριακή βατότητα μπορεί να είναι ένα στοιχείο κλειδί στην επιτυχία του αρτηριακού διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού [Jaeger HJ, et al. *Cardiovasc Interv Radiol* 1996; 19:388–396].

Ένας άλλος στόχος του αρτηριακού διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού είναι να διατηρηθεί όσο το δυνατόν περισσότερος λειτουργικός ιστός ήπατος. Το ζήτημα της εκλεκτικής τοποθέτησης καθετήρων (λοβαίας έναντι τμηματικής) κατά τη διάρκεια του χημειοεμβολισμού παραμένει κάπως αμφισβητούμενο, και, πάλι, έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορες τεχνικές. Επειδή δεν υπάρχει καμία ομοφωνία στον τρόπο με τον οποίο ο εκλεκτικός χημειοεμβολισμός πρέπει να γίνεται, πιο ακριβείς μορφές

απεικόνισης, όπως η Αξονική Αγγειογραφία, μπορεί να βοηθήσει να λυθεί αυτό το ζήτημα [Sze DY, et al. *AJR* 2001; 177:1339 –1345, Hirai T, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24:176 –179]. Στην περίπτωση των πολλαπλών όγκων σε έναν λοβό, μια λιγότερο-εκλεκτική προσέγγιση πρέπει να υιοθετηθεί, ενώ μια μονή βλάβη μπορεί να απαιτήσει υπερεκλεκτική ή εκλεκτική τοποθέτηση του καθετήρα.

19. ΤΥΠΟΙ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ- ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ

Με βάση τα παραπάνω απαντώνται οι πιο κάτω τεχνικές του χημειοεμβολισμού εκ των οποίων οι πρώτες 3 και ο ραδιοεμβολισμός εφαρμόζονται συχνότερα σήμερα:

1. **Ο κλασσικός χημειοεμβολισμός (conventional percutaneous Transcatheter intraarterial Chemoembolization- TACE η c-TACE η απλά TACE).** Είναι ο χημειοεμβολισμός που μετά από διαδερμικό εκλεκτικό καθετηριασμό των τροφοφόρων κλάδων της ηπατικής αρτηρίας γίνεται έγχυση των αντικαρκινικών φαρμάκων με ή χωρίς σύγχρονη χορήγηση λιπιτόδλης και ακολουθεί εμβολισμός με διάφορα σωματιδιακά υλικά.
2. **Εμβολισμός με εμβολόσφαιρες που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά (DEB-TACE – DC Bead Biocompatibles και (Hepasphere/Quadrasphere- Biosphere Medical).** Είναι ο εμβολισμός που γίνεται με σφαιρίδια που προσροφούν in vitro χημειοθεραπευτικά της ομάδας των ανθρακυκλινών και αφού εμβολισθούν στον όγκο απελευθερώνουν τα χημειοθεραπευτικά με βραδύ προβλεπόμενο ρυθμό για διάστημα μέχρι και 20-30 ημέρες αναπτύχθηκε η νέα τεχνική που περιγράφεται σαν DEB- TACE (drug eluting bead TACE).
3. **Ισχαιμικός εμβολισμός η TAE (Transarterial embolization or bland embolization)** αναφέρεται στον εμβολισμό των τροφοφόρων κλάδων της ηπατικής αρτηρίας μόνο με σωματίδια για την ανάπτυξη ισχαιμικής νέκρωσης χωρίς την χρήση οποιουδήποτε χημειοθεραπευτικού μέσου.
4. **TAC (transarterial chemoembolization)** συνίσταται μόνο στην έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων διαμέσου ενός καθετήρα τοποθετημένου στην ηπατική αρτηρία. Σήμερα έχει πρακτικά εγκαταληφθεί.

5. **TOCE, ενδαρτηριακή χορήγηση μίγματος των αντικαρκινικών φαρμάκων και λιπιδόλης.** Δεν χρησιμοποιείται σήμερα στη Δύση αλλά κυρίως στις χώρες της ανατολικής Ασίας.
6. **Εμβολισμός μόνο με λιπιδόλη.** Επίσης δεν εφαρμόζεται σήμερα.
7. **Ο ραδιοεμβολισμός** αναφέρεται πιο κάτω στο κεφάλαιο αυτό – και είναι τεχνική περιοχικής ακτινοθεραπείας με διαδερμικό διαρτηριακό καθετηριασμό.

Από την διεθνή βιβλιογραφία από την αρχική εφαρμογή της θεραπείας αυτής περίπου το 67% αφορά μελέτες με TACE, το 11% μελέτες με TAE, το 8% μελέτες συνδυασμού TACE με συστηματική χημειοθεραπεία, και 3-5% μελέτες εμβολισμού μόνο με λιπιδόλη. Σήμερα το 95% εφαρμόζει την τεχνική TACE που είτε αφορά τον κλασσικό χημειοεμβολισμό (conventional TACE ; c-TACE), τον DEB-TACE η Hepasphere TACE με σφαιρίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά η τέλος τον χημειοεμβολισμό μόνο με σωματίδια (bland embolization or Transarterial embolization-TAE).

19.1 ΚΛΑΣΙΚΟΣ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (c-TACE)

Είναι η πιο κοινή τεχνική που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ανεγχείρητων ΗΚΚ. Στόχος του χημειοεμβολισμού είναι να απελευθερωθεί μια χημειοθεραπευτική δόση υψηλής συγκέντρωσης στα καρκινικά κύτταρα, να παραταθεί ο χρόνος επαφής μεταξύ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και των καρκινικών κυττάρων και να ελαχιστοποιηθεί η συστηματική τοξικότητα.. Οι δόσεις κάθε ενός από τους παράγοντες αυτούς περιγράφεται στις αντίστοιχες παραγράφους. Το ιδανικό πρωτόκολλο διακαθετηριακού εμβολισμού θα ήταν αυτό που επιτρέπει τη μέγιστη και συνεχή συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων εντός του όγκου με την ελάχιστη συγκέντρωση του αντικαρκινικού φαρμάκου στο περιφερικό αίμα. Κατά συνέπεια, η επίτευξη υψηλών, εντοπισμένων συγκεντρώσεων των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσα σε έναν όγκο είναι πραγματικά το τελικό κρίσιμο σημείο απαραίτητο για την καταστροφή του καρκινικού ιστού. Επιπλέον, ο συνδυασμός χημειοθεραπευτικών ουσιών υψηλής συγκέντρωσης και κάποιου βαθμού ισχαιμία μέσα στον όγκο είναι πιθανό να ασκεί συνέργεια στην επίτευξη της

νέκρωσης του όγκου. Πλεονέκτημα του εμβολισμού είναι ότι επιτρέπει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μέσα σε έναν όγκο ενώ το περιβάλλον παρέγχυμα δεν επηρεάζεται καθώς ο εμβολισμός είναι εκλεκτικός και η κατανομή των εγχέομενων ουσιών περιορίζεται στο νεοπλασματικό ιστό. Επειδή ο εμβολισμός μειώνει την ροή μέσα στον όγκο, οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες θα παραμείνουν σε επαφή με τα καρκινικά κύτταρα για παρατεταμένες χρόνους. Ακόμα η ισχαιμία, βλάπτει τις διαμεμβρανικές αντλίες των καρκινικών κυττάρων με συνέπεια την ακόμα μεγαλύτερη απορρόφηση των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Πάντως μέχρι πρόσφατα δεν είχε αποδειχθεί σε ποιο βαθμό συντελεί η υποξία και σε ποιο η κυτταροτοξικότητα.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην εκλεκτικότητα του καθετηριασμού των τροφικών αρτηριών, την επιλογή του αντικαρκινικού παράγοντα και τη χρήση του ιωδιούχου ελαίου καθώς και την επιλογή του παράγοντα εμβολισμού, ο οποίος μπορεί να είναι μη μόνιμος όπως το gelfoam ή μόνιμος όπως τα σωματίδια πολυβινυλικής αλκοόλης. Οι παράγοντες αυτοί περιγράφονται στις πιο κάτω παραγράφους. Η δοξορουβικίνη, μια ανθρακυκλίνη, ένας χημειοθεραπευτικός παράγοντας που έχει γίνει ευρέως αποδεκτή για τη θεραπεία του ΗΚΚ, είναι ο συνηθέστερα χρησιμοποιημένος χημειοθεραπευτικός παράγοντας, ενώ ο συνδυασμός σισπλατίνης, δοξορουβικίνης και μιτομυκίνης C είναι ο πιο κοινός από τους χρησιμοποιούμενους συνδυασμούς.

19.2 ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΜΕ ΕΜΒΟΛΟΣΦΑΙΡΕΣ ΠΟΥ ΑΠΕΛΕΥΘΕΡΩΝΟΥΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Περιγραφή. Τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά είναι μία νέα τεχνολογία, με σφαιρίδια που μπορούν να εμποτισθούν με δοξορουβικίνη, επιρουβικίνη ή ιρινοτεκάνη. Η τελευταία είναι κατάλληλη για τον εμβολισμό ηπατικών μεταστάσεων. Έτσι με αυτά τα σφαιρίδια επιτυγχάνεται και ισχαιμική και κυτταροτοξική δράση με τρόπο που είναι απόλυτα αναπαραγόμενος.

Τα σφαιρίδια αυτά έχουν τοίχωμα από hydrogel πολυβινυλικής αλκοόλης που έχει τροποποιηθεί με σουλφονικές ομάδες και οι διάμετροι είναι από 100-900μ χωρίς να μεταβάλλουν σημαντικά τη διάμετρό τους μετά τη φόρτιση με το

χημειοθεραπευτικό (μεταβολή διαμέτρου μικρότερη του 10%). Η φόρτιση γίνεται in vitro 20-90 λεπτά πριν την επέμβαση και διατηρούνται για λίγες ημέρες. Όλες οι διαστάσεις των σφαιριδίων αυτών είναι εφικτό να χρησιμοποιηθούν με μικρόκαθετήρες με ελάχιστη διάμετρο 2.7F.

Φαρμακοκινητική. Αν και τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά είναι σταθερά και μπορούν να εμποτισθούν με δοξορουβικίνη μέχρι τα 45mg ανά κυβικό εκατοστό εναιωρήματος σφαιριδίων τα όρια ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δοξορουβικίνης είναι μεταξύ 25-37.5mg/ml με μια μέγιστη συνιστώμενη εφ'όρου ζωής δόση ανά άτομο που φθάνει τα 450mg/m² επιφάνειας σώματος για να αποφευχθεί τυχόν καρδιακή τοξικότητα. Σημειώνεται ότι η τελευταία αυτή εφ'όρου ζωής δόση είναι γνωστή από τη συστηματική χημειοθεραπεία με δοξορουβικίνη ενώ πιθανότατα είναι υπερπολλαπλάσια με τη χρήση αυτών των σφαιριδίων καθώς η ποσότητα διαφυγής του χημειοθεραπευτικού στο περιφερικό αίμα είναι μέχρι 100 φορές μικρότερη από αυτή της ενδαρτηριακής η ενδοφλέβιας χορήγησης.

Προκλινικές και κλινικές μελέτες με τα σφαιρίδια DC Bead καταδεικνύουν μια συνεχή απελευθέρωση της δοξορουβικίνης για περίοδο 14 ημερών τοπικά στον όγκο ενώ η συγκέντρωση στο πλάσμα της δοξορουβικίνης ήταν ελάχιστη μετά από τον εμβολισμό, υποδεικνύοντας έτσι την υψηλότερη παραμονή του φαρμάκου στον όγκο σε αντίθεση με τον κλασσικό χημειοεμβολισμό. Μέσα στον όγκο, η συγκέντρωση της δοξορουβικίνης έφθασε σε αιχμή 3 μέρες μετά τον εμβολισμό και παρέμεινε υψηλή για επτά ημέρες πριν μειωθεί σε 14 ημέρες, δείχνοντας έτσι τη συνεχή απελευθέρωση της δοξορουβικίνης από τα μικροσφαιρίδια.

19.3 ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ – ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ ΧΩΡΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ (bland embolization).

Ο ΤΑΕ περιλαμβάνει απλά τον εμβολισμό των τροφοφόρων κλάδων του όγκου με σωματίδια μεγέθους ανάλογου των ενδο-ογκικών κλάδων για τη δημιουργία ισχαιμίας μέσα στον όγκο και επομένως στη νέκρωση. Πρόσφατες έρευνες έχουν εστιάσει στις επιπτώσεις των ισχαιμικών αλλαγών και της υποξίας στα ηπατικά καρκινώματα. Η υποξία - που είτε δημιουργείται ιατρογενώς ή κατά την εξέλιξη του

όγκου - έχει αποδειχθεί ότι ασκεί εξαιρετικά ισχυρή διέγερση της αγγειογένεσης και των μεταλλάξεων του p53 καθώς επίσης προωθεί ισχυρά την κατανάλωση γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα. Η γνώση αυτή οδήγησε κάποια κέντρα να εγκαταλείψουν τον χημειοεμβολισμό και να εστιάσουν στην δημιουργία υποξίας που να φθάνει την πλήρη ανοξία ενώ η πλειονότητα των ερευνητικών κέντρων θεωρεί ότι η δράση του χημειοθεραπευτικού εξισορροπεί την αγγειογένεση. Στα κέντρα που χρησιμοποιούν το ισχαιμικό εμβολισμό προοδευτικά χρησιμοποιήθηκαν όλο και μικρότερα σωματίδια (40-120μ) με στόχο την απόφραξη ακόμα και των μικρότερων ενδοογκικών κλάδων μέχρι τα κολποειδή και απόφραξη των περιφερικών μικροαναστομώνσεων και δημιουργία πλήρους ανοξίας. Παρά αυτά, καμία κλινική μελέτη μέχρι σήμερα δεν είχε δείξει τη σχετική αποτελεσματικότητα των τεχνικών του εμβολισμού που χρησιμοποιούν χημειοθεραπευτικά σε σχέση με τον ισχαιμικό εμβολισμό χωρίς χημειοθεραπευτικά. Πολύ πρόσφατη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι ο χημειοεμβολισμός με σωματίδια που εκλύουν δοξορουβικίνη είναι καλύτερος από τον ισχαιμικό εμβολισμό όταν χρησιμοποιούνται σωματίδια άνω των 100μ ενώ για μικρότερα σωματίδια αυτό δεν είναι ακόμα διευκρινισμένο.

20. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΠΙΛΟΓΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ – ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ – ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Ενδείξεις εμβολισμού στο ΗΚΚ. Ο προσδιορισμός της ομάδας ασθενών που έχουν ένδειξη για χημειοεμβολισμό γίνεται με κριτήριο τη δυνατότητα καλής κλινικής ανταπόκρισης- με θετική επίπτωση στην επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής. Έτσι, περιλαμβάνονται στοιχεία της υποκείμενης νόσου (συνήθως κιρρώσεως κατά Child-Pugh δηλαδή επίπεδα λευκωματίνης και χολερυθρίνης και βαθμός ασκίτη), βιοχημικοί παράγοντες ηπατικής λειτουργίας, αιματολογικοί παράγοντες-περιλαμβανομένης της πηκτικότητας του αίματος, σταδιοποίηση του νεοπλάσματος και επίπεδο κλινικής κατάστασης κατά Karnofsky ή ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group score.

Διάφοροι προγνωστικοί δείκτες επιβίωσης έχουν μελετηθεί για να καθορίσουν τους καλύτερους υποψηφίους για αρτηριακό διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό. Ασθενείς με πτωχή ηπατική λειτουργία και με μεγάλο όγκο ωφελούνται ελάχιστα από το χημειοεμβολισμό. Πιο συγκεκριμένα, παράγοντες που συνδέθηκαν με πτωχή έκβαση περιλαμβάνουν διάμετρο όγκου μεγαλύτερη από 10 εκατ., διάχυτη αύξηση

του όγκου, διεισδυτικούς όγκους, την παρουσία περισσότερων από εννέα όγκων μέσα στο ήπαρ και επίπεδα λευκωματίνης λιγότερο από 35 g/L. Αντιθέτως, παράγοντες που συνδέονται με αυξημένη επιβίωση και διατήρηση της ηπατικής λειτουργίας μετά τον αρτηριακό διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό, περιλαμβάνουν διαμέτρους όγκων μικρότερες από 8 εκατ. και την ελάχιστη αντικατάσταση του ήπατος από τον καρκινικό ιστό (λιγότερο από 5%). Ο βαθμός παραμονής του ελαίου στον όγκο έχει επίσης συνδεθεί με αυξημένη καρκινική απάντηση και μπορεί επίσης να θεωρηθεί θετικός προγνωστικός δείκτης.

Αν και καμία απόλυτη αντένδειξη αρτηριακού διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού δεν υπάρχει, είναι σαφές ότι οι ασθενείς με συγκεκριμένα λειτουργικά χαρακτηριστικά δεν έχουν ένδειξη να θεραπευθούν. Συγκεκριμένα, ασθενείς με κατάληψη περισσότερο από 50% του ήπατος από τον όγκο, LDH > 425 U/L, AST > 100 U/L και ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 2 mg/dL δεν θα ωφελούνταν μετά από διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό. Σε τέτοιους ασθενείς, ο κίνδυνος οξείας ηπατικής ανεπάρκειας αντισταθμίζει σαφώς οποιοδήποτε όφελος από την διαδικασία. Επιπλέον, η χρησιμότητα του αρτηριακού διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού μπορεί να αμφισβητηθεί στους ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια, ασκίτη, σημαντική θρομβοπενία, πρόσφατη αιμορραγία κίρσων, εξωηπατικές μεταστάσεις, ίκτερο, ή/και ηπατική εγκεφαλοπάθεια. Αν και η απόφραξη χοληφόρων δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη αυτού καθ' εαυτού, πρόσθετες προφυλάξεις πρέπει να ληφθούν για να αποφύγουν τη χολική νέκρωση του αποφραγμένου τμήματος του ήπατος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αποστήματος. Κατά προτίμηση πρέπει τα ποσά του ελαίου και εμβολικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του χημειοεμβολισμού να ρυθμιστούν για να μειώσουν ή να αποτρέψουν το τραυματισμό των χοληφόρων πόρων. Ομοίως, ένα αποφραγμένο χολικό δέντρο θα μπορούσε να αποχετευτεί διαδερμικά, με συνέπεια τη χολική παροχέτευση και, συχνά, τα ελαττωμένα επίπεδα χολερυθρίνης, που επιτρέπουν στον χημειοεμβολισμό να εκτελεσθεί ακίνδυνα. Προηγηθείσα χολική επανορθωτική επέμβαση (χολο-πεπτική παράκαμψη) έχει προσδιοριστεί επίσης ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ενός ενδοηπατικού αποστήματος μετά από αρτηριακό διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, προφυλακτική θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως-φάσματος εμφανίζεται να αποτρέπει το σχηματισμό

αποστήματος. Αν και η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας έχει αναφερθεί συχνά ως αντένδειξη διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού, άφθονες ενδείξεις υπάρχουν για να υποστηρίξουν το αντίθετο. Οι ρυθμίσεις στο πρωτόκολλο διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού, εντούτοις, μπορούν να είναι απαραίτητες σε τέτοιους ασθενείς για να ελαχιστοποιήσουν και τη κατανομή του υλικού χημειοεμβολισμού (υπερεκλεκτικού ή τμηματικού παρά λοβαίου) και το βαθμό εμβολισμού.

Οι ενδείξεις για αυτήν την τεχνική είναι οι ακόλουθες:

- 1) Ιστολογική διάγνωση του ΗΚΚ.
- 2) Μη χειρουργήσιμο ΗΚΚ
- 3) Όχι προηγούμενη συστηματική ή περιφερική χημειοθεραπεία
- 4) Ηλικία ≥ 18 χρ
- 5) Εργαστηριακές παράμετροι: Hb ≥ 8.5 g/dl, αιμοπετάλια $\geq 100000/\text{mm}^3$, ουδετερόφιλα $\geq 1500/\text{mm}^3$, χολερυθρίνη $\leq 50 \mu\text{mol/L}$, INR $< 1,5$, τρανσαμινάσες < 2.5 φορές άνω του φυσιολογικού, κρεατινίνη < 2 mg/ml,
- 6) ECOG status ≤ 2
- 7) Κίρρωση Child Pugh's A η B grade (όχι C)

Οι αντενδείξεις για αυτήν την τεχνική είναι οι ακόλουθες:

- 1) NYHA (New York Heart Association) class 3-4 cardiac disease*
- 2) LVEF κλάσμα εξώθησης $< 50\%$ ή συμπτώματα στηθάγχης.
- 3) Θρόμβωση της κύριας πυλαίας φλέβας
- 4) Απόφραξη της κύριας πυλαίας φλέβας
- 5) Παρουσία ασκίτη
- 6) Ιστορικό δεύτερης κακοήθειας
- 7) Ιστορικό προηγούμενης χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας, βιολογική ή ορμονική θεραπεία που είχε δοθεί για τον ΗΚΚ (αν έχει ξεπεραστεί η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση χημειοθεραπευτικού).
- 8) Μεγάλη χειρουργική επέμβαση 7 ημέρες ή λαπαροσκόπηση 3 μέρες πριν από την έναρξη του Χ.Μ.Ε
- 9) Μια σημαντική μόλυνση ή σημαντικού βαθμού περιφερική αγγειοπάθεια

10) Παρουσία οποιουδήποτε τύπου εξωηπατικού καρκίνου

**Μόνο αν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί δοξορουβικίνη σε δόσεις άνω των 30mg/Kgr βάρους σώματος.*

Αναλυτικά οι αντενδείξεις του χημειοεμβολισμού περιλαμβάνουν κατάληψη περισσότερο από 50% του ήπατος από τον όγκο, Child Pugh στάδιο >B, ενεργός αιμορραγία πεπτικού, εγκεφαλοπάθεια, κλινικά σημαντικός ασκίτης, ECOG \geq 2, LDH > 425 U/L, AST > 100 U/L και ολική χολερυθρίνη μεγαλύτερη από 3 mg/dL. Αντενδείξεις δοξορουβικίνης δηλαδή λευκά αιμοσφαίρια <3000 κ.κ.εκ, ουδετερόφιλα <1500 κκεκ, κλάσμα εξώθησης αριστεράς κοιλίας <50%. Αντενδείξεις επίσης είναι οι αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες στον όγκο, πηκτολογικές διαταραχές (αιμοπετάλια<50.000 κκεκ, INR>2), ηπατικά ένζυμα >5 φορές πάνω από το φυσιολογικό όριο.

Η απόφραξη χοληφόρων αποτελεί ισχυρή αντένδειξη για αποφυγή χολικής νέκρωσης του αποφραγμένου τμήματος του ήπατος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει στο σχηματισμό αποστήματος. Προηγηθείσα χολο-πεπτική αναστόμωση είναι επίσης σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ενδοηπατικού αποστήματος μετά από αρτηριακό διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό. Σε τέτοιες περιπτώσεις, προφυλακτική θεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών ευρέως-φάσματος εμφανίζεται να αποτρέπει το σχηματισμό αποστήματος. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας όπως φαίνεται και από το παρακάτω αλγόριθμο της Βαρκελώνης είναι ένδειξη για χορήγηση αντιαγγειογεννητικών παραγόντων αλλά επιλεκτικά μπορεί να αντιμετωπισθεί με εμβολισμό συμβατικό ή με DC Bead χωρίς επιπλοκές όταν ο καθετηριασμός είναι εκλεκτικός. Σήμερα γίνονται μεγάλες πολυκεντρικές προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες για την εξέταση της ενδεχόμενης θετικής ανταπόκρισης στο συνδυασμό χημειοεμβολισμού με σωματίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά και παράλληλης λήψης αντιαγγειογεννητικών παραγόντων από το στόμα.

21. ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ – ΧΡΟΝΟΣ-ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ –ΕΚΤΑΣΗ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ

Οι μελέτες συνιστούν ο εμβολισμός να γίνεται έπειτα από την έγχυση των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων και/ή την έγχυση της λιπιοδόλης μέσα στην ηπατική αρτηρία. Έτσι αυξάνεται το φαρμακευτικό αποτέλεσμα, μειώνονται οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας, παρεμποδίζεται η κυκλοφορία του όγκου και περιορίζεται η έκπλυση των φαρμάκων, βοηθώντας τα να παραμείνουν περισσότερο στο εσωτερικό του.[*Chung JW et al. Hepatogastroenterology 1998*].

Πρόσφατη μελέτη σε 137 ασθενείς [*Geshwind et al. Cardiovasc and Interven Radiology 2003*] με μη εξαιρεσιμη πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή εστία στο ήπαρ και συγκρίνοντας 3 διαφορετικά πρωτόκολλα TACE (‘αραιή’ χημειοθεραπεία, μίγμα λιπιοδόλης και PVA- χημειοθεραπεία και λιπιοδόλη και PVA- χημειοθεραπεία και λιπιοδόλη και έπειτα Gel foam σωματίδια) έδειξε ότι η ποσότητα του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου και μακροπρόθεσμα τα αγγεία που αφορούσαν τον όγκο αυξήθηκαν, εμβολίζοντας τα τροφοφόρα αγγεία του όγκου (είτε με Gelfoam είτε με PVA) μόνο έπειτα από την έγχυση ολόκληρης της ποσότητας της χημειοθεραπείας.

Το καταλληλότερο χρονικό διάστημα μεταξύ της διαρτηριακής χημειοθεραπείας και του εμβολισμού δεν έχει διασαφηνιστεί. Είναι γνωστό ότι η υποξία μειώνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων γενικότερα και αυξάνει την επίδραση των περισσότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η λογική της αύξησης της υποξίας με τον εμβολισμό αμέσως μετά την χημειοθεραπεία είναι αμφισβητήσιμη. Επιπλέον ο αμεσος εμβολισμός μπορεί να περιορίσει την περαιτέρω έκθεση του φαρμάκου στην συστηματική κυκλοφορία και η χημειοθεραπεία να μην αγγίξει το μέγιστο της κυτταροτοξικής της ιδιότητας [*Laura Marelli et al Cardion and Intervent Radiology 2007*].

Ίσως να είναι προτιμότερο να υπάρχει μια μικρή καθυστέρηση ανάμεσα στην χορήγηση της χημειοθεραπείας και τον εμβολισμό.

Συχνότητα επανάληψης συνεδριών. Είναι γενικά αποδεκτό και πολλά στοιχεία δείχνουν ότι ο χημειοεμβολισμός επιτυγχάνει την μέγιστη δράση του επί του όγκου,

όταν επαναλαμβάνεται πολλές φορές. (κ.μ.ο. 3.9 συνεδρίες) [Jaeger HJ, et al. *Cardiovasc Interv Radiol* 1996; 19:388–396].

Παρολαυτά, δεν είναι ξεκάθαρο ότι έτσι επιτυγχάνεται η μεγαλύτερη επιβίωση. Μελέτη των [Lin DY et al *Gastroenterology* 1988] με 21 ασθενείς αποδεικνύει ότι επαναλαμβανόμενες συνεδρίες (κ.μ.ο. 2.1) έχουν περιορισμένο όφελος στην επιβίωση συγκριτικά με την μονοθεραπεία.

Αντίθετα, άλλη μελέτη [Monna et al. *Gastroenterol Jpn* 1982] σε 41 ασθενείς έδειξε ότι επαναλαμβανόμενες συνεδρίες TACE (από 1 έως 6), ήταν πολύ πιο αποτελεσματικές από μία μοναδική συνεδρία.

Ο μέσος όρος των συνεδριών [Laura Marelli et al *Cardion and Intervent Radiology* 2007], για κάθε ασθενή που αναφέρθηκε σε 52 μελέτες (από τις 102 της συγκεκριμένης μελέτης) ήταν 2,5 +/- 1,5. Το μέσο διάστημα ανάμεσα σε δύο διαδοχικές συνεδρίες ήταν 2 μήνες (4-12 εβδομάδες). Το καταλληλότερο νούμερο των συνεδριών είναι άγνωστο.

Από ογκολογικής πλευράς, η χημειοθεραπεία που δίνεται ανάμεσα σε αυτά τα διαστήματα είναι απίθανο να έχει ευνοϊκό αποτέλεσμα, μιας και η αναζωπύρωση του όγκου θα λάβει χώρα. Η κλασσική χημειοθεραπεία (ενδοαγγειακή) χορηγείται είτε συνεχόμενα είτε σε διαστήματα 3 εβδομάδων.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να αξιολογούν την σκοπιμότητα ή την αποτελεσματικότητα της επανάληψης των συνεδριών του TACE σε τόσο συχνό ρυθμό.

Εφόσον οι επαναλαμβανόμενες συνεδρίες μπορούν να προκαλέσουν προοδευτική ηπατική ατροφία και αγγειακή καταστροφή, η συχνότητα των TACE που αποφασίζεται με βάση την ανταπόκριση του όγκου και την αντοχή του ασθενούς (πρέπει να συνυπολογίζεται πριν από κάθε συνεδρία), φαίνεται να είναι η πιο εύλογη και αποτελεσματική στρατηγική, αλλά και πάλι αυτό πρέπει να αξιολογηθεί μελλοντικά.

Επιλογή έκτασης εμβολισμού Η εκλογή της τοποθέτησης του καθετήρα καθορίζει και τον όγκο του παρεγχύματος που θα εμβολισθεί, προσπαθώντας βέβαια πάντα να διατηρηθεί όσο το δυνατόν περισσότερος λειτουργικός ηπατικός ιστός. Σε

περιπτώσεις πολλαπλών όγκων σε ένα λοβό, πρέπει να γίνεται εμβολισμός ολόκληρου του λοβού, ενώ μια μονήρης βλάβη μπορεί να απαιτεί εκλεκτική ή υπερεκλεκτική (τμηματική ή υπερτμηματική) προσέγγιση.

Η περιφέρεια ενός ΗΚΚ όζου έχει μια διπλή (αρτηριοφλεβώδης) `παρασιτική` νεοαγγείωση, η οποία προλαμβάνει την καταστροφή των κυττάρων που βρίσκονται στο εξωτερικό μέρος του όγκου, όταν η κύριες τροφοφόρες αρτηρίες εμβολίζονται. Έτσι, η μικροσκοπική εξέταση σε όγκους από χειρουργικά δείγματα εκτομών, ανίχνευσε ζωντανά κύτταρα, ακόμη και σε περιπτώσεις που μακροσκοπικά φαινόταν ότι είχε επέλθει ολική νέκρωση του όγκου έπειτα από εμβολισμό της κύριας τροφοφόρας αρτηρίας του όγκου. [Takayasu et al. *K Radiology* 1987]. Συνεπώς τουλάχιστον ο εκλεκτικός εμβολισμός πρέπει να περικλείει μεγαλύτερο μέρος από αυτό που φαίνεται ότι κατέχει ο όγκος απεικονιστικά.

22. ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΥΠΩΝ ΕΜΒΟΛΙΣΜΩΝ

Θεωρητικά, ο TACE συνδυάζοντας τις ιδιότητες του TOCE και του TAE, θα έπρεπε να είναι πιο αποτελεσματική μέθοδος σε σχέση με τις άλλες δύο. Έχει επιβεβαιωθεί ότι ο TACE είναι καλύτερος από τον TOCE, επιτυγχάνοντας μεγαλύτερη νέκρωση του όγκου [Takayasu et al. *Radiology* 1987] και καλύτερη επιβίωση [Hatanaka et al. *Radiology* 1995]. Στην πρώτη σχετική μελέτη [Takayasu et al. *Radiology* 1987] αξιολογήθηκαν αποτελέσματα 3 διαφορετικών ομάδων ασθενών, όπου η καθεμία είχε υποβληθεί και σε διαφορετική διαρτηριακή θεραπεία. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε TOCE (διαρτηριακή έγχυση Lipiodol και χημειοθεραπευτικών παραγόντων-Doxorubicin), η δεύτερη σε TAE, (εμβολισμό με σωματίδια Gelatin foam) και η τρίτη ομάδα σε TACE (έγχυση διαλύματος Lipiodol και Doxorubicin και κατόπιν σε εμβολισμό με Gelatin foam). Οι ασθενείς και των 3 ομάδων υποβλήθηκαν στο τέλος σε θεραπευτική ηπατεκτομή και από την παθολογοανατομική μελέτη των εξαιρεθέντων δειγμάτων εκτιμήθηκε το ποσοστό ολικής νέκρωσης της πρωτοπαθούς εστίας καθώς και των δευτερογενών εστιών, εάν υπήρχαν. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική διαφορά ολικής νέκρωσης των όγκων στην ομάδα TACE (83%), συγκριτικά με την ομάδα TAE (13%) και την ομάδα TOCE (0%).

Ανάλογα ήταν και τα ποσοστά της 3ετους επιβίωσης (69,3%, 35,1%, 19,6%) για κάθε ομάδα αντίστοιχα.

Στην δεύτερη μελέτη αξιολογούνται τα ποσοστά επιβίωσης και πάλι 3 διαφορετικών ομάδων ασθενών, όπου στην πρώτη χορηγήθηκε Lipiodol και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και κατόπιν έγινε εμβολισμός με Gelatin foam (ομάδα TACE με ποσοστό επιβίωσης 86,3%) στο 1- χρόνο, στην δεύτερη έγινε εμβολισμός με Gelatin foam (ομάδα TAE με ποσοστό 80,4%) και στην τρίτη χορηγήθηκε Lipiodol και χημειοθεραπευτικοί παράγοντες (ομάδα TOCE με ποσοστό 65,9%). Όμως τα πρόσθετα ή ανταγωνιστικά αποτελέσματα του TACE σε σχέση με τον TAE (bland embolization) είναι ακόμη αβέβαια.

Τρεις παλαιότερες RCTs μελέτες [*Llovet JM et al. Lancet 2002*, *Chang et al. Cancer 1994*, *Kawai et al. C.C.Ph. 1992*], απέτυχαν να αποδείξουν ότι υπάρχει σημαντική διαφορά επιβίωσης ανάμεσα στις δύο μεθόδους. Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης που αναφέρονται και στις 3 μελέτες δεν αποδεικνύει την ανωτερότητα καμίας. Αναλυτικότερα στην μελέτη των [*Llovet JM et al. Lancet 2002*] συγκρίνονται τα αποτελέσματα ομάδας ασθενών που χορηγήθηκε Lipiodol και Gelatin foam (ομάδα TAE, ποσοστό επιβίωσης 33,6 %) και ομάδας που χορηγήθηκε Lipiodol και χημειοθεραπευτικός, adriamycin, παραγόντας (ομάδα TACE, ποσοστό 34,9%).

Αντίστοιχα στην μελέτη των [*Chang et al. Cancer 1994*] το ποσοστό επιβίωσης της ομάδας TAE (Lipiodol και Gelatin foam) στον 1ο και στα 2 χρόνια είναι 52,5% και 26,2% ενώ στην ομάδα TACE (Lipiodol με cisplatin και Gelatin foam) 72,5% και 39,5% αντίστοιχα.

Στην μελέτη των [*Llovet JM et al. Lancet 2002*] η ομάδα TAE (Gelatin foam) καταγράφεται με ποσοστά επιβίωσης για τον 1^ο, 2^ο και 3^ο χρόνο 75%, 50%, 29% αντίστοιχα, ενώ η ομάδα TACE (doxorubicin και Gelatin foam) 82%, 63%, 29% για τον 1^ο, 2^ο και 3^ο χρόνο, αντίστοιχα.

Στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων επιβίωσης που αναφέρονται και στις 3 μελέτες δεν αποδεικνύει την ανωτερότητα καμίας από τις 2 μεθόδους. Τα στοιχεία αυτά επιτρέπουν την διατύπωση ότι η ισχαιμία που προκύπτει από τον εμβολισμό,

πιθανόν να είναι ο κυριότερος παράγοντας μείωσης του όγκου έπειτα από την εφαρμογή του TACE.

Η διαφορά των δυο μεθόδων, TAE και TACE, έγκειται στην απόφραξη της τροφοφόρου αρτηρίας του όγκου (προσωρινής ή μόνιμης) μέσω του εμβολισμού.

Πρόσφατες μελέτες έχουν διασαφηνίσει εν μέρει, την σχέση των ισχαιμικών φαινομένων και της υποξίας στους όγκους του ήπατος. Η υποξία έχει αποδειχθεί ότι ως φαινόμενο είναι ένας εξαιρετικά διεγερτικός παράγοντας της αγγειογένεσης, των p53 μιτώσεων και ότι μέσω αυτής αυξάνεται η κατανάλωση γλυκόζης μέσα στα ηπατικά κύτταρα [*Mathupala et al. J Biol Chem 2001; 276:43407–43412*]. Οι Tajima T et al. [*Tajima T et al. Am J Roentgenol 2002; 178:885– 897*] μελέτησαν τα εμπλεκόμενα στάδια της καρκινογένεσης, χαρτογραφώντας την ανάπτυξη των τροφοφόρων αγγείων των ηπατικών όγκων με την χρήση Υ.Τ. αγγειογραφίας και απέδειξαν ότι για να διαφοροποιηθούν σε κακοήθεις οι ηπατοκυτταρικοί όζοι, πρέπει να υπάρξει αγγειογένεση. Οι (*Ramsey et al. JVIR 2002*) προτείνουν την υπόθεση ότι αυτό το φαινόμενο μπορεί να λάβει χώρα και διαμέσου της μείωσης της αιματικής ροής προς τον όγκο, που αποτέλεσμα έχει συνθήκες υποξίας μέσα σ'αυτόν (π.χ. εμβολισμός). Ο εμβολισμός λοιπόν ίσως ακούσια ενισχύει την επιβίωση του όγκου, αφού τον καθιστά σε συνθήκες υποξίας. Παρολαυτά δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να καθιστούν λιγότερο αποτελεσματικό τον TAE από τον TACE.

Μελέτη της συγκέντρωσης στον ορό του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), έδειξε ότι αυξήθηκε σημαντικά σε ασθενείς έπειτα από εμβολισμό, συνδέοντας έτσι απευθείας τον βαθμό του εμβολισμού, την υποξία του όγκου και την διέγερση της αγγειογένεσης [*Kobayashi et al. Liver 1999*]. Η συγκεκριμένη μελέτη δείχνει ότι ο βαθμός της υποξίας που προκαλεί ο σωματιδιακός εμβολισμός επηρεάζει τον αγγειογεννητικό παράγοντα VEGF και ενδεχομένως αυτός προάγει την υποτροπή του όγκου μέσω της αγγειογένεσης. Η μεταβολή αυτή είναι μεγάλης σημασίας διότι ανατρέπει την κλασσική θεωρία ότι όγκοι που δεν αιματούνται, νεκρώνονται. Προς την κατεύθυνση αυτή υπάρχουν μελέτες υπό εξέλιξη.

Ακόμα, είχε προταθεί ότι ο χημειοεμβολισμός ίσως να ευνοεί την αιματογενή διασπορά των καρκινικών κυττάρων στην συστηματική κυκλοφορία, αφού τραυματίζοντας το ενδοθήλιο, καταστρέφει την συνέχεια των κυττάρων [*Liou et al. J*

Hepatol 1995, Louha et al. Hepatology 1997]. Η πρώτη μελέτη (*Liou et al. J Hepatol 1995*) στηρίζει αυτή την υπόθεση στην στατιστική ανάλυση ποσοστών ολικής νέκρωσης του όγκου και ποσοστών εκδήλωσης πνευμονικών μεταστάσεων, σε ομάδες ασθενών που υποβλήθηκαν σε TACE. Η σχέση ήταν αντιστρόφως ανάλογη.

Στην μελέτη των [*Louha et al. Hepatology 1997*] μετρήθηκαν τα επίπεδα της mRNA αλυσίδας της Α-φετοπρωτεΐνης στο περιφερικό αίμα δυο ομάδων. Η πρώτη ομάδα απαρτιζόταν από ασθενείς με κακοήγη πρωτοπαθή εστία στο ήπαρ. Η δεύτερη απαρτιζόταν από ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα ή κίρρωση, καλοήγη ηπατικούς όγκους, με μεταστάσεις από νεοπλάσματα του εντερικού σωλήνα και υγιείς άτομα. Στην δεύτερη ομάδα τα αποτελέσματα ήταν όλα αρνητικά. Στην πρώτη ομάδα ένα ποσοστό 33,3% είχε θετικά αποτελέσματα και μάλιστα το 1/3 από αυτά, καταμετρήθηκε μέσα σε 24 ώρες κατόπιν χημειοεμβολικής θεραπείας ή PEI. Σε αυτήν την ομάδα και η στατιστική πιθανότητα εκδήλωσης εξωηπατικών μεταστάσεων βρέθηκε μεγαλύτερη. Αυτή η γνώμη όμως, μάλλον αφορά ασθενείς που υποβάλλονται σε TACE με την ένδειξη της θεραπείας πριν από μεταμόσχευση, όπως σημαντική θεωρείται η πιθανότητα της διασποράς και σε ασθενείς που υποβάλλονται σε RFA.

Πάντως μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μελέτες που να αναφέρουν αυξημένο ποσοστό μεταστάσεων, ένδοηπατικών ή εξωηπατικών, μετά από TACE.

22. ΕΠΙΛΟΓΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΓΙΑ ΤΟ ΗΚΚ

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά στο ΗΚΚ είναι η doxorubicin, και ακολουθούν η cisplatin (31%), epirubicin (12%), mitoxantrone η mitomycin (8%) και το SMANCS (5%) (χημική ένωση από ένα συνθετικό πολυμερές –copolymer- του στυρένιου μαλεϊκού οξέος [styrene maleic acid (SMA)] και ενός πρωτεϊνικού αντικαρκινικού παράγοντα [neocarzinostatin (NCS)] ικανού να αναστείλει την σύνθεση του DNA και να προκαλέσει ακόμη και την αποσύνθεσή του.

Σήμερα η επικρατούσα τεχνική είναι αυτή της μονοθεραπείας με δοξορουβικίνη ή επιρουβικίνη. Δυο διαφορετικοί τύποι θεραπείας διπλού σχήματος

ακόμα είναι γενικώς αποδεκτές : doxorubicin ή epirubicin μαζί με cisplatin, ενώ το συχνότερο τριπλό σχήμα είναι doxorubicin ή epirubicin, cisplatin και mitomycin C.

Η επιλογή της δόσης: Ποικίλει στα διάφορα επεμβατικά κέντρα.

Κυρίως βασίζεται: - στην επιφάνεια σώματος.

- στο βάρος του ασθενούς.

- στο μέγεθος του όγκου.

- στα επίπεδα της χολερυθρίνης.

1)TACE: Οι ασθενείς λαμβάνουν 50-75 mg/m² doxorubicin σε κάθε επέμβαση με μέγιστη τιμή 150 mg.

2)DC Bead: Οι ασθενείς λαμβάνουν δόση των 150 mg σε κάθε επέμβαση. Ο σκοπός της κάθε επέμβασης είναι να γίνει παράδοση 2x2 φιαλίδια DC Bead (συνολικά 4ml) χορηγηθέντα σε 37.5mg/ml συνολικής δόσης 150 mg doxorubicin. Η μέση δόση για κάθε συνεδρία για τη δοξορουβικίνη, cisplatin, epirubicin και μιτομυκίνη είναι 50mg. (διακύμανση 20-50 mg), 92 mg (10-120 mg), 50 mg (40-100 mg), και 4 mg (4-10mg) αντίστοιχα.

Σε κέντρα που η δόση καθορίζεται με τη διάμετρο του όγκου οι αντίστοιχες τιμές είναι:

- 2-4 mg mitomycin C εάν το μέγεθος του όγκου είναι < 5 εκ.

- 4-6 mg mitomycin C + 10 mg epirubicin εάν το μέγεθος είναι μεταξύ 5 και 8 εκ.

- 6-8 mg mitomycin + 10 mg epirubicin + 100 mg carboplatin εάν το μέγεθος είναι > 8 εκ (Mareli et al).

Στον εμβολισμό με DC Bead φορτισμένα με δοξορουβικίνη η συνιστώμενη δόση είναι 100-150mg (μέγιστη επιτρεπόμενη 75mg/m²) ανά συνεδρία που επιτυγχάνεται με δόση 20-37,5mg ανά κυβικό εκατοστό εναιωρήματος σωματιδίων (συνιστώνται δύο flacon των 2ml ανά συνεδρία).

Σε οριακή ηπατική αντιρρόπηση συνιστάται τροποποίηση της δόσης της δοξορουβικίνης. Η δόση επιλέγεται με βάση το επίπεδο χολερυθρίνης:

A) Όταν η τιμή της χολερυθρίνης είναι χαμηλότερη από 1.5 mg/dL η δόση της δοξορουβικίνης είναι 75mg/m²

B) Όταν η τιμές της χολερυθρίνης είναι μεταξύ 1.5 και 2 mg/dL η δόση της δοξορουβικίνης είναι 50 mg/ m².

Γ) Όταν οι τιμές της χολερυθρίνης είναι πάνω από 3 mg/dL δεν συνιστάται εμβολισμός.

(<25·6 mol/L, 75 mg/m²; 25·6–51·3 mol/L, 50 mg/m²; 51·3–85·5 mol/L, 25 mg/m²).

22.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΛΙΠΙΟΔΟΛΗΣ ΣΤΟΝ ΚΛΑΣΣΙΚΟ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ

Η λιπιοδόλη χρησιμοποιείται μόνο στον κλασσικό χημειοεμβολισμό (c- TACE) διότι δρα ανταγωνιστικά με τα ιόντα του.

Δεν χρησιμοποιείται στον ισχαιμικό εμβολισμό (bland embolization) χημειοθεραπευτικού φαρμάκου.

Η λιπιοδόλη (ιωδιωμένο έλαιο) είναι ελαιώδες σκιαγραφικό μέσο που παραμένει εκλεκτικότερα στο νεόπλασμα για μερικές εβδομάδες ή ακόμα και μήνες όταν εγχέεται στην ηπατική αρτηρία. Η πρόσληψη της κυρίως οφείλεται στην αιμάτωση των όγκων σχεδόν αποκλειστικά από την ηπατική αρτηρία και τους κλάδους χωρίς συμμετοχή από την πυλαία φλέβα, ενώ η παραμονή της οφείλεται στην έλλειψη κυττάρων του Kupffer μέσα στον νεοπλασματικό ιστό καθώς είναι αυτά που απομακρύνουν τη λιπιοδόλη όταν αυτή χορηγηθεί σε φυσιολογικό ηπατικό ιστό [*Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KE (1994) Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. Br J Surg 81:1563–1571*].

Όταν προστίθεται η λιπιοδόλη στο υλικό του χημειοεμβολισμού τότε μετατρέπεται το διάλυμα των εγχόμενων χημειοθεραπευτικών σε γαλάκτωμα καθώς αυτή είναι ελαιώδες υγρό. Για αυτό το λόγο πρέπει να γίνεται έντονη ανάδευση πριν την έγχυση χρησιμοποιώντας δύο σύριγγες με στόμιο τύπου luer lock και χρήση ενός διακόπτη 2 ή τριών οδών (2 or 3 way stop-cock).

Μετά από αρκετές μελέτες υπάρχει γενικώς η συμφωνία ότι η λιπιοδόλη δρα η ίδια σαν εμβολικό υλικό καθώς λιποσφαιρίδια λιπιοδόλης μπορεί να είναι τόσο μικρά ώστε διαμέσου των ηπατικών κολποειδών να αποφράσουν τα ηπατικά φλεβίδια. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί ότι ένας καλός δείκτης αυτής της κατανομής είναι η απεικόνιση στην ακτινοσκόπηση την ώρα του εμβολισμού των πυλαίων φλεβιδίων [Choi et al)

Την τελευταία δεκαετία έγιναν μελέτες για την δημιουργία λιπόφιλων χημειοθεραπευτικών χωρίς όμως ευρύτερη εφαρμογή.

Η μέση δόση λιπιοδόλης που χρησιμοποιείται είναι 10 mg (2-25 mg) και είναι αντίστοιχη με τον όγκο της βλάβης. Γενικώς οι μεγαλύτερες δόσεις προκαλούν περισσότερη νέκρωση αλλά και μεγαλύτερη βλάβη του περιβάλλοντος μη νεοπλασματικού ηπατικού παρεγχύματος το οποίο είναι πολύ σημαντικό στον κίρρωτικό ασθενή και δυνητικά απόλυτα βλαπτικό σε αυτούς με οριακά αντιρροπούμενη κίρρωση (Child Pugh B). Αποτελέσματα ερευνών έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη ολική νέκρωση του όγκου όταν χρησιμοποιείται μεγαλύτερη δόση λιπιοδόλης (> 20 mg), συγκριτικά με μικρότερες δόσεις (5 – 15%) [Chen MS et al. - 2002]. Άλλες μελέτες απέδειξαν ότι η νέκρωση του όγκου μεγιστοποιήθηκε όταν η χορηγούμενη ποσότητα λιπιοδόλης (σε ml) ήταν περισσότερη από την διάμετρο του όγκου (σε εκμ), σε όγκους μικρότερους των 5 εκ. και ελαφρά μικρότερη από όγκους όπου η διάμετρος ήταν μεγαλύτερη από 5 εκ. [Matsuo et al. – 1997].

Συμπέρασμα: Δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η λιπιοδόλη μπορεί να απελευθερώσει σε αργό ρυθμό τα αντικαρκινικά φάρμακα μέσα στους νεοπλασματικούς ιστούς. Αντίθετα στα φαρμακοκινητικά αποτελέσματα των μελετών των Poon και συν. και Varela και συν. φάνηκε ότι ο κλασσικός χημειοεμβολισμός με λιπιοδόλη και δοξορουβικίνη και σωματίδια προκαλεί πολλαπλάσια. Στον έλεγχο με CT αρκετές φορές έχει διαπιστωθεί ότι επειδή η σκιαγράφιση από τη λιπιοδόλη παραμένει για αρκετό διάστημα (τουλάχιστον ενός μηνός) μπορεί να κρύψει υπολειμματική νεοπλασία ή ακόμα και υποτροπή μετά την θεραπεία.

22.2 ΣΩΜΑΤΙΔΙΑΚΟΙ ΕΜΒΟΛΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Δράση: Η δράση τους είναι η ανάπτυξη ισχαιμικής νέκρωσης του όγκου, και στον κλασσικό χημειοεμβολισμό ένας σχετικός βαθμός καθυστέρησης της απομάκρυνσης – έκπλυσης του όγκου από τα χημειοθεραπευτικά που προσωρινά εγκλωβίζονται από την στάση ροής που προκαλούν μέσα στον όγκο. Στον εμβολισμό με drug eluting beads η δράση τους είναι η συνδυασμένη ισχαιμία με τη βραδεία απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού. Στον εμβολισμό μόνο με σφαιρίδια (bland embolization) τα σωματίδια έχουν στόχο τη δημιουργία πλήρους απόφραξη των ενδο-ογκικών αγγείων και υποξαιμική νέκρωση.

Πίνακας 30. Διάμετροι και τύποι σφαιριδίων

Τύπος σφαιριδίου/ Κατασκευαστής	Μεγέθη (διάμετροι) μm	Σύσταση	Συμβατότης με φάρμακα	Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά
DC-Bead/ Biocompatibles	70–150 100–300 300-500 500–700 700–900	Πολυμερές PVA τροποποιημένο με θεϊκές ομάδες	Δοξορουβικίνη Επιρουβικίνη Ιρινοτεκάνη	Υφίστανται ελαφρά μείωση μεγέθους (έως 25%) όταν φορτωθούν με 25 mg/ml Doxorubicin
Hepasphere/ Merit Medical	30-60 (ξηρά) 50-100 (ξηρά) 100-150 (ξηρά) 150-200 (ξηρά) 120-240* 200-400* 400-600* 600-800*	Σφαιρικά υδρόφιλα μικροσφαιρίδια από 2 μονομερή (vinyl acetate and methyl acrylate) που συνδυάζονται σε ένα συμπολυμερές (sodium acrylate alcohol copolymer).	Δοξορουβικίνη Ιρινοτεκάνη Oxaliplatin	*Διογκώνονται περίπου στο τετραπλάσιο της διαμέτρου της ξηρής μορφής τους, όταν έρθουν σε επαφή με αίμα, μη-ιονικό σκιαγραφικό ή 0,9%NaCl. Προσαρμόζουν το σχήμα τους, ανάλογα με το αγγείο το οποίο εμβολίζεται.

Embozene Tandem/ Celonova	40 ± 10 75 ± 15 100 ± 25	Πυρήνας υδρογέλης με περίβλημα πολυμερούς poly(bis[trifluoroethoxy] phosphazene)	Δοξορουβικίνη Ιρινοτεκάνη Idarubicin, Επιρουβικίνη	Πολύ μικρή διακύμανση μεγέθους. Το μέγεθος δεν μεταβάλλεται με τη φόρτωση του φαρμάκου
Lifepearl Terumo	70-150 150-300	Πυρήνας υδρογέλης με περίβλημα πολυμερούς poly(bis[trifluoroethoxy] phosphazene)	Δοξορουβικίνη Ιρινοτεκάνη Idarubicin, Επιρουβικίνη	Υφίστανται ελαφρά μείωση μεγέθους (έως 25%) όταν φορτωθούν με 25 mg/ml Doxorubicin

Τεχνικά, λαμβάνονται υπ' όψιν ότι:

A) Όπως ισχύει γενικά στους εμβολισμούς στην ογκολογία είναι επιθυμητή η περιφερική απόφραξη των μικρών αγγείων του όγκου και όχι η απόφραξη του τροφοφόρου κλάδου της ηπατικής αρτηρίας η οποία πρέπει να είναι βαθιά για επόμενες συνεδρίες. Με βάση αυτό το πλαίσιο γίνεται η επιλογή των σωματιδίων και για τον λόγο αυτό τα μεταλλικά σπειράματα δεν έχουν εφαρμογή. Κατά συνέπεια το μέγεθος των εμβολικών σωματιδίων που χρησιμοποιείται πρέπει να είναι ανάλογο της διαμέτρου των μικρών νέο-αγγείων. Διάμετροι από 300μ και άνω έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ενώ υπήρχε - και σε ένα βαθμό ακόμα υπάρχει - επιφύλαξη για μικρότερες διαμέτρους για τον κίνδυνο απόφραξης του περικολποειδικού πλέγματος και ανάπτυξη τοιχωματικής νέκρωσης των μικρών χολαγγείων. Κλινικές μελέτες με χρήση DC Bead έδειξαν ότι διάμετροι 100-300μ δεν συνδυάζονται με μεγάλο ποσοστό επιπλοκών. Αυτό είναι σημαντικό καθώς, νεότερα αποτελέσματα σε πειραματόζωα έδειξαν ότι σφαιρίδια της τάξεως των 100-300μ αποφράσσουν το κέντρο του όγκου ενώ μεγαλύτερα σωματίδια πάνε στην περιφέρεια της βλάβης.

B) Όταν ο καθετηριασμός δεν είναι απόλυτα εκλεκτικός Τα πολύ μικρά σωματίδια δια μέσου μικρών παραπλεύρων προκαλούν ισχαιμική βλάβη στο περιβάλλον του όγκου παρέγχυμα γεγονός μεγάλης σημασίας.

Γ) Υπάρχουν σήμερα νέα στοιχεία που δείχνουν ότι ο εμβολισμός που προκαλεί μερική ισχαιμία (δηλαδή υποξία) προκαλεί τη δημιουργία αγγειογεννητικών

παραγόντων που οδηγούν σε ανάπτυξη του όγκου. Αυτό δεν είναι γνωστό σε ποιο βαθμό επηρεάζει την αποτελεσματικότητα του κλασσικού εμβολισμού αλλά πιθανότατα έχει μεγαλύτερη σημασία για τον εμβολισμό που γίνεται χωρίς χημειοθεραπευτικά. Η άποψη σήμερα είναι ότι ο εμβολισμός χωρίς χημειοθεραπευτικά πρέπει να γίνεται με τα πιο μικρά σωματίδια – κάτω των 300μ – και κατά ορισμένους ερευνητές με ακόμα μικρότερα σωματίδια των 100μ (Embozene).

Δ) Όσο πιο μικρά είναι τα μικρά σωματίδια υπάρχει κίνδυνος να διαφύγουν προς τις ηπατικές φλέβες με κίνδυνο τον εμβολισμό του πνεύμονα όταν υπάρχουν μικρές ενδο-ογκικές αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να γίνεται επιλογή μεγαλύτερων σωματιδίων (>500-700μ) ή να κλείνεται η επικοινωνία με μεταλλικά ελάσματα πριν τον τελικό εμβολισμό.

Στη βιβλιογραφία ο πιο κοινός εμβολικός παράγοντας που χρησιμοποιήθηκε ήταν σπόγγος γέλης (gelatin sponge), που χρησιμοποιήθηκε σε 37 (71 %) από τις 52 μελέτες της τελευταίας δεκαετίας. Η σκόνη gelatin sponge χρησιμοποιήθηκε κυρίως για την απόφραξη σχετικά μικρών αγγείων. Βρέθηκε όμως ότι ήταν επιβλαβής για το υγιές παρέγχυμα, συγκριτικά με τα σωματίδια Gel foam, προκαλώντας στα χοληφόρα στενώσεις και κύστες. Η χρήση της διακόπηκε. Η χρήση των μεταλλικών coils θεωρείται ισοδύναμη με την χειρουργική απολίνωση, προκαλώντας απόφραξη σε μικρές και μετρίου διαμέτρου αρτηρίες και αντενδείκνυνται.

Εκτός του σπόγγου γέλης άλλα υλικά που χρησιμοποιούνται σήμερα για χήμειο ισχαιμικό εμβολισμό παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

23. ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ ΕΚΛΥΟΥΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά είναι μία νέα τεχνολογία, με υλικά εμβολισμού που μπορούν να εμποτισθούν με δοξορουβικίνη, μια ανθρακυκλίνη, ένα χημειοθεραπευτικό παράγοντα που έχει γίνει ευρέως αποδεκτός για τη θεραπεία του ΗΚΚ, ακριβώς πριν το διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό¹⁵⁷. Αυτά τα μικροσφαιρίδια μπορούν να χορηγηθούν με τον ίδιο

ακριβή τρόπο όπως με το διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό. Ο στόχος είναι η συνδυασμένη επαγωγή της ισχαιμίας και νέκρωσης των καρκινικών κυττάρων που μπορεί να επιτευχθεί χρησιμοποιώντας μόνο ένα εμβολικό υλικό, με ορισμένα πλεονεκτήματα στην φαρμακοκινητική, που επιτρέπει την απόφραξη των καρκινικών αγγείων και τη συνεχή ελεγχόμενη απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού παράγοντα τοπικά μέσα στον όγκο.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ

Τα εμβολοσφαιρίδια εμποτισμένα σε χημειοθεραπευτικά είναι ένα εμβολικό μικροσφαιρίδιο με βάση ένα hydrogel πολυβινυλικής αλκοόλης που έχει τροποποιηθεί με σουλφονικές ομάδες. Τα μικροσφαιρίδια εισάγονται σε διάλυμα φωσφορικού άλατος και, όταν αναμειγνύονται με το διάλυμα της δοξορουβικίνης, ο χημειοθεραπευτικός παράγοντας ενσωματώνεται στα εμβολοσφαιρίδια, τα οποία αυξάνονται αρχικά σε μέγεθος.

Αυτή η συσκευή έχει τη δυνατότητα να διαχωρίζει ενεργά τις ενώσεις ανθρακυκλίνης στην αλατούχο μορφή τους, όπως η HCL δοξορουβικίνη, από το διάλυμα και να τις απελευθερώνει με ελεγχόμενο και συνεχή τρόπο. Η συσκευή έχει εγκριθεί στην Ευρώπη για χρήση σε συνδυασμό με τη δοξορουβικίνη για τη θεραπεία κακοήθων αγγειοβριθών όγκων. Το φάρμακο μπορεί να προστεθεί αμέσως πριν από τον εμβολισμό, επιτρέποντας έτσι μια διαδικασία ενός βήματος στην οποία το φάρμακο και η συσκευή χορηγούνται στον ίδιο χρόνο, εξασφαλίζοντας μια τοπική και συνεχή απελευθέρωση του φαρμάκου.

Τα εμβολοσφαιρίδια εμποτισμένα σε χημειοθεραπευτικά εισάγονται σε φιαλίδια με τη μορφή 2 ml ενυδατωμένων εμβολοσφαιριδίων σε διάλυμα φωσφορικού άλατος νατρίου. Η διαδικασία εμποτισμού της δοξορουβικίνης στα εμβολοσφαιρίδια έχει ως εξής: σε ένα φιαλίδιο σκόνης υδροχλωρικής δοξορουβικίνης προστίθεται αποστειρωμένο ύδωρ. Το αλατούχο διάλυμα αφαιρείται από τα εμβολοσφαιρίδια και το διάλυμα δοξορουβικίνης προστίθεται και αφήνεται για έναν χρονικό διάστημα έως ότου ο κόκκινος χρωματισμός στο διάλυμα εξαφανισθεί και τα εμβολοσφαιρίδια αποκτήσουν κόκκινο χρώμα. Αυτή η περίοδος εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο διάλυμα και το μέγεθος των εμβολοσφαιριδίων. Τα εμποτισμένα εμβολοσφαιρίδια προσροφούνται σε μια σύριγγα και αναμειγνύονται μέσω μιας τριπλής στρόφιγγας με ένα μίγμα 50:50 αλατούχου διαλύματος και μη

ιονικού μέσου αντίθεσης και για λεπτά που αναστέλλουν. Με την ολοκλήρωση του εμποτισμού με υδροχλωρική δοξορουβικίνη, τα εμβολοσφαιρίδια υποβάλλονται σε μια μικρή μείωση στη διάμετρο. Αυτή η μείωση της διαμέτρου επιτρέπει την ανεμπόδιστη έγχυση όλων των μεγεθών των μικροσφαιριδίων μέσω μικροκαθετήρων διαμέτρου μέχρι 2.7F.

ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ

Προκλινικές και κλινικές μελέτες με εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά καταδεικνύουν μια συνεχή απελευθέρωση της δοξορουβικίνης για περίοδο 14 ημερών μετά την έγχυση και συγκέντρωσή της στο πλάσμα σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με όταν εγχύεται διααρτηριακά χωρίς τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά. Το ποσοστό τοπικής απελευθέρωσης της δοξορουβικίνης στον όγκο εξαρτάται από την ωσμοτικότητα του όγκου και το μέγεθος των εγχυόμενων εμβολοσφαιριδίων (όσο μεγαλύτερα τα εμβολοσφαιρίδια, τόσο πιο αργή η τοπική απορρόφηση). Αυτοί οι συσχετισμοί αποδείχθηκαν επίσης σε προκλινικές μελέτες με πειραματόζωα. Τα εμβολοσφαιρίδια παρουσιάζουν μια μέγιστη ικανότητα εμποτισμού με τη δοξορουβικίνη που φθάνει σε 45mg/ml των ενυδατωμένων εμβολοσφαιριδίων έτσι ώστε να διατηρούν ελεγχόμενη την τοπική απελευθέρωση και να αποφεύγουν την αυξημένη συγκέντρωση στο συστηματική κυκλοφορία. Οι Lewis και συν. επίσης διαπίστωσαν ότι όσο μεγαλύτερη η ωσμοτικότητα του χρησιμοποιημένου διαλύματος, τόσο μικρότερη απελευθέρωση φαρμάκου επιτυγχάνεται. Γι'αυτό οι οδηγίες προετοιμασίας του διαλύματος πρέπει να τηρούνται σχολαστικά. Αν και τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά είναι σταθερά σε υψηλότερες συγκεντρώσεις, τα όρια ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της δοξορουβικίνης είναι μεταξύ 25-37.5mg/ml με μια μέγιστη συνιστώμενη δόση ανά άτομο 450mg/m² επιφάνειας σώματος για να αποφευχθεί τυχόν καρδιακή τοξικότητα. Η αυξημένη συγκέντρωση μέσα στον όγκο και τα χαμηλά επίπεδα στο περιφερικό αίμα μπορούν να επιτύχουν καλά αποτελέσματα και ελάχιστη τοξικότητα. Στην πρόσφατη μελέτη τους σε πειραματόζωα, οι Lewis και συν. διαπίστωσαν ότι υψηλότερες περιφερικές συγκεντρώσεις μπορούν να εμφανιστούν με μικρότερους διαμέτρους εμβολοσφαιριδίων.

Φαρμακοκινητικές μελέτες σε Vx-2 πρότυπο πειραματόζωου έδειξαν ότι η συγκέντρωση στο πλάσμα της δοξορουβικίνης ήταν ελάχιστη μετά από τον εμβολισμό, υποδεικνύοντας έτσι την υψηλότερη παραμονή του φαρμάκου στον όγκο σε αντίθεση με πειραματόζωα μάρτυρες που αντιμετωπίστηκαν με δοξορουβικίνη ενδοαρτηριακά. Μέσα στον όγκο, η συγκέντρωση της δοξορουβικίνης έφθασε σε κορύφωση 3 μέρες μετά τον εμβολισμό και παρέμεινε υψηλή για επτά ημέρες πριν μειωθεί σε 14 ημέρες, δείχνοντας έτσι τη συνεχή απελευθέρωση της δοξορουβικίνης από τα μικροσφαιρίδια. Στους μη καρκινικούς ιστούς, τα επίπεδα της δοξορουβικίνης ήταν χαμηλότερα με τα μικροσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά από τις άλλες ομάδες ελέγχου κατά τη διάρκεια της περιόδου 14 ημερών. Αυτές οι ιδιότητες των εμβολοσφαιριδίων που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά δεν είναι παρούσες σε άλλα υλικά εμβολισμού που χρησιμοποιούνται στο χημειοεμβολισμό. In vitro μετρήσεις έχουν δείξει ότι όταν χρησιμοποιήθηκε η λιπιδόλη ως μεταφορέας δοξορουβικίνης - όπως στο συμβατικό TACE – η τοπική απελευθέρωση ήταν ταχεία.

24. ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

In vivo μελέτες με τα εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά σε ένα Vx-2 μοντέλο πειραματόζωου έδειξαν ότι η συγκέντρωση της δοξορουβικίνης στο περιφερικό αίμα ήταν χαμηλή και το τμήμα του μη βιώσιμου όγκου ήταν υψηλότερο σε σύγκριση με αυτό της ενδοαρτηριακής έγχυσης. Επιπλέον, στο ίδιο μοντέλο οι Hong και συν. διαπίστωσαν ότι τα επίπεδα της δοξορουβικίνης μέσα στον όγκο σε 72 ώρες μετά από τον εμβολισμό ήταν περίπου 400% πιο υψηλά από εκείνα μετά από τη συμβατική TACE. Απεικονιστικοί και ιστοπαθολογικοί συσχετισμοί σε μια μελέτη με Yucatan χοίρους στους οποίους συγκρίθηκαν απλά εμβολοσφαιρίδια με εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά έδειξαν κυρίως μη νεκρωτικές περιοχές με τα απλά εμβολοσφαιρίδια, ενώ η επίδραση των εμβολοσφαιριδίων που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά ήταν ισχυρότερη, με μεγάλες περιοχές νέκρωσης, εμφανείς με τις μικρότερες διαμέτρους των εμβολοσφαιριδίων. Η νέκρωση των όγκων ήταν μέγιστη 7-14 ημέρες μετά από τη θεραπεία, ενώ για αυτήν την περίοδο ο συνδυασμός κατεστραμμένων και νεκρωτικών κυττάρων πλησίασε το 100%. Συγκρίνοντας τη νέκρωση που προκλήθηκε στις μελέτες με την ενδοαρτηριακή έγχυση της δοξορουβικίνης που ακολουθήθηκε από

τον εμβολισμό με τα εμβολοσφαιρίδια που δεν εμποτίζονται σε χημειοθεραπευτικά, υπήρξε ένα στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα με τα εμποτισμένα εμβολοσφαιρίδια. Στη μελέτη των Hong και συν. η καρκινική νέκρωση (που προσέγγιζε το 100%) ήταν μέγιστη σε 7 ημέρες, με ελάχιστες τοπικές παρενέργειες που ανευρέθηκαν στα αποτελέσματα των εξετάσεων της ηπατικής λειτουργίας.

Οι Varela και συν. σε πρόσφατη μελέτη τους με εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά σε 27 ασθενείς με μεγάλα πολυεστιακά ΗΚΚ σχετιζόμενα με κίρρωση, παρατήρησαν ένα ποσοστό απάντησης στη θεραπεία 75% (66.6% on intention to treat). Τα ποσοστά επιβίωσης στο πρώτο και δεύτερο έτος μετά τη θεραπεία ήταν 92.5% και 88.9%, αντίστοιχα.

Οι Malagari και συν. στη μελέτη 62 ασθενών με ΗΚΚ σχετικά με κίρρωση που υποβλήθηκαν σε διαδοχικούς εμβολισμούς με εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά με ένα διάστημα δύο μηνών, μεταξύ κάθε διαδικασίας παρατήρησαν υψηλά ποσοστά νέκρωσης όγκων από τον πρώτο εμβολισμό.

Στη μελέτη αυτή objective response σύμφωνα με τα κριτήρια RESIST παρατηρήθηκε σε 20.9%, 61.8% και 70.8% στις τρεις συνεδρίες. Complete response σύμφωνα με τα κριτήρια EASL παρατηρήθηκε σε 4.8% μετά την πρώτη συνεδρία, που ανέρχεται σε 6.7% και 10.1% μετά από τη δεύτερη και τρίτη, αντίστοιχα. Ο μέσος όρος νέκρωσης του όγκου κυμαινόταν από 77.4% ως 83.9% στις τρεις συνεδρίες. Τα επίπεδα α-φетоπρωτεΐνης παρουσίασαν μέση μείωση της τάξεως των 1123ng/ml (διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) = 846-1.399, $p=3 \times 10^{-11}$) μετά την πρώτη συνεδρία και παρέμειναν σταθερά μετά από τον δεύτερο και τρίτο εμβολισμό (42 και 70ng/ml μείωση, αντίστοιχα).

24.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΣΕ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΣΕΙΡΕΣ

Μελέτη Poon et al : Απέδειξε το εφικτό της θεραπείας, την φαρμακοκινητική σε ασθενείς, το κλινικό τοπικό αποτέλεσμα, την μεσοπρόθεσμη επιβίωση και την ασφάλεια της μεθόδου.

Αναλυτικά, οι Poon και συν [Poon et. al *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2007;5:1100–1108] μελέτησαν την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα

του TACE για το ΗΚΚ, χρησιμοποιώντας εμβολοσφαιρίδια εμποτισμένα με δοξορουβικίνη. Σε αυτή τη μελέτη περιελήφθησαν 35 ασθενείς με ανίατο ΗΚΚ και κίρρωση Child-pugh κλάσης A, οι οποίοι υπεβλήθησαν σε θεραπεία δύο φάσεων: πραγματοποιήθηκαν δύο συνεδρίες TACE με εμβολοσφαιρίδια εμποτισμένα με δοξορουβικίνη, με μεσοδιάστημα δύο μηνών. Στην πρώτη φάση έγινε μια μελέτη με διακύμανση της δόσης με τιμές από 25mg έως 150mg δοξορουβικίνης σε τρεις ομάδες ασθενών. Στην συνέχεια μια δόση 150mg δοξορουβικίνης χρησιμοποιήθηκε για τη δεύτερη φάση της μελέτης. Έτσι μελετήθηκε η φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης και αποδείχτηκε ότι η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα παρατηρείται αμέσως μετά την έγχυση DEB σε 5 λεπτά σε όλους τους (15) ασθενείς και ακολουθεί γρήγορη μείωση στις πρώτες 12 ώρες.

Η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα ήταν $49,4 \pm 23,7 \text{ ng/mL}$ για όλο το γκρούπ και $52,8 \pm 41,5 \text{ ng/mL}$ για την ομάδα των 150mg. Ο μέσος χρόνος ημιζωής πλάσματος του πλάσματος δοξορουβικίνης ήταν $73,5 \pm 22,7$ ώρες. Την 7^η ημέρα, το επίπεδο της δοξορουβικίνης ήταν χαμηλότερο από το χαμηλότερο όριο της ποσοτικοποίησης σε όλους τους ασθενείς. Το μέσο AUC 0-72h ήταν $661 \pm 430,5 \text{ ng/mL}$ για όλο το γκρούπ και $628,1 \pm 596,1 \text{ ng/mL/h}$ για την ομάδα των 150mg δοξορουβικίνης. Μή σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε στη μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα, χρόνο ημιζωής πλάσματος ή AUC 0-∞ μεταξύ των γκρούπ διαφορετικών δόσεων.

Επίσης έγινε σύγκριση της συγκέντρωσης της δοξορουβικίνης στο πλάσμα, μεταξύ της ομάδας των 150mg δοξορουβικίνης με μία προηγούμενη μελέτη [Johnson PJ, Kalayci C, Dobbs N, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial Adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of co-administration of Lipiodol. (*J Hepatol* 1991;13:120–127)] με ενδαρτηριακή έγχυση δοξορουβικίνης σε δόση 60 mg/m^2 , με ή χωρίς λιπιοδόλη, αντίστοιχα και αποδείχτηκε ότι η συγκέντρωση της δοξορουβικίνης ήταν πολύ χαμηλότερη με DEB, παρότι χρησιμοποιήθηκε μεγαλύτερη δόση δοξορουβικίνης. Το $\log \text{ AUC}_{0-72\text{h}}$ ήταν $1,4 \pm 1,2 \text{ ng/mL/h}$ σε αυτή τη μελέτη, συγκρινόμενο με $3,6 \pm 0,3 \text{ ng/mL/h}$ για ενδοφλέβια έγχυση, ενδαρτηριακή έγχυση με λιπιοδόλη και ενδαρτηριακή έγχυση χωρίς λιπιοδόλη, αντίστοιχα στην προηγούμενη μελέτη.

Έτσι αποδείχτηκε ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί μια μεγάλη δόση δοξορουβικίνης στα εμβολοσφαιρίδια, χωρίς να προκληθεί συστηματική τοξικότητα.

Η πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε σε ανθρώπους ήταν από τους Varela και συν. που απέδειξαν την ασφάλεια την αποτελεσματικότητα και μέτρησαν τη φαρμακοκινητική. Έδειξαν τα χαμηλά επίπεδα της δοξορουβικίνης στο περιφερικό αίμα και την μεγάλη συγκεντρωση τοπικά στον όγκο στους ασθενείς που η δοξορουβικίνη χορηγήθηκε με τα ειδικά σφαιρίδια που εμβολίζονται στον όγκο. Αντίθετα, η δοξορουβικίνη είχε μεγάλη συγκέντρωση στον πλάσμα όταν χορηγείτο με τον κλασικό εμβολισμό [Varela et al Journal of Hepatology 2007; 46:474–481] μελέτησαν την φαρμακοκινητική της δοξορουβικίνης σε 13 ασθενείς. Δείγματα περιφερικού αίματος ελήφθησαν στο baseline και σε 5, 20, 40, 60, 120 λεπτά, 6, 24, 48 ώρες και 7 ημέρες μετά τη χορήγηση της δοξορουβικίνης για να διαπιστωθεί η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα και η AUC. Η σύγκριση της φαρμακοκινητικής στους ασθενείς που έλαβαν DEB-TACE έγινε μεταξύ ασθενών με ΗΚΚ που είχαν παρόμοια αιματολογικά και βιοχημικά προφίλ. Είχαν λάβει θεραπεία με συμβατική TACE (gelfoam και λιπιδόλη) (n=5) ή με λιπιδόλη-δοξορουβικίνη χωρίς εμβολισμό (n=2). Έγινε έγχυση δοξορουβικίνης σε λιπιδόλη σε δόση ανάλογη των συγκεντρώσεων χολερυθρίνης (6 ασθενείς με χολερυθρίνη < 1,5 mg/dL έλαβαν 75 mg δοξορουβικίνης, και 1 ασθενής με χολερυθρίνη > 1,5-3 mg/dL έλαβε 50 mg δοξορουβικίνης), ενώ ο εμβολισμός έγινε με έγχυση σωματιδίων gelfoam.

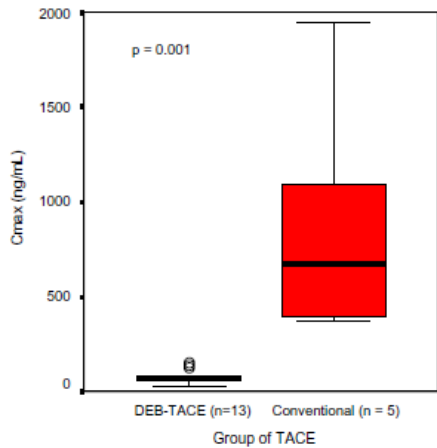


Fig. 3. Variability of C_{max} in patients of DEB-TACE and conventional TACE groups.

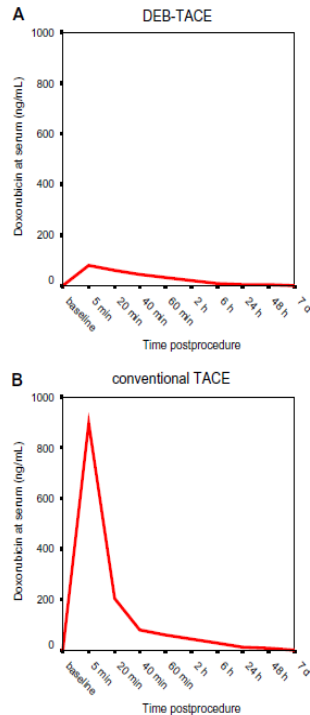


Fig. 5. Measurements of serum doxorubicin levels at different time points and AUC in DEB-TACE patients above (A), and in the conventional TACE group below (B).

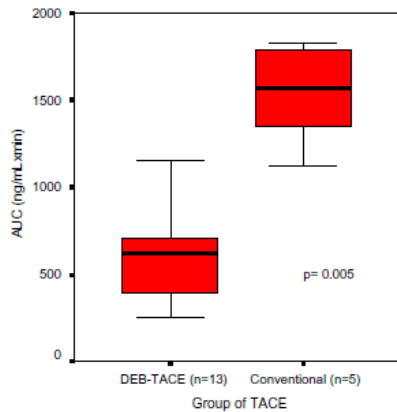


Fig. 4. AUC of doxorubicin levels measured during 7 days in the DEB-TACE and conventional TACE groups.

Table 3

Pharmacokinetic assay: doses administered, C_{max} and AUC

Dose (mg)	C_{max} (ng/mL)	AUC (ng/mL.min)
<i>DEB-TACE (n = 13)</i>		
47	57.3	396.54
53	66.1	485.95
106	68.8	482.30
135	128.1	1153.00
110	75.1	674.19
93	31.8	251.14
135	73.1	288.11
150	74.0	710.61
150	136.0	916.80
150	27.5	250.80
56	52.5	625.70
93	83.1	634.35
105	153.3	1744.30
<i>Conventional TACE (n = 5)</i>		
75	1943.8	1788.20
75	692.2	857.40
50	400.0	1128.90
75	1089.7	1827.10
75	371.2	1567.70
<i>Lipiodol-doxorubicin (n = 2)</i>		
75	11219.0	4163.30
75	673.6	1353.00

Abbreviations: DEB-TACE, TACE performed with drug eluting beads; C_{max} , maximal doxorubicin concentration at serum after administration; AUC, area under the curve.

Διάγραμμα 1.

Όπως φαίνεται και από το διάγραμμα (1) κάτω η ηπατική βιοχημεία δεν επιβαρύνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρά τις μεγάλες συγκεντρώσεις της δοξορουβικίνης στον όγκο γιατί ο εκλεκτικός εμβολισμός περιορίζει το χημειοθεραπευτικό μόνο στην περιοχή του όγκου και φείδεται του λοιπού ήπατος

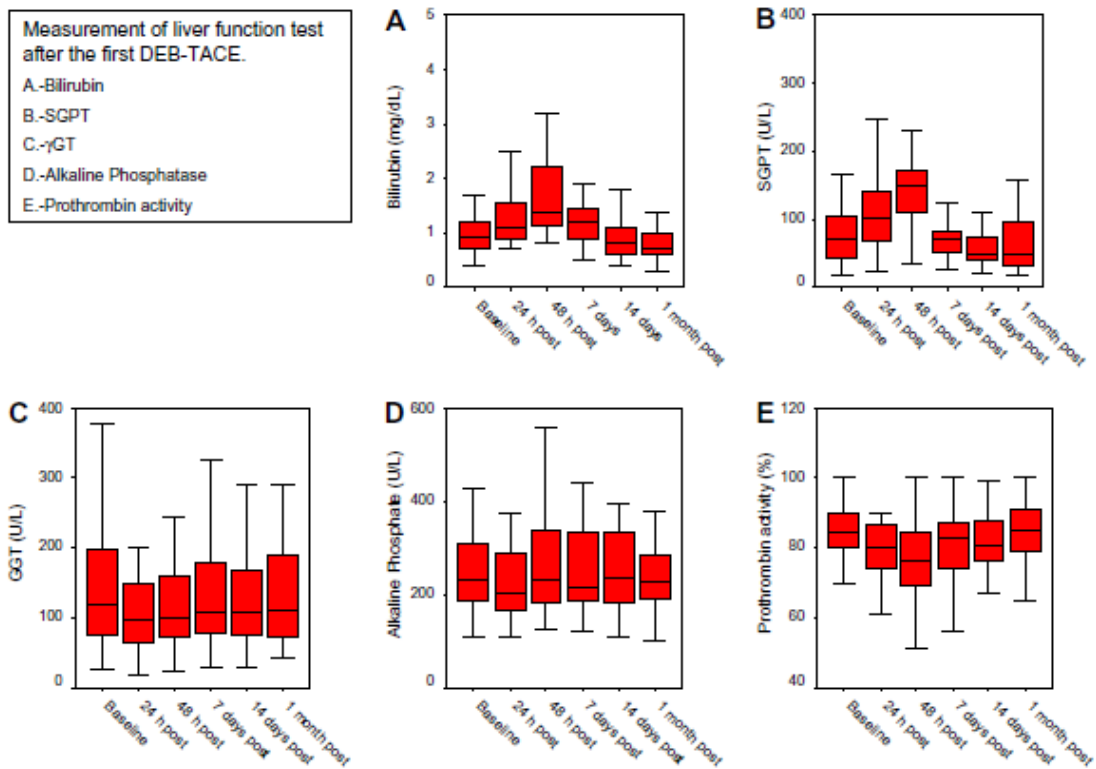


Fig. 2. Measurement of liver function tests after the first DEB-TACE.

Διάγραμμα 2.

Τοπική ανταπόκριση. Οι Varela και συν. στην πρόσφατη μελέτη τους, με εμβολοσφαιρίδια που απελευθερώνουν χημειοθεραπευτικά, σε 27 ασθενείς με ΗΚΚ μέσης διαμέτρου 4.6 εκ σχετιζόμενα με κίρρωση παρατήρησαν ένα ποσοστό απάντησης 75%. Οι Kettenbach et al με DC Bead of 500-700 μ m αναφέρουν 27% πλήρη νέκρωση, 13% μερική ανταπόκριση και 40% επιδείνωση της νόσου (20). Οι **Malagari** και συν. στη μελέτη 62 ασθενών με ΗΚΚ μέσης διαμέτρου 6,2 εκ παρατήρησαν πλήρη νέκρωση σε 4.8% μετά την πρώτη συνεδρία, που ανέρχεται σε 6.7% και 10.1% μετά από τη δεύτερη και τρίτη, αντίστοιχα. Ο μέσος όρος νέκρωσης του όγκου κυμαινόταν από 77.4% ως 83.9% στις τρεις θεραπείες. Οι **Poon** et al περιλαμβάνοντας ασθενείς με ΗΚΚ 10.0 ± 5.8 εκ και με χρήση DC Bead 500 - 700 μ m, σε διάμετρο αναφέρουν πλήρη νέκρωση σε 14.3% και μερική ανταπόκριση σε 28.6%. 42.9% objective response by EASL (complete response 14.3%; partial response 28.6%) (18).

Σε πρόσφατη μελέτη που έγινε με τυχαιοποίηση ασθενών προοπτικά φάνηκε ότι η τοπική ανταπόκριση του DEB TACE στο ΗΚΚ είχε πλήρη ανταπόκριση κατά EASL σε 26.8% και στασιμότητα της νόσου σε 14.6% στους 6 μήνες. Πλήρης ανταπόκριση με τα κριτήρια EASL επετεύχθη σε 20% και σταθερότητα της νόσου σε 25.7% στους 12 months.

Οι μελέτες που εξετάζουν το TTP δείχνουν διάρκεια πάνω από 9 μήνες (~43 εβδομάδες). Το ποσοστό υποτροπών αναφέρεται σε 7.3% στους 6 μήνες και ανεβαίνει σε 45.7% με DC Bead στους 12 μήνες

Επιβίωση. Τα μονοετή και διετή ποσοστά επιβίωσης με DC Bead ήταν 92.5% και 88.9%, αντίστοιχα στη μελέτη των Varela και συν. Τα αποτελέσματα των Ελληνικών σειρών δείχνουν επιβίωση 97.05%, 91.1% και 88.2% στους 12, 24 και 30 μήνες αντίστοιχα. Σε πρόσφατη μελέτη η επιβίωση ήταν 100%, 97.5% και 85.3 % στους 6, 9, και 12 μήνες αντίστοιχα.

Μείωση των καρκινικών δεικτών παρατηρείται σε όλες τις μελέτες με στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα.

Αποτελέσματα επιβίωσης ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με DEBs.

Πίνακας 31 Ανταπόκριση ΗΚΚ σε σφαιρίδια που εκλύουν δοξορουβικίνη.

Μελέτη	Νεόπλασμα	Χημειοθεραπευτικό	Νο ασθενών	RR	2 έτος	2 έτη
Varela J, 2007	ΗΚΚ	Doxorubicin	27	75%	92.5%	88.9%
Malagari K, 2008	ΗΚΚ	Doxorubicin	62	80.7%		

25. ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ- ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ- ΥΛΙΚΑ – ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ - ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ - ΜΕΤΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

25.1 ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ – ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ

Ο ασθενής κάνει την εισαγωγή στο νοσοκομείο μια μέρα πριν τον εμβολισμό. Οι ασθενείς 3 ώρες πριν τον εμβολισμό παίρνουν μόνο υγρά:

- Η ενυδάτωση είναι απαραίτητη με ενδοφλέβια χορήγηση 150 –300 mL/h αλατούχου διαλύματος
- Χορήγηση αντιεμετικών και στεροειδών.
- Χορήγηση αντιβιοτικών

Κάτω από τοπική αναισθησία και ελαφρά νάρκωση με φάρμακα και αναλγησία, χρησιμοποιώντας μια μονόπλευρη μηριαία προσέγγιση εκλεκτικού καθετηριασμού της μηριαίας αρτηρίας ξεκινάει ο εμβολισμός. Μια διαγνωστική αγγειακή αρτηριογραφία γίνεται πρώτα (map) για να χαρτογραφηθεί η αρτηριακή παροχή του όγκου, να προσδιοριστεί η παρουσία παραλλαγών της ανατομίας των αρτηριών και για να καθοριστεί η βατότητα της πυλαίας φλέβας. Έπειτα γίνεται ο καθετηριασμός της δεξιάς ή της αριστερής ηπατικής αρτηρίας περιφερικά της κυστικής αρτηρίας (εάν είναι εμφανής)

Ασθενείς που έχουν μονοεστιακούς όγκους αντιμετωπίζονται με υπερεκλεκτική χημειοθεραπεία. Μικροκαθετήρας μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη διαλογή δεύτερου ή τρίτου κλάδου της δεξιάς ή της αριστερής μηριαίας αρτηρίας σε κοντινή απόσταση από τον όγκο.

Για πολυεστιακούς όγκους ή όγκους που καταλαμβάνουν και τους δύο λοβούς όλο το ήπαρ θα πρέπει να αντιμετωπιστεί σε μια μονή διάταξη αλλά αυτό δεν απαιτεί την τοποθέτηση του καθετήρα στην κατάλληλη αρτηρία.. Ο καθετήρας μπορεί να προωθηθεί στην δεξιά ή αριστερή μηριαία αρτηρία. Σε περίπτωση που σε δίλοβη παρουσία όγκων δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί η θεραπεία υπερεκλεκτικά σε μια επέμβαση τότε ο εμβολισμός μπορεί να πραγματοποιηθεί με την θεραπεία και των δύο λοβών μέσα σε διάστημα 3 εβδομάδων. Μόλις ο καθετήρας είναι μέσα στην

αρτηρία που τροφοδοτεί τον όγκο τότε ο παράγοντας του χημειοεμβολισμού θα εκχυθεί στην αρτηρία.

Το μέγεθος που επιλέγεται είναι στην απόφαση του εξεταστή και θα χρησιμοποιηθεί με βάση την ανατομία του τροφοδοτούμενου αγγείου. Ωστόσο συνιστάται ότι στον χημειοεμβολισμό με DC Bead θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα φιαλίδιο των 300-500μm ακολουθώντας από ένα φιαλίδιο των 500-700 μm. Στην περίπτωση μεγάλων αγγειακών shunts(αγγειακή διακλάδωση, φυσικό ή τεχνητό αγγείο μεταξύ φλέβας και αρτηρίας) η χρήση των 100-300 μm ή των 300-500 μm δεν συστήνεται.

Δίδεται max δόση 150mg doxorubicin με την αρχική δόση να μειώνεται σε παρουσία υψηλής χολερυθρίνης.

Πίνακας 32: Αρχική Δόση DOX που εξαρτώνται από τη Χολερυθρίνη

Χολερυθρίνη	Δόση DOX arm	Δόση TACE arm
<324 mg/dl	100% dose	150 mg
324-900mg/dl	50% dose	75mg

Τα χορηγηθέντα Beads θα πρέπει να δοθούν και στους δύο λοβούς εάν υπάρχει δίλοβη εξεργασία ή θα πρέπει να μοιραστούν μεταξύ των βλαβών (εάν υπάρχει περισσότερη από μια). Η ποσότητα του σκιαγραφικού που θα χορηγηθεί σε κάθε βλάβη εξαρτάται από τον εξεταστή και από το μέγεθος της κάθε βλάβης και από το μέγεθος του όγκου συνολικά.

Ιωδιούχο σκιαγραφικό (μη ιονικό) θα χρησιμοποιηθεί για να καθοδηγήσει την έγχυση. Η επιλογή του καθετήρα γίνεται με βάση τον εξεταστή. Δεν θα υπάρχουν εκροές με έναν 4 ή 5 Fr καθετήρα αλλά η επιλογή μικροκαθετήρα σε περίπτωση ελικοειδούς ή στενού αγγείου θα πρέπει να είναι σύμφωνος με το μέγεθος του παράγοντα εμβολισμού που θα χρησιμοποιηθεί. Εάν δημιουργηθεί αγγειόσπασμος η επέμβαση θα πρέπει να ματαιωθεί και ο ασθενής θα πρέπει να ξανά προγραμματιστεί σε δύο εβδομάδες. Η χρήση αγγειοδιασταλτικών δεν συνιστάται. Ο καθετήρας έπειτα θα απομακρυνθεί και η αιμόσταση θα επιτευχθεί με τη πίεση των χεριών ή με διαδερμικούς επιδέσμους. Κάθε ασθενής θα νοσηλευτεί για μια νύχτα.

Η ποσότητα του σκιαγραφικού που δίδεται στον ασθενή κατά τη διάρκεια της επέμβασης και η δόση της ακτινοβολίας θα καταγραφούν όπως επίσης και ο χρόνος έκθεσης της ακτινοσκοπικής απεικόνισης. Τα εμβολισθέντα αγγεία θα σημειωθούν και το ποσοστό του εμβολικού υλικού που χρησιμοποιήθηκε θα καταγραφεί. Επίσης όλα τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της επέμβασης σημειώνονται.

25.2 ΜΕΤΕΠΕΜΒΑΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

Όλοι οι ασθενείς θα παρακολουθηθούν για :

- Σημεία ζωτικότητας
- Οδό πρόσβασης της μηριαίας
- Πόνο
- Ενυδάτωση
- Συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών για 3-7 μέρες μετά τον χημειοεμβολισμό για την κάλυψη gram αρνητικών εντεροβακτηρίων. Εάν κάποιος ασθενής έχει διαταραχή στον σφιγκτήρα του Oddi συνιστάται η κάλυψη με αντιβιοτικά για 14 μέρες.

Κατά τη διαμονή των ασθενών στο νοσοκομείο ελέγχονται :

- αρτηριακή πίεση, ο ρυθμός της καρδιάς και η θερμοκρασία σώματος του ασθενή
- διούρηση κάθε 24 ώρες
- έλεγχος της παρακέντησης κάθε 8 ώρες στο πρώτο 24ωρο
- αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις οι οποίες θα πρέπει να γίνονται και πριν και μετά τον εμβολισμό

•Μετά από κάθε εμβολισμό καταγράφεται η τοξικότητα. Με το αντικειμενικό σύστημα αξιολόγησης της τοξικότητας κατά SWOG αυτά είναι τα παρακάτω:

A) αλωπεκία (grade 1-2)

B) καταστολή του μυελού των οστών (grade 1-4).

Γ) βλεννογονίτιδα/ διάρροια. (grade 1-3).

Δ) δυσχρωσία δέρματος (grade 1-2).

- Επίσης εκτός από τα κριτήρια swog αναφέρονται κυρίως η υπερασβεστιαμία, αδιαθεσία-κόπωση-λήθαργος, ναυτία, έμετος, ανορεξία, ζάλη, δυσκοιλιότητα, διάρροια.

26. ΕΠΑΝΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟ:

Απεικονιστικός έλεγχος θα πρέπει να διενεργείται 4-6 βδομάδες μετά τον χημειοεμβολισμό. Σημεία νέκρωσης του όγκου με αξονική τομογραφία περιλαμβάνουν απορρόφηση αιθιοδόλης και απουσία ενίσχυσης κατά την αρτηριακή φάση(όπως εμφανιζόταν πριν τον χημειοεμβολισμό). Η απουσία αρτηριακής ενίσχυσης είναι ο καθοριστικός παράγοντας νέκρωσης στην Μαγνητική τομογραφία. [Kubota K, Hisa N, Nishikawa T, et al. *Abdom Imaging* 2001; 177:381-387]. Στις μέρες μας υπάρχει έλλειψη βιβλιογραφίας αναφερόμενη σε παρακολούθηση των ηπατικών βλαβών μετά τον χημειοεμβολισμό, χωρίς ενίσχυση κατά την αρτηριακή φάση. Ογκώδης μεγέθυνση μιας βλάβης ή οζώδης ενίσχυση στην πυλαία φλέβα ή καθυστερημένη φάση απεικόνισης έχει περιγραφεί ως ένδειξη υπολοίπου ή υποτροπή του όγκου μετά από καυτηριασμό με ραδιοκύματα (RFA) των βλαβών χωρίς αρχική ενίσχυση της αρτηριακής φάσης. [Chopra S, Dodd GD, Chintipalli KN, et al. *AJR* 2001;177:381-387]. Παρόμοια ευρήματα μπορεί να εμφανιστούν κατά την διάταξη υπολοίπου ή υποτροπής του όγκου μετά από χημειοεμβολισμό. Οι ασθενείς χωρίς ευρήματα μετά από τον επανέλεγχο τους θα πρέπει να κάνουν απεικονιστικό έλεγχο μετά από 3-4 μήνες.

26.1 Επαναλαμβανόμενη θεραπεία:

Ασθενείς με Η.Κ.Κ ή με μεταστάσεις από μη νευροενδοκρινή όγκο χρειάζονται περαιτέρω θεραπεία όταν εντοπίζεται υπολειπόμενη ή νέα βλάβη. [Ernst O, Sergent G, Mizrahi D, et al. *AJR* 1999; 172:59-64]. Πριν όμως θα πρέπει ο ασθενής να υποβληθεί σε εξετάσεις για την σωστή ηπατική λειτουργία και σε πλήρη αιματολογικό έλεγχο έτσι ώστε να μπορέσει να χημειοεμβολισθεί ξανά.

27. ΗΜΙΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΤΟΠΙΚΗΣ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΤΟΥ ΗΚΚ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ: WHO, RECIST, EASL

27.1 ΚΡΙΤΗΡΙΑ RECIST.

Τα κριτήρια αυτά βασίζονται στις μεταβολές ενός συμπαγούς όγκου σε παρεγχυματικά όργανα και έχει εφαρμογή και στα ΗΚΚ. Διακρίνει τους τύπους των μεταβολών σε 4 αδρές κατηγορίες που περιλαμβάνουν 1) πλήρη ανταπόκριση, 2) μερική ανταπόκριση, 3) σταθερή νόσο, και 4) επιδείνωση και επέκταση της νόσου. Σαν ‘αντικειμενική- objective’ αντίδραση θεωρεί την πλήρη ανταπόκριση και την μερική ανταπόκριση από κοινού [Padhani et al 2001]. Αναλυτικά, η ταξινόμηση του συστήματος αυτού φαίνεται στον πίνακα 7. Η ανταπόκριση με το σύστημα αυτό εκτιμάται μόνο από τις μεταβολές του μεγέθους του όγκου και όχι από μεταβολές στην υφή του - γεγονός που αποτελεί και το σημαντικότερο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου. Ειδικά στο ήπαρ οι μεταβολές της υφής προηγούνται με παρουσία νέκρωσης και υγροποίησης του όγκου ενώ το μέγεθος αρχικά δεν μεταβάλλεται η μπορεί και να αυξάνει σε μικρό βαθμό για το πρώτο διάστημα.

Κριτήρια RECIST (από Padhani AR, Ollivier L. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists. *Br JRadiol* 2001;74:983–6

<u>Πλήρης ανταπόκριση:</u>	Εξαφάνιση των βλαβών σε 4 εβδομάδες
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 30\%$ της αρχικής διαμέτρου εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 20\%$ των διαμέτρων των βλαβών ή εμφάνιση νέων

27.2 ΚΡΙΤΗΡΙΑ WHO (World Health Organization).

Στο σύστημα αυτό μετράται το άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων και των μικρότερων διαμέτρου όλων των βλαβών διαιρούμενο δια του αριθμού των βλαβών. Μετρώνται μόνο οι διάμετροι και όχι οι μεταβολές στην υφή [Park et al 2003].

Τα κριτήρια WHO φαίνονται στον παρακάτω πίνακα (από WHO Handbook for reporting results of cancer treatment. Geneva, Switzerland: World Health Organisation, 1979)

<u>Πλήρης</u>	Εξαφάνιση των βλαβών
<u>ανταπόκριση:</u>	
<u>Μερική ανταπόκριση:</u>	Μείωση $\geq 50\%$ των διαμέτρων των βλαβών εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 25\%$ των διαμέτρων των βλαβών ή εμφάνιση νέων

27.3 ΚΡΙΤΗΡΙΑ EASL (European Association for the Study of the Liver).

Στο σύστημα αυτό περιλαμβάνονται πάλι 4 κατηγορίες ανταπόκρισης όμως στο σύστημα αυτό μετράται μόνο η διάμετρος της βιώσιμης υπολειμματικής βλάβης και όχι η διάμετρος της βλάβης συνολικά (που μπορεί να είναι και με πλήρη νέκρωση αλλά όχι με μικρότερη διάμετρο). Σαν ‘αντικειμενική- objective’ αντίδραση θεωρεί την πλήρη ανταπόκριση και την μερική ανταπόκριση από κοινού [Therasse et al 2000]. Λόγω του ότι το σύστημα αυτό εκτιμά τη βιώσιμη υπολειμματική βλάβη είναι σαφώς πλεονεκτικό σε σχέση με τα συστήματα της Παγκόσμιας οργάνωσης υγείας και του συστήματος RECIST.

Κριτήρια EASL (Therasse P, et al). Νέες κατευθυντήριες γραμμές για την αξιολόγηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία συμπαγών όγκων. (J Natl Cancer Inst 2000; 92:205 -216.)

<u>Πλήρης</u>	Εξαφάνιση των βλαβών σε 4 εβδομάδες
<u>ανταπόκριση:</u>	
<u>Μερική</u>	Μείωση $\geq 50\%$ της ορατής βιώσιμης περιοχής
<u>ανταπόκριση:</u>	του όγκου εντός 4 εβδομάδων
<u>Σταθερή νόσος:</u>	Οι υπόλοιπες περιπτώσεις
<u>Επιδεινούμενη νόσος:</u>	Αύξηση $\geq 25\%$ του βιώσιμου ιστού των βλαβών ή εμφάνιση νέων

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται συγκριτικά τα 3 συστήματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι εκτός του είδους της μέτρησης το σύστημα EASL είναι το μόνο που αναφέρεται ειδικά στην απεικονιστική μέθοδο που χρησιμοποιείται ενώ και στα τρία συστήματα οι μετρήσεις γίνονται 4 εβδομάδες μετά την εφαρμοσθείσα θεραπεία. Ακόμα, υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι η μέτρηση μόνο της μέγιστης διαμέτρου δεν οδηγεί σε ανακρίβειες συγκρινόμενη με συστήματα μέτρησης που μετράνε δύο διαμέτρους όπως αυτό της WHO [James et al 1999, James 1999].

Πίνακας 31: Συγκριτικός πίνακας που περιλαμβάνει τα 3 πιο διαδεδομένα συστήματα RECIST, EASL και WHO.

Παράμετροι	WHO	RECIST	EASL
Αξιολογούμενη βλάβη	Βλάβες - στόχοι	Βλάβες - στόχοι	Μέγιστη διάμετρος βιώσιμου ιστού
Τρόπος μέτρησης	Άθροισμα των μεγίστων διαμέτρων και των κάθετων σε αυτές διά του αριθμού των βλαβών	Μεταβολή του αθροίσματος των μεγίστων διαμέτρων των βλαβών στόχων	Μεταβολή του αθροίσματος των μεγίστων διαμέτρων των βιώσιμων υπολειμματικών βλαβών
Τύπος ανταπόκρισης			
Πλήρης (Π)	Μηδενισμός	Μηδενισμός	Μηδέν

	διαμέτρων στις 4 εβδομάδες	διαμέτρων στις 4 εβδομάδες	υπολειμματική βλάβη
Μερική (M)	Μείωση $\geq 50\%$ της αρχικής διαμέτρου	Μείωση $\geq 30\%$ της αρχικής διαμέτρου στις 4 εβδομάδες	Μείωση $\geq 50\%$ της αρχικής διαμέτρου με CT η MRI 4 εβδομάδες μετά τη θεραπεία
Σταθερή (Σ)	Όλες οι άλλες περιπτώσεις	Όλες οι άλλες περιπτώσεις	Όλες οι άλλες περιπτώσεις
Επιδείνωση (E)	Αύξηση κατά 25% σε κάθε βλάβη η εμφάνιση νέας	Αύξηση κατά 20% αθροίσματος διαμέτρων η εμφάνιση νέας	Αύξηση κατά 25% της βιώσιμης βλάβη η εμφάνιση νέας
Αντικειμενική (A)	Π+Μ	Π+Μ	Π+Μ

28. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΡΟΛΟ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΟΓΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΚΑΙ ΣΤΗ ΔΙΑΜΟΡΦΩΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Σημαντική θέση για την πρόγνωση και εξέλιξη του ασθενούς έχει το στάδιο της κίρρωσεως. Στον πίνακα 10 φαίνονται οι παράμετροι για την αξιολόγηση της κίρρωσεως κατά Child Pugh.

Πίνακας 32:

CHILD PUGH ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	1	2	3
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ	καθόλου	μέτρια	μεγάλη
ΑΣΚΙΤΗΣ	καθόλου	μέτριος	μεγάλος
ΧΟΛΕΡΥΘΡΙΝΗ (mg/dl)	<2	2-3	>3
ΑΛΒΟΥΜΙΝΗ (g/dl)	>3.5	2.8-3.4	<2.8

ΣΗΜΕΙΩΣΗ.- CHILD-PUGH SCORE: A= 5-6, B= 7-9, C= 10-1 [Brown et al, *JVIR* 2006; 17:225-232]

Επίσης σημαντική παράμετρος για την έκβαση είναι η γενική κατάσταση του ασθενούς όπως ποσοτικοποιείται από την κλίμακα Karnofsky (πίνακας 25)

Πίνακας 33. Karnofsky scale

100 Φυσιολογικός

90 Ικανός να αναλάβει φυσιολογικές δραστηριότητες

Ελάχιστα συμπτώματα από την ασθένεια.

80 Φυσιολογική δραστηριότητα με προσπάθεια.

Μερικά συμπτώματα από την ασθένεια.

70 Ανίκανος να αναλάβει φυσιολογικές δραστηριότητες ή κοπιαστικές εργασίες

60 Απαιτείται περιστασιακή βοήθεια αλλά είναι ικανός με τις ανάγκες του.

- 50 Απαιτείται πιο εντατική βοήθεια και συχνή
ιατροφαρμακευτική περίθαλψη.
- 40 Ανίκανος. Απαιτείται ειδική βοήθεια και φροντίδα.
- 30 Σοβαρά ανίκανος. Συνιστάται νοσοκομειακή περίθαλψη.
- 20 Πολύ άρρωστος, η νοσοκομειακή περίθαλψη είναι
αναγκαία.
- 10 Ετοιμοθάνατος.
- 0 Θάνατος.

Τέλος σημασία έχει η παρουσία συμπτωμάτων από τον ίδιο τον καρκίνο όπως παρουσιάζονται στη κλίμακα ECOG .

Πίνακας 34. ECOG score

- 0 Ασυμπτωματικός
- 1 Συμπτωματικός.
- 2 Συμπτωματικός <50% μένει στο κρεβάτι κατά τη διάρκεια της
Μέρας.
- 3 Συμπτωματικός >50% στο κρεβάτι αλλά όχι κατάκοιτος.
- 4 Κατάκοιτος
- 5 Θάνατος.

29. ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ ΜΕ ΜΑΓΝΗΤΙΚΟ ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟ ΚΑΙ ΑΞΟΝΙΚΗ ΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

29.1 Υπερηχοτομογραφία με σκιαγραφική ενίσχυση

Μετά από τον αρτηριακό διακαθετηριακό εμβολισμό, αξιολογείται τυχόν παρουσία ή απουσία κάποιας υπεραγγειούμενης περιοχής μέσα στον όγκο στην αρτηριακή φάση ή/και στην πυλαία φάση. Όταν παρατηρούνται υπεραγγειούμενες περιοχές μέσα

στον όγκο, αυτές θεωρούνται υπολειπόμενες βλάβες ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων.

Τα αγγειακά ευρήματα που αξιολογήθηκαν από τους Ding και συν. σε πενήντα ηπατοκυτταρικούς όζους με τη χρήση της κωδικοποιημένης αρμονικής υπερηχοτομογραφίας περιέλαβαν τα καρκινικά αγγεία που καταδείχθηκαν στην πρώιμη αρτηριακή φάση (περίπου 15-40 δευτερόλεπτα μετά από την έγχυση του ενισχυτή ηχογένειας) και την παρεγχυματική ροή των όγκων (stain) που καταδείχθηκε με τη σάρωση σε καθυστερημένο χρόνο κατά τη διάρκεια της φάσης της λίμνασης του αίματος (λιγότερο από 5 λεπτά μετά από την έγχυση του ενισχυτή ηχογένειας). Θετική ενίσχυση των ενδοογκικών αγγείων με τη συνεχή απεικόνιση της ενδοογκικής παρεγχυματικής ροής με σάρωση σε καθυστερημένη φάση ορίστηκε ως η ισχυρή παροδική ενίσχυση εμφανιζόμενη μέσα στον όγκο. Η θετική ενίσχυση ερμηνεύθηκε ως βιώσιμη ροή εντός του όγκου μετά από τη θεραπεία. Αντίθετα, αρνητική ενίσχυση ενδοογκικού αγγείου ή ενδοογκικής παρεγχυματικής ροής ορίστηκε το σήμα κενού φυσαλίδων μέσα στον όγκο, ενώ το περιβάλλον ηπατικό παρέγχυμα ήταν γεμάτο από σήματα φυσαλίδων. Αρνητική ενίσχυση ενδοογκικού αγγείου ή ενδοογκικής παρεγχυματικής ροής όγκων ερμηνεύθηκε η πλήρης νέκρωση όγκων.

Οι Numata και συν.²⁴⁶ στην εργασία τους που περιλάμβανε 29 ασθενείς με 39 προηγμένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα χρησιμοποιώντας αρμονική υπερηχοτομογραφία με ενισχυτές ηχογένειας μετά από τη θεραπεία, παρατήρησαν υπεραγγειούμενες περιοχές μέσα στον όγκο σε 23 από τις 36 βλάβες στην αρτηριακή φάση, ενώ στην πυλαία σε 36, δηλαδή μόνο 3 από τις 39 βλάβες παρουσίασαν πλήρη νέκρωση, ενώ οι υπόλοιπες 36 βλάβες παρουσίασαν υπολειπόμενο όγκο. Σε όλες τις βλάβες πριν τη θεραπεία υπήρχαν ενδοογκικά αγγεία ή/και υπεραγγειούμενη ενίσχυση στην αρτηριακή φάση της υπερηχοτομογραφίας, ενώ στη φλεβική δεν υπήρχε διαφορά στην ενίσχυση μεταξύ των βλαβών και του ηπατικού παρέγχυματος. Οι νεκρωτικές περιοχές δεν ενισχύονταν σε καμία φάση. Μετά τη θεραπεία οι νεκρωτικές περιοχές εμφανίζονταν ως ελλείμματα πλήρωσης, ενώ οι υπολειπόμενες βλάβες ως υπεραγγειούμενες περιοχές μέσα στον όγκο στην πυλαία φάση.

Οι Ding και συν. στον έλεγχο 50 ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων με αρμονική υπερηχοτομογραφία με ενισχυτές ηχογένειας, πριν από τη θεραπεία

παρατήρησαν θετική ενίσχυση των καρκινικών αγγείων σε 47 (94%) και παρεγχυματική ροή των όγκων (stain) σε 46 (92%), αντίστοιχα. Σε 49 από τους 50 όγκους παρατηρήθηκε είτε το ένα είτε το άλλο. 81 κωδικοποιημένες αρμονικές υπερηχοτομογραφικές μελέτες διεξήχθησαν στους 49 όγκους μετά τη θεραπεία. Σε σύγκριση με τη δυναμική αξονική τομογραφία, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της κωδικοποιημένης αρμονικής υπερηχοτομογραφίας στην ανίχνευση της ενίσχυσης των πριν τη θεραπεία ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων ήταν 98% (49 από 50), 100% (50 από 50), και 98% (49 από 50), αντίστοιχα. Μετά από τη θεραπεία, ενίσχυση των αγγείων των όγκων παρατηρήθηκε σε 39 (48%) από τις 81 μελέτες, και καμία ενίσχυση σε (52%). Μερική και καμία ενίσχυση παρατηρήθηκαν σε τέσσερις και έναν όγκο, αντίστοιχα. Στη μελέτη των Ding και συν. 32 ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων από 26 ασθενείς, πριν τη θεραπεία με χημειοεμβολισμό βρέθηκαν τα ακόλουθα: ενίσχυση της αγγείωσης των όζων παρατηρήθηκε σε 98% (30/32) των ΗΚΚ. Μετά τη θεραπεία, η αρμονική υπερηχοτομογραφία έδειξε σε 46.7% (14/30) ενίσχυση, (ελλιπής νέκρωση όγκου) και σε 53.3% (16/30) δεν έδειξε ενίσχυση (πλήρης νέκρωση του όγκου). Όταν η δυναμική Αξονική τομογραφία ήταν το gold standard, η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια της αρμονικής υπερηχοτομογραφίας στην ανίχνευση της ενίσχυσης ήταν 93.3%, 100% και 96.7% αντίστοιχα.

29.2 Αξονική Τομογραφία

Η Αξονική τομογραφία αποτελεί πρότυπη μέθοδο απεικόνισης για να καθορισθεί αν ο θεραπευμένος όγκος έχει νεκρωθεί ολοκληρωτικά ή χρειάζεται συμπληρωματική θεραπεία [Kamel και συν]. Η απουσία ενίσχυσης με τη CT με 2χορήγηση σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης είναι ενδεικτική της εξαφάνισης της αιμάτωσης του όγκου και επομένως της επιτυχούς θεραπείας. Αντιθέτως, περιοχές παραμονής εστιακής ενίσχυσης, συνήθως υποδηλώνουν ζωντανά καρκινικά κύτταρα και χρειάζεται περαιτέρω θεραπεία για να επιτευχθεί πλήρης νέκρωση.

Πριν χρησιμοποιηθεί το ιωδιούχο έλαιο στη θεραπεία με διακαθετηριακό χημειοεμβολισμό, η δυναμική Αξονική τομογραφία ήταν το πιο αξιόπιστο εργαλείο στον καθορισμό της αποτελεσματικότητας του διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού. Με την εισαγωγή του ιωδιούχου ελαίου, ωστόσο, η εκτίμηση του διακαθετηριακού χημειοεμβολισμού με ιωδιούχο έλαιο στη δυναμική Αξονική τομογραφία έγινε

δύσκολη γιατί οι βλάβες διατηρούσαν το έλαιο, το οποίο είχε υψηλή πυκνότητα στην Αξονική τομογραφία. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί απλή Αξονική τομογραφία, χωρίς σκιαγραφική ενίσχυση, για να καθοριστεί η ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία. Η αξιολόγηση του σχήματος και της κατανομής του ιωδιωμένου ελαίου μπορούν να βοηθήσουν στον καθορισμό της απάντησης των όγκων. Η πλήρης παραμονή στον όγκο του ιωδιωμένου ελαίου μετά από το χημειοεμβολισμό συνδέεται με σχεδόν πλήρη νέκρωση. Η ελλιπής καθήλωση του ιωδιωμένου ελαίου συνδέεται με υπολειπόμενο όγκο και μπορεί να είναι μια ένδειξη ελλιπούς απάντησης του όγκου και ανάγκη για επανάληψη της θεραπείας. Ο έλεγχος της αλλαγής του μεγέθους του όγκου μπορεί να μην είναι αξιόπιστος. Οι νεκρωτικές βλάβες μπορούν να μη μειωθούν σε μέγεθος σε επακόλουθη απεικόνιση. Αυτό οφείλεται στον εμβολισμό της τροφικής αρτηρίας, η οποία οδηγεί σε καθυστέρηση της απορρόφησης του ιστού.

Στη μελέτη των Choi και συν. [Choi et al. *Radiology*, 1992; 182:709-713] έγινε ενδαρτηριακή έγχυση σε 27 ασθενείς με ένα μόνο ενδοκαψικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ενός ιωδιούχου ελαιώδους γαλακτώματος και υδροχλωρικής δοξορουβικίνης. Η αξονική τομογραφία εκτελέστηκε 1-3 εβδομάδες μετά από την έγχυση και οι βλάβες εξαιρέθηκαν μετά 1-4 εβδομάδες. Τα ποσοστά της νέκρωσης των όγκων αξιολογήθηκαν σε λεπτά ιστοτεμάχια των εξαιρεθέντων δειγμάτων και συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα στην αξονική τομογραφία με το ιωδιούχο έλαιο. Έξι όγκοι με πλήρη παραμονή ενδοογκικά του ιωδιούχου ελαίου είχαν νέκρωση 98%, και 21 όγκοι με ελλιπή παραμονή είχαν νέκρωση 64%. Δύο όγκοι με πλήρη παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στο περιβάλλον ήπαρ είχαν νέκρωση 100%, ενώ 16 όγκοι με μερική παραμονή και εννέα όγκοι χωρίς παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στο περιβάλλον ήπαρ είχαν νέκρωση 74% και 62%, αντίστοιχα. Η πλήρης παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στον όγκο και το περιβάλλον ήπαρ έδειξε τα καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα.

Το αντικαρκινικό φάρμακο του ιωδιούχου ελαιώδους γαλακτώματος προετοιμάστηκε με την ανάμιξη 5-10 ml. ιωδιούχου ελαίου και 20-30 mg υδροχλωρικής δοξορουβικίνης σε 2-3 ml. ioxithalamate meglumine 60% σε σύριγγες με τεχνική άντλησης [Choi και συν] για να επιτευχθεί ένα υγρό με παρόμοια πυκνότητα όπως αυτή του ιωδιούχου ελαίου, αυξάνοντας με αυτόν τον τρόπο τη σταθερότητά του.

Η αξονική τομογραφία εκτελέστηκε 1-3 εβδομάδες μετά από την έγχυση του φαρμάκου. Το αραιωμένο σκιαγραφικό μέσο αντίθεσης χορηγήθηκε από το στόμα σε όλους τους ασθενείς. Κανένας ασθενής δεν έλαβε ενδοφλέβια έγχυση του σκιαγραφικού μέσου αντίθεσης. Η ηπατεκτομή εκτελέστηκε από την ίδια χειρουργική ομάδα 1-4 εβδομάδες μετά. Οι εικόνες της αξονικής τομογραφίας αναλύθηκαν χωρίς γνώση των χειρουργικών και παθολογικών ευρημάτων ως προς (α) το μέγεθος και τη θέση του όγκου, (β) την κατανομή και το σχήμα του ιωδιούχου ελαίου μέσα στον όγκο, και (γ) την κατανομή του ιωδιούχου ελαίου στο περιβάλλον ήπαρ.

Στους όγκους με την ελλιπή παραμονή του ιωδιούχου ελαίου, τα βιώσιμα τμήματα του όγκου αντιστοιχούσαν στις περιοχές που δεν διατήρησαν το ιωδιούχο έλαιο. Σε έξι ασθενείς με πλήρη παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στους όγκους, ο εξαιρεθέν όγκος είχε ένα μέσο νεκρωτικό ποσοστό 98%, ενώ σε 21 ασθενείς με ελλιπή παραμονή, το μέσο νεκρωτικό ποσοστό ήταν 64%. Η διαφορά μεταξύ αυτών των ομάδων ήταν στατιστικά σημαντική ($P = .0004$). Σε εννέα ασθενείς χωρίς παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στο περιβάλλον ήπαρ, το μέσο νεκρωτικό ποσοστό ήταν 62%, ενώ 16 ασθενείς με μερική παραμονή και 2 με πλήρη παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στο περιβάλλον ήπαρ είχαν μέσα νεκρωτικά ποσοστά 74% και 100%, αντίστοιχα. Η διαφορά μεταξύ της ομάδας με την πλήρη παραμονή και αυτής χωρίς ήταν στατιστικά σημαντική ($P = .0303$), ενώ η διαφορά μεταξύ της ομάδας με τη μερική διατήρηση και αυτής χωρίς παραμονή, δεν ήταν σημαντική ($P = .1805$). Το μέσο νεκρωτικό ποσοστό και των 27 όγκων ήταν 72%. Οκτώ όγκοι είχαν ενδοκαψική και εξωκαψική προσβολή. Το μέσο νεκρωτικό ποσοστό αυτών των οκτώ όγκων ήταν 54%. Η θέση του όγκου στο ήπαρ, είτε κεντρικά είτε περιφερικά, δεν συνδέθηκε με σημαντική διαφορά στα νεκρωτικά ποσοστά. Εντούτοις, και οι τρεις όγκοι με 100% νέκρωση βρέθηκαν σε περιφερικό τμήμα του ήπατος. Το μέγεθος του όγκου επίσης δεν συνδέθηκε με ουσιαστική διαφορά στα νεκρωτικά ποσοστά.

Από άποψη θεραπευτικής επίδρασης, προηγούμενες μελέτες [*Choi και συν*] έχουν δείξει ότι η χορήγηση του ιωδιούχου ελαίου που αναμιγνύεται με τα αντικαρκινικά φάρμακα και ο επακόλουθος εμβολισμός με μόρια σπόγγων ζελατίνης έχει την καλύτερη θεραπευτική επίδραση, ακολουθούμενη από αρτηριακό διακαθετηριακό εμβολισμό με το ιωδιούχο έλαιο που αναμιγνύεται με τα αντικαρκινικά φάρμακα. Το ιωδιούχο έλαιο μόνο του δεν έχει σχεδόν καμία

θεραπευτική επίδραση. Οι Choi και συν [Choi et al. *Radiology*, 1992; 182:709-713] χρησιμοποίησαν το ιωδιούχο έλαιο που αναμίχθηκε με υδροχλωρική δοξορουβικίνη ως εμβολικό υλικό. Εντούτοις, το μέσο νεκρωτικό ποσοστό όγκων ήταν 72% στη σειρά τους.

29.3 Μαγνητική Τομογραφία

Στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόζεται διακαθετηριακός χημειοεμβολισμός, η αναγνώριση βιώσιμου τμήματος του όγκου μπορεί να γίνει με τη Μαγνητική τομογραφία. Η ένταση του σήματος στη Μαγνητική τομογραφία δεν επηρεάζεται από την παραμονή του ιωδιούχου ελαίου στον όγκο και όλες οι νεκρωτικές περιοχές έχουν χαμηλότερο σήμα από το ηπατικό παρέγχυμα στις ακολουθίες με εικόνα προσανατολισμού T2 [Kamel και συν]. Μερικοί συγγραφείς δίνουν έμφαση στο ρόλο της δυναμικής Μαγνητικής τομογραφίας με gadopentetate dimeglumine ότι έχει μεγαλύτερη ακρίβεια από τη δυναμική Αξονική τομογραφία στην εκτίμηση του ελαιώδους χημειοεμβολισμού. Η δυναμική Μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικά μέσα, στηρίζεται στη χρήση εξωκυττάρων παραγόντων ενίσχυσης για να καθορίσει τις περιοχές ενίσχυσης ενός όγκου, ο οποίος είναι δείκτης της βιωσιμότητας κυττάρων [Kamel et al. *JVIR* 2006]. Οι ενισχυμένες περιοχές του όγκου θεωρούνται βιώσιμες, ενώ οι μη ενισχυμένες περιοχές θεωρούνται νεκρωτικές.

Εντούτοις, η δυναμική Μαγνητική τομογραφία δεν μπορεί να διακρίνει τα βιώσιμα κύτταρα από τον αντιδραστικό κοκκιώδη ιστό που δημιουργείται μετά το χημειοεμβολισμό και ο οποίος επίσης ενισχύεται.

Αυτή η διάκριση είναι ιδιαίτερα σημαντική και πιθανό όφελος προσφέρεται από τη Μαγνητική τομογραφία με διάχυση η οποία είναι βασισμένη στη δυνατότητα να παρακολουθεί την κίνηση των μορίων νερού. Η χρήση της απεικόνισης με διάχυση για να εξετάσει την απάντηση όγκων είναι πειστική, επειδή η διάχυση νερού μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να χαρακτηρίσει τις περιοχές του όγκου που έχουν κύτταρα έναντι αυτών που δεν έχουν. Οι βιώσιμοι όγκοι είναι ιδιαίτερα κυτταροβριθείς, με κύτταρα που έχουν άθικτη μεμβράνη, η οποία περιορίζει την κίνηση των μόρια νερού. Αντιθέτως, η κυτταρική νέκρωση αυξάνει τη μεμβρανώδη διαπερατότητα και επιτρέπει την ελεύθερη διάχυση των μορίων νερού. Έτσι μπορεί να μετρηθεί η νέκρωση του όγκου ανάλογα με την ποσότητα των μορίων νερού που διαχέονται μέσα στον όγκο.

30. Ποιότητα ζωής και περιοχικές θεραπείες ΗΚΚ

Την τελευταία δεκαετία έχει δοθεί έμφαση στην ποιότητα ζωής (Quality Of Life QOL) ασθενών με καρκίνο έχει, ιδίως στον Δυτικό Κόσμο. Έχει γίνει γενικά αποδεκτό ότι παράλληλα με την επιβίωση και την επιβίωση ελεύθερης νόσου, η ολική ποιότητα ζωής των ασθενών είναι ουσιώδης. Συνεπώς το QOL προτάθηκε σαν καταληκτικό σημείο των μελετών αξιολόγησης των διαφόρων θεραπευτικών πρωτοκόλλων του καρκίνου μαζί με τα λοιπά κλασικά καταληκτικά σημεία. Το QOL περιλαμβάνει μετρήσεις ποιότητας διαφόρων όψεων της ζωής των ασθενών και κυρίως της φυσικής, ψυχολογικής και κοινωνικής τους δραστηριότητας. Στη μελέτη των Wang και συνεργατών αξιολογήθηκε η ποιότητα ζωής ασθενών μετά αντιμετώπιση ΗΚΚ μόνο με TACE και μετά εφαρμογή συνδυαστικής θεραπείας με TACE και RFA. Βρέθηκε ότι η συνδυαστική θεραπεία είχε καλύτερα αποτελέσματα ως προς την επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Επίσης, βρέθηκε ότι η υποτροπή του όγκου που αντιμετωπίστηκε και η κατάταξη κατά Child-Pugh ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες των αποτελεσμάτων QOL [Wang YB, 2006]. Αυτό το αποτέλεσμα οφείλεται πιθανώς στο ότι πρόκειται για ένα συνδυασμό με μικρό ποσοστό επιπλοκών, μικρότερη επιβαρυντική επίδραση στην ηπατική λειτουργία και μειωμένα ποσοστά υποτροπών.

Κατά μια διαφορετική άποψη σε κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ είναι δύσκολο να μετρηθεί η ποιότητα ζωής, αφού δεν μπορεί να διαχωριστεί αν τα συμπτώματα οφείλονται στην εξέλιξη της νόσου ή στην κίρρωση. Συγκεκριμένα δεν υπάρχει συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο για την καταγραφή ποιότητας ζωής στον ΗΚΚ. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα είναι το Functional Assessment of Cancer Therapy Hep-30 [Hefferman N, 2002], που αναπτύχθηκε για ασθενείς με καρκίνο ήπατος – χοληφόρων και το European Organization for Research and Treatment of Cancer QCL-C30 [Blazeby JM, 2004]. Υπάρχει όμως έλλειψη αποδεικτικών στοιχείων ότι αυτά τα ερωτηματολόγια αρκούν στην καταγραφή της ποιότητας ζωής σαν πρωτογενούς καταληκτικού σημείου στη μελέτη του ΗΚΚ και γενικά δεν συστήνεται η χρήση τους σε ερευνητικά πρωτόκολλα παρά μόνο σαν δευτερογενή ή τριτογενή τελικά σημεία [Llovet JM, 2008].

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΥ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΥ (BLAND) ΜΕ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟ ΜΕ
ΣΩΜΑΤΙΔΙΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΔΟΞΟΡΟΥΒΙΚΙΝΗ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η μελέτη αυτή αποσκοπεί να συγκρίνει τα αποτελέσματα του ισχαιμικού εμβολισμού και αυτά του χημειοεμβολισμού με σφαιρίδια που περιέχουν χημειοθεραπευτικά.

Ο εμβολισμός για όγκους ήπατος αποσκοπεί α) στην απόφραξη των τροφοφόρων αγγείων και ενδοοσγικικών αγγείων και δημιουργία ισχαιμίας (ιδανικά πλήρους ανοξίας), και β) στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων με τη χορήγηση στην/στις τροφοφόρους αρτηρίες του όγκου κυτταροτοξικών φαρμάκων ή ακτινοβολίας (στη περίπτωση του ραδιοεμβολισμού) Η δράση των μηχανισμών αυτών είναι μόνο τοπική (αφού καθετηριάζονται υπερεκλεκτικά τα τροφοφόρα αγγεία του όγκου) με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επιπτώσεις στην ηπατική λειτουργία (δεν εμβολίζεται το γειτονικό μη νεοπλασματικό ήπαρ). Για το λόγο αυτό ο εμβολισμός εντάσσεται στις στοχευμένες (targeted) και περιοχικές (locoregional) θεραπείες του καρκίνου.

Ακρογωνιαίοι παράγοντες στους οποίους βασίζεται η εφαρμογή των εμβολισμών στους όγκους του ήπατος είναι ότι: 1) πάνω από 90% της αρτηριακής αιμάτωσης των κακοηθειών του ήπατος προέρχεται από κλάδους της ηπατικής αρτηρίας (ενώ το φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα κατά 75-80% από πυλαία και ~20% από ηπατική αρτηρία), και 2) ότι το ήπαρ έχει διπλή αιμάτωση (από πυλαία και ηπατική αρτηρία) οπότε αν ιατρογενώς διακοπεί η αρτηριακή ηπατική παροχή στη περιοχή του όγκου δεν αναπτύσσεται νεκρωτικό ισχαιμικό έμφρακτο.

Οι ενδείξεις περιλαμβάνουν το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και από τους μεταστατικούς όγκους τις μεταστάσεις από παχύ έντερο, νευροενδοκρινείς όγκους και μελάνωμα και με μικρότερα αποτελέσματα σε όλες τις σχετικά αγγειοβριθείς μεταστάσεις.

Αντενδείξεις περιλαμβάνουν τη χαμηλή συνθετική ικανότητα του ήπατος, αύξηση ηπατικών ενζύμων ($> \times 5$), και χολερυθρίνη $> 3 \text{mg/Dl}$.

Υπάρχουν διάφορες τεχνικές εμβολισμού για όγκους ήπατος αναλόγως αν αποσκοπούν κατά κύριο λόγο στη δημιουργία ανοξίας στον όγκο, ή στην κυτταρική

καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων, ή σε συνδυασμό και των δύο. Όλα τα ήδη εμβολισμού που περιγράφονται πιο κάτω γίνονται με εκλεκτικό καθετηριασμό της ηπατικής αρτηρίας, επιλογή των τροφοφόρων αγγείων του όγκου εκλεκτικά ή υπερεκλεκτικά - συχνά με χρήση μικροκαθετήρων - και έγχυση διαφόρων υλικών. Έτσι οι τεχνικές του εμβολισμού σήμερα είναι:

ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (BLAND EMBOLIZATION):

Ο στόχος είναι η πλήρης ανοξία του όγκου με απόφραξη των νεοπλασματικών αγγείων που γίνεται με έγχυση από τον καθετήρα μικρών σωματιδίων. Σε αντίθεση με την πλήρη ανοξία η ισχαιμία τα τελευταία χρόνια έχει αποδειχθεί ότι ασκεί εξαιρετικά ισχυρή διέγερση της αγγειογένεσης και των μεταλλάξεων του p53 καθώς επίσης προωθεί ισχυρά την κατανάλωση γλυκόζης στα καρκινικά κύτταρα και προάγει τη δημιουργία νεοαγγείωσης-αγγειογένεσης στον όγκο που οδηγεί σε ταχύτερη ανάπτυξη. Για το λόγο αυτό αναπτύχθηκαν **εξαιρετικά μικρά σωματίδια που προκαλούν απόφραξη πολύ μικρών κλάδων του όγκου (σχεδόν τελικών αγγείων) που δεν επαναιματώνονται από παράπλευρη κυκλοφορία. Ο ισχαιμικός εμβολισμός δηλαδή πρέπει να αποσκοπεί σε πολύ περιφερικό εμβολισμό μικρών αγγείων (distal embolization). Όσο πιο μικρά σωματίδια τόσο πιο κοντά στην επιθυμητή ανοξία οδηγείται ο όγκος.**

Ο ισχαιμικός εμβολισμός είναι καλή μέθοδος για μικρούς σχετικά όγκους, κυρίως πρωτοπαθείς.

ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (CHEMOEMBOLIZATION):

Επιτρέπει ανάπτυξη πολύ υψηλών συγκεντρώσεων χημειοθεραπευτικών τοπικά που προκαλούν κυτταρικό θάνατο στον όγκο με μικρότερη συγκέντρωση στο περιφερικό αίμα και κατά συνέπεια μικρή συστηματική τοξικότητα. Διακρίνεται στον 1) συμβατικό χημειοεμβολισμό και στον 2) χημειοεμβολισμό με σωματίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά. Ο όρος συμβατικός χημειοεμβολισμός αντικαθιστά με τη πάροδο του χρόνου τον «χημειοεμβολισμό» για να αντιδιαστείλει από τον χημειοεμβολισμό με σωματίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά που έχει εισαχθεί στη κλινική πράξη από το 2004.

Ο χημειοεμβολισμός (και τα δύο είδη) ενδείκνυται για θεραπεία πρωτοπαθούς και μεταστατικού καρκίνου του ήπατος (αγγειοβριθείς όγκοι από παχύ έντερο, μελάνωμα, νευροενδοκρινείς όγκους).

Ο **συμβατικός χημειοεμβολισμός (conventional chemoembolization)** γίνεται με έγχυση από τον μικροκαθετήρα στους τροφοφόρους κλάδους του όγκου μείγματος που περιέχει ποσότητα λιπιδόλης, χημειοθεραπευτικό ή συνδυασμό χημειοθεραπευτικών, που ακολουθείται από έγχυση έγχυση σωματιδίων που σταματούν τη ροή στα τροφοφόρα αγγεία του όγκου. Η τεχνική αυτή συνδυάζει την ισχαιμία και την κυτταροτοξικότητα. Το αρχικό μείγμα που εγχύεται είναι καλώς αναμειγμένο γαλάκτωμα λιπιδόλης, ιωδιούχου σκιαγραφικού και χημειοθεραπευτικού μείγματος. Τα ελαιοσφαιρίδια της λιπιδόλης αποφράσσουν παροδικά τα περικολλοειδικά και περιχολαγγειακά αρτηρίδια προκαλώντας παροδική καθυστέρηση της ροής – γεγονός που προάγει την ισχαιμία και τη σε μεγαλύτερο χρόνο τοπική δράση των χημειοθεραπευτικών. Στη τελική φάση η έγχυση των σωματιδίων προάγει σε μεγαλύτερο βαθμό όλους αυτούς τους μηχανισμούς (ισχαιμία και κυτταροτοξικότητα). Οι συγκεντρώσεις χημειοθεραπευτικών που επιτυγχάνονται με τη τεχνική αυτή είναι υψηλές αλλά τελικά σημαντική ποσότητα διαφεύγει στο περιφερικό αίμα με αποτέλεσμα διάφορης βαρύτητας συστηματική τοξικότητα. Η καθυστέρηση ροής που επιτυγχάνουν τα σωματίδια προκαλεί παρατεταμένη επαφή του χημειοθεραπευτικού με τα καρκινικά κύτταρα και προάγει τον κυτταρικό θάνατο. Ο συμβατικός χημειοεμβολισμός έχει μεγάλες διακυμάνσεις ως προς την ακριβή τεχνική (διάφορες ποσότητες και είδη χημειοθεραπευτικών και σωματιδίων) χωρίς να έχει βρεθεί η ιδανική τεχνική. Το γεγονός αυτό επηρεάζει τη συγκρισιμότητα και αναπαραγωγιμότητα αποτελεσμάτων κλινικών σειρών και αποτελεί ακόμα ένα μειονέκτημα της τεχνικής.

Ο **χημειοεμβολισμός με σωματίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά (chemoembolization with drug eluting beads)** γίνεται με έγχυση εκλεκτικά στα τροφοφόρα αγγεία του όγκου σωματιδίων τα οποία προηγουμένως έχουν φορτισθεί με χημειοθεραπευτικές ουσίες. Η φόρτιση γίνεται εύκολα in vitro στην αγγειογραφική αίθουσα, λίγο πριν τον εμβολισμό με ιοντοανταλλακτικό μηχανισμό και απαιτεί 20-120 λεπτά αναλόγως της διαμέτρου του σφαιριδίου. Οι μεμβράνες των σφαιριδίων επιτρέπουν την αποφόρτισή τους και έκλυση του χημειοθεραπευτικού μέσα στον όγκο, μετά την έγχυσή τους από τον καθετήρα με ένα προβλεπόμενο και ακριβή

ρυθμό που περιγράφεται από την εξίσωση Hignuschi και διατηρείται για μερικές ημέρες. Με τη τεχνική αυτή του χημειοεμβολισμού η συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικού μέσα στον όγκο είναι πολλαπλάσια της επιτυγχανόμενης με τον συμβατικό χημειοεμβολισμό, διατηρείται σε υψηλά επίπεδα για μεγαλύτερο διάστημα ενώ η διαφυγή στο περιφερικό αίμα είναι αμελητέα. Η παρατεταμένη έκθεση των καρκινικών κυττάρων σε υψηλές συγκεντρώσεις χημειοθεραπευτικού προκαλεί βλάβη στις διαμεμβρανικές αντλίες των καρκινικών κυττάρων που προάγουν την απορρόφηση των χημειοθεραπευτικών από τα καρκινικά κύτταρα και τελικά τη νέκρωση. Αυτές οι φαρμακοκινητικές δυνατότητες των σφαιριδίων αυτών επιτρέπουν πλήρη αποφυγή της συστηματικής τοξικότητας χημειοθεραπευτικών που είναι πολύ σημαντική όταν ο ασθενής απαιτεί πολλαπλές συνεδρίες (τις περισσότερες φορές), ιδίως σε τοξικότητα με αθροιστική δράση πχ καρδιοτοξικότητα από ανθρακυκλίνες. Η τεχνική αυτή είναι εύκολο να τυποποιηθεί και να αναπαραχθεί. Τα σωματίδια που εκλύουν χημειοθεραπευτικά είναι είτε σφαιρικά, υδρόφιλα και μετρίως συμπίεσιμα και γλιστρούν μέσα στα μικρά αγγεία ανάλογα με τη διάμετρό τους είτε σφαιρικά αρχικά σε εναιώρημα αλλά απολύτως συμπίεσιμα και υδρόφιλα όταν πιέζονται οπότε αλλάζουν σχήμα, παρεισφρύνουν σε μικρά αγγεία και έχουν μεγάλη επιφάνεια επαφής με το τοίχωμα των αγγείων. Οι διάμετροί τους κυμαίνονται από 60-900μ.

ΡΑΔΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ. Γίνεται με μικροσφαιρίδια $^{90}\text{Yttrium}$ (^{90}Y) που αποτελούνται από μη συμπίεσιμα μικροσφαιρίδια γυαλιού ή ρητίνης με διάμετρο 20 - 40μm στα οποία περιέχεται το ραδιοϊσότοπο ^{90}Y και εκπέμπουν β-ακτινοβολία. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι 64.1 ώρες. Η μέση ενέργεια των βήτα εκπομπών από τα μικροσφαιρίδια ^{90}Y είναι 0.9367 MeV. Το μέσο εύρος της διείσδυσης στον ιστό είναι 2.5 mm., με μέγιστο εύρος λιγότερο από 1 cm. Μια δόση 1GBq (27mCi) ^{90}Y ανά χιλιόγραμμο ιστού δίνει μια δόση ακτινοβολίας 50 Gy (5.000 rad). Τα μικροσφαιρίδια ^{90}Y είναι διαθέσιμα σε έξι μεγέθη δόσεων: 3 GBq (mCi 81), 5 GBq (mCi 135), 7 GBq (mCi 189), 10 GBq (mCi 270), 15 GBq (mCi 405), και 20 GBq (mCi 540). Τα μικροσφαιρίδια ^{90}Y χορηγούνται όπως και στον χημειοεμβολισμό εκλεκτικά μέσα στα τροφοφόρα αγγεία του όγκου ή σε ένα λοβό όταν πρόκειται για μεγάλους όγκους. Η τεχνική αυτή απαιτεί προηγούμενο εμβολισμό όλων των αγγείων του ήπατος που αγγειώνουν και άλλα όργανα (για να αποφευχθεί η παλινδρόμηση σε άλλα όργανα, λόγω της πολύ μικρής διαμέτρου των σφαιριδίων) και προηγούμενη

ραδιοισοτοπική μέτρηση αρτηριοφλεβικών επικοινωνιών με τον πνεύμονα για την αποφυγή ακτινικής πνευμονίτιδας. Η χορηγούμενη δόση καθορίζεται με βάση τη μέτρηση του όγκου της μάζας και του κάθε ηπατικού λοβού. Ο ραδιοεμβολισμός είναι καλή μέθοδος για αντιμετώπιση ηπατικών μεταστάσεων, μεγάλων ηπατοκυτταρικών καρινωμάτων και όγκων με θρόμβωση πυλαίας (νεοπλασματικής ή μή).

Τα αποτελέσματα του **εμβολισμού** για όγκους ήπατος εκτιμώνται με μέτρηση καρκινικών δεικτών, και απεικονιστικές εξετάσεις του ήπατος όπου εκτιμάται α) η νέκρωση (δηλαδή ιστός που δεν παρουσιάζει αιμάτωση - πρόσληψη σκιαγραφικού) και β) η διάμετρος. Μόνη η διάμετρος δεν αρκεί γιατί οι περιοχικές αυτές θεραπείες έχουν πολύ καθυστερημένη μείωση διαμέτρου ενώ η νέκρωση μπορεί να είναι 100%. Το σύστημα που συνεκτιμά νέκρωση και διάμετρο είναι το τροποποιημένο RECIST modified RECIST).

Οι σημαντικότερες επιπλοκές του χημειοεμβολισμού ή του ραδιοεμβολισμού περιλαμβάνουν αναλόγως : ηπατική ανεπάρκεια (επί μή εκλεκτικού εμβολισμού), μη επιθυμητό εμβολισμό άλλου οργάνου (έλκος δωδεκαδακτύλου ή στομάχου, χολοκυστίτιδα, παγκρεατίτιδα), απόστημα, έμφρακτο.

Υπάρχει μακρά συζήτηση για το εάν η αντικαρκινική επίδραση του διαρτηριακού χημειοεμβολισμού (εμβολισμός με χημειοθεραπευτικό, λιπιδόλη και εμβολικά σωματίδια – εφεξής “συμβατικός”, c-TACE) είναι αποτέλεσμα του αποκλεισμού της τροφοφόρου αρτηρίας και της επακόλουθης ισχαιμίας ή της τοπικής δράσης του χημειοθεραπευτικού. Παρόλο που η αξία της προσθήκης σωματιδίων στη θεραπεία με c-TACE έχει στοιχειοθετηθεί, η αξία του χημειοθεραπευτικού τίθεται υπό αμφισβήτηση. Η τυχαίοποιημένη μελέτη των (Llovet *et al Gastroenterology* 2005;40:225-235) έδειξε ότι ο c-TACE υπερέχει στατιστικά του ισχαιμικού εμβολισμού από πλευράς επιβίωσης. Πρόσφατα αναδειχθηκε ότι η χρήση φορτισμένων με χημειοθεραπευτικό σφαιριδίων στο χημειοεμβολισμό -DEB TACE (DC Bead, Biocompatibles) προσφέρει συνδυασμένη ισχαιμική και τοπική κυτταροτοξική επίδραση, διατηρώντας παράλληλα χαμηλά τα επίπεδα δοξορουβικίνης στο σύστημα. Σε μια πρόσφατη, τυχαίοποιημένη μελέτη, που συνέκρινε το c-TACE και το DEB-TACE με χρήση DC Beads δείχτηκε ότι οι σχετικές με τη δοξορουβικίνη επιπλοκές ήταν λιγότερες με το DEB-TACE για την

ίδια δόση δοξορουβικίνης. Επιπλέον, ο DEB-TACE είναι εύκολο να προτυποποιηθεί και η τοπική απελευθέρωση του χημειοθεραπευτικού γίνεται με προβλέψιμο τρόπο. Πιστεύουμε ότι ο DEB-TACE είναι ένας καλός τρόπος για να εκτιμηθεί αν η νέκρωση του όγκου προκαλείται από το χημειοθεραπευτικό ή από την ισχαιμία και μόνο και **σχεδιάσαμε μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη για να συγκρίνουμε τα φορτισμένα με δοξορουβικίνη DC-Bead με τον ισχαιμικό εμβολισμό με μη φορτισμένα σωματίδια ίδιων χαρακτηριστικών (Bead Block, Biocompatibles, Terumo).**

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στη μελέτη εισήχθησαν 87 ασθενείς με επιβεβαιωμένο μη χειρουργήσιμο ΗΚΚ που τυχαιοποιήθηκαν ως προς το μέγεθος του/των όγκου/όγκων τους σε δύο ομάδες και υποβλήθηκαν σε δύο τύπους εμβολισμού. Η ομάδα Α (41 ασθενείς) υποβλήθηκε σε DEB-TACE με DC Beads με δοξορουβικίνη (35,5mg/ml εναιωρήματος), ενώ η ομάδα Β (43 ασθενείς) υποβλήθηκε σε ισχαιμικό εμβολισμό με Bead Block.

Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε: είτε μετά βιοψία ή από ένα συνδυασμό υψηλής α-εμβρυακής πρωτεΐνης (AFP) – επάνω από 400 ng/ml – και μιας νέας αλλοίωσης (>2 εκ.) στην τομογραφία (Malagari et al CVIR2007). Οι ασθενείς με δυνατότητα εκτομής των βλαβών αλλά υψηλού κινδύνου για χειρουργική επέμβαση περιλήφθηκαν επίσης. Επίσης περιλήφθηκαν ασθενείς με HCC κατάλληλο για εξαίρεση με ραδιοσυχνότητα (RFA), αναφορικά με μέγεθος όγκου, αλλά θεωρούνταν υψηλού κινδύνου λόγω της εστίασης (πλησίον χοληδόχου κύστης, πύλης ήπατος, κάψας ήπατος, διαφράγματος ή περικαρδίου). Κριτήρια λειτουργίας ήπατος για την περίληψη περιλάμβαναν χολερυθρίνη <3 mg/dl και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) και αλανινοαμινοτρανσφεράση (ALT) <270 IU/L. Κανένας από τους ασθενείς δεν ήταν υποψήφιος μεταμόσχευσης ήπατος. **Πενήντα οκτώ ασθενείς έπασχαν από την ασθένεια Child-Pugh A ή B, και μόνο τέσσερις ασθενείς Child-Pugh C** των οποίων ένας τμηματικός τροφοδότης ήταν απομονωμένος περιλήφθηκαν επίσης. Ασθενείς με κρεατινίνη >2 mg/dl, φτωχή ηπατική ροή αίματος, θρόμβο εντός της κυρίας πυλαίας φλέβας, με έξω-ηπατικές μεταστάσεις και φορτίο όγκου >50% του μεγέθους του ήπατος εξαιρέθηκαν.

Τεχνική

Πραγματοποιήθηκαν έως 3 συνεδρίες ανά ασθενή με 2 μήνες μεσοδιάστημα. Επανάληψη του εμβολισμού δεν εκτελέστηκε στις περιπτώσεις εκείνες που το μέγεθος του όγκου μειώθηκε επαρκώς για εκτομή ή στην περίπτωση που η βλάβη παρουσίαζε πλήρη ανταπόκριση στη θεραπεία. Ο εμβολισμός έγινε σε τμηματικούς ή υποτμηματικούς κλάδους, κατά περίπτωση, πάντα με χρήση μικροκαθετήρα 2,7Fr. Το μέγεθος των σφαιριδίων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν 100-300 και 300-500μm. Όλοι οι ασθενείς τέθηκαν σε προφυλακτική αντιβιοτική αγωγή, γαστροπροστασία και αντιεμετική αγωγή. Πόνος και πυρετός στα πλαίσια μετεμβολικού συνδρόμου αντιμετώπιστηκε με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη ή οπιοειδή.

Αναλυτικότερα, η διαδικασία εκτελέστηκε με τοπική αναισθησία, αντιβιοτική προφύλαξη (κεφαλοσπορίνη και μετρονιδαζόλη) και αντιεμετικά φάρμακα. Πριν από κάθε εμβολισμό, χρησιμοποιήθηκε η αγγειογραφία της ηπατικής και μεσεντερίου αρτηρίας για την παρουσίαση της αρτηριακής ανατομίας του ήπατος και των αγγείων τροφοδοσίας του όγκου και του ελέγχου για εμφανείς φλεβικές παρακάμψεις.

Η έγχυση των φορτισμένων σφαιριδίων εκτελέστηκε υπέρ-επιλεκτικά στα αγγεία τροφοδοσίας με τη χρήση μικροκαθετήρα 2.7-Fr (Progreat; Terumo). Έγινε προσεκτική έρευνα για πολλαπλούς τροφοδότες. Αξονική αρτηριογραφία εκτελέστηκε σε πέντε ασθενείς όταν η επιλεκτική και η υπέρ-επιλεκτική αγγειογραφία δεν ήταν ενδεικνύομενη για την καλύτερη απεικόνιση του εμβολικού υλικού [16]. Στις περιπτώσεις αυτές η έγχυση εκτελέστηκε διαμέσου του μικροκαθετήρα στο αγγείο που θεωρήθηκε ως το πλέον κατάλληλο για την παροχή των φορτισμένων σφαιριδίων. Για κάθε ασθενή η πρόθεση ήταν η χορήγηση δυο φιαλιδίων (4-ml σύνολο) Σφαιριδίων DC φορτισμένων με 150 mg (συγκέντρωση doxorubicin των 37,5mg/ml σε κάθε εναιώρημα σφαιριδίου, μέγιστη δόση ανά ασθενή 150 mg). Κάθε φορτισμένο Σφαιρίδιο DC αναμίχθηκε με ίσου όγκου μη-ιοντικού σκιαγραφικού μέσου πριν από την χορήγηση. Χρησιμοποιήθηκαν δυο διαφορετικά μεγέθη Σφαιριδίων DC 100-300 και 300-500 μm , με αυτή τη σειρά. Ο στόχος του εμβολισμού ήταν η επίτευξη της πλήρους απόφραξης της νέας αγγειοβρίθειας, ωστόσο, με την αποφυγή της πλήρους στάσης στην κεντρομόλο αρτηρία, κάτι που θα οδηγούσε σε ενδοθηλιακή βλάβη και θρόμβωση σε συνέχεια και θα απέκλειε περαιτέρω θεραπείες. Τα αγγεία που εμβολίστηκαν ήταν γενικά τμηματικοί και υπό-τμηματικοί κλάδοι.

Απεικόνιση

Στην παρούσα μελέτη η απεικόνιση έγινε με υπολογιστική τομογραφία (CT) με ελικοειδή ή πολυτομική τεχνική ή με μαγνητική τομογραφία (MRI) - για την έρευνα των βλαβών δορυφόρων ή νέων όγκων που θα τροποποιούσαν τις κλινικές αποφάσεις.

Οι τομογραφικές σαρώσεις ήταν τριών φάσεων εκτελεσμένες σε ελικοειδή τομογράφο (σαρωτής πλεονεκτήματος υψηλής ταχύτητας, General Electric Medical Systems, Milwaukee, WI, USA). Πραγματοποιήθηκαν σαρώσεις του ήπατος σε κεφαλοουραία κατεύθυνση με τομές 5-mm, με ταχύτητα τράπεζας 5-

mm/δευτερόλεπτο (διαβάθμιση 1.0) ελικοειδούς λήψης κατά τη διάρκεια κρατήματος μιας αναπνοής 25-30 δευτερολέπτων, σε εξάρτηση από το μέγεθος του ήπατος, και διαστήματος ανασυγκρότησης 5-mm. Για την τομογραφία τριών φάσεων, οι φάσεις ηπατικής αρτηριακής, της πυλαίας φλέβας και οι φάσεις καθυστέρησης σαρώθηκαν σε 30, 60 και 180 δευτερόλεπτα αντίστοιχα, μετά την έναρξη της έγχυσης του 120 ml μη-ιοντικού, ιωδιωμένου σκιαγραφικού υλικού iopamidol (Iopamiro 300; Bracco, Milano, Italy), διαμέσου της οπισθό-ωλενιαίας φλέβας σε ποσοστό 3 ml/δευτερόλεπτο με σύριγγα ισχύος. Τέσσερις εικόνες τομογραφικής αρτηριογραφίας λήφθηκαν κατά τη διάρκεια της έγχυσης του σκιαγραφικού παράγοντα διαμέσου του μικροκαθετήρα σε επιλεγμένο κλάδο και οι παράμετροι λήψης ήταν ρύθμιση 5-mm και ταχύτητα τραπέζης 10-mm/δευτερόλεπτο. Τα δεδομένα λήφθηκαν πάντοτε κατά τη διάρκεια της κράτησης της αναπνοής.

Η μαγνητική τομογραφία περιλάμβανε τη λήψη εικόνων T1, διαδοχές T2, και δυναμικές διαδοχές T1 με ενίσχυση gadolinium. Οι υπέρηχοι CEUS εκτελέστηκαν με τη συσκευή Siemens Acuson Sequoia 512 με τη χρήση του Sonovue (Bracco) ως ενισχυτικού παράγοντα με συμβατό λογισμικό πρόγραμμα και καταγραφή των δεδομένων.

Παρακολούθηση

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε έλεγχο με CT ή MRI στον 1^ο, 3^ο, 6^ο, 9^ο και 12^ο μήνα και μέτρηση επιπέδων AFP όπως ακριβώς περιγράφεται στο πιο πάνω διάγραμμα. Η ακτινολογική ανταπόκριση και η πρόοδος της νόσου εκτιμήθηκε βάση των τριών κριτηρίων δηλαδή RECIST, EASL και WHO.

Καταγράφηκαν τα ποσοστά επιβίωσης στους 6, 9 και 12 μήνες. Η ασφάλεια της θεραπείας παρακολουθήθηκε με μέτρηση επιπέδων χολερυθρίνης, τρανσαμινασών, γ-GT, αλκαλικής φωσφατάσης και λευκωματίνης μια βδομάδα μετά από κάθε συνεδρία και στις επισκέψεις παρακολούθησης. Σε κάθε εκτίμηση απεικόνισης η μακρύτερη διάμετρος του όγκου, η μακρύτερη διάμετρος ενισχυτικού/βιώσιμου όγκου και το ποσοστό της νέκρωσης μετά τη θεραπεία καταγράφονταν. Η νέκρωση ορίστηκε ως η μη-ενισχυμένη, χαμηλής πυκνότητας υγρού ένδο-ογκωτική περιοχή. Όλες οι μετρήσεις απεικόνισης έγιναν με τη συμφωνία των δυο ακτινολόγων. Από τις τιμές αυτές έγινε ταξινόμηση των αποτελεσμάτων

σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST, EASL, WHO σύμφωνα με τα στοιχεία των παρακάτω πινάκων.

Αξιολόγηση της τοπικής ανταπόκρισης

Κατά τα παραπάνω χρονικά διαστήματα που έγινε η παρακολούθηση των ασθενών με απεικονιστικές μεθόδους όλοι οι ασθενείς αξιολογήθηκαν και με τα τρία παρακάτω κριτήρια:

Ποσοστά υποτροπών και χρόνος μέχρι την υποτροπή (Time to Progression – TTP). Μετρήθηκαν από το χρόνο του πρώτου εμβολισμού μέχρι την απεικονιστική υποτροπή ή επιδείνωση της νόσου.

Επιβίωση. Καταγράφηκαν σε 6, 9 και 12 μήνες. Η αξία της επιβίωσης μετά από τους πρώτους 6 μήνες σε αυτή τη μελέτη επηρεάστηκε από την εισαγωγή περαιτέρω θεραπειών (μετά από τις 3 προγραμματισμένες διαδικασίες και αν παρατηρήθηκε επανάληψη ή η επιδείνωση) και όχι απαραίτητα από τη θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε αρχικά.

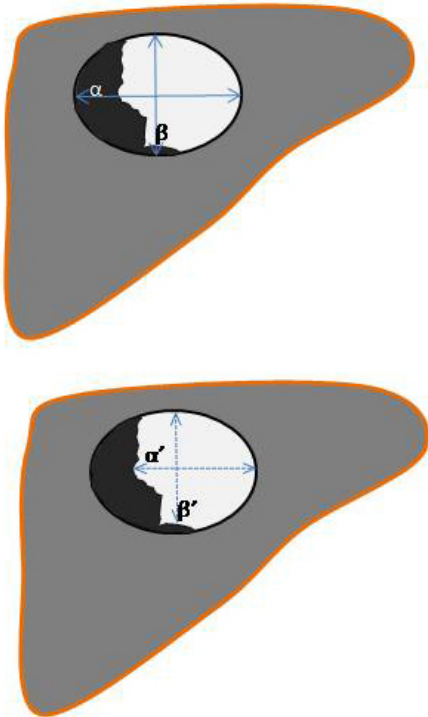
Τοπική ανταπόκριση. Έγινε η εκτίμηση με τα κριτήρια m-RECIST δηλαδή αναλυτικά όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των κυριότερων κριτηρίων απεικονιστικής ανταπόκρισης

Κριτήριο	WHO	RECIST	EASL	mRECIST
Παράμετρος	Συνολικό μέγεθος όγκου	Συνολικό μέγεθος όγκου	Ενισχυόμενο τμήμα όγκου	Ενισχυόμενο τμήμα όγκου
Μεθοδολογία μέτρησης	Δύο διαστάσεις (α Χ β)	Μία διάσταση (α)	Δύο διαστάσεις (α' Χ β')	Μία διάσταση (α')
CR (complete response) Πλήρης ανταπόκριση	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και μη εμφάνιση νέων βλαβών.	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και επάνοδος των δεικτών σε φυσιολογικά επίπεδα	Πλήρης εξάλειψη της ενίσχυσης όλων των γνωστών βλαβών και μη εμφάνιση νέων βλαβών.	Εξαφάνιση όλων των βλαβών και των παθολογικών λεμφαδένων

PR (partial response) Μερική ανταπόκριση	Μείωση $\geq 50\%$ του συνολικού φορτίου	Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαμέτρων	Μείωση $\geq 50\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε όλες τις μετρήσιμες βλάβες	Μείωση $\geq 30\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών
SD (stable disease) Σταθερή νόσος	Μείωση $< 50\%$ ή αύξηση $< 25\%$ του συνολικού φορτίου	Ούτε ανταπόκριση ούτε προϊούσα νόσος	Όλες οι περιπτώσεις που δεν ανήκουν στις υπόλοιπες κατηγορίες	Ούτε ανταπόκριση ,ούτε προϊούσα νόσος
PD (progressive disease) Πρόοδος νόσου (Προϊούσα νόσος)	Αύξηση $\geq 25\%$ του συνολικού φορτίου ή εμφάνιση νέας βλάβης	Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος των μεγαλύτερων διαμέτρων ή εμφάνιση νέας βλάβης	Αύξηση $\geq 25\%$ του βιώσιμου νεοπλασματικού ιστού σε μία ή περισσότερες από τις μετρήσιμες βλάβες, ή εμφάνιση νέων βλαβών	Αύξηση $\geq 20\%$ του αθροίσματος της μέγιστης διαμέτρου* των ενισχυόμενων τμημάτων των βλαβών ή εμφάνιση μιας ή περισσότερων νέων βλαβών

*σε σύγκριση με το καλύτερο αποτέλεσμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση των μετρήσεων στις οποίες βασίζονται τα κυριότερα κριτήρια ανταπόκρισης. Τα κριτήρια WHO βασίζονται στο γινόμενο $\alpha \times \beta$, δηλαδή στο γινόμενο της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του όγκου (α) επί την μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο (β). Τα κριτήρια RECIST βασίζονται μόνο στην μέγιστη εγκάρσια διάμετρο του όγκου (α). Στα κριτήρια EASL και mRECIST λαμβάνεται υπόψη μόνο το ενισχυόμενο τμήμα του όγκου. Ειδικότερα, για τα κριτήρια EASL λαμβάνεται υπόψη το γινόμενο $\alpha' \times \beta'$, δηλαδή το γινόμενο της μέγιστης εγκάρσιας διαμέτρου του ενισχυόμενου τμήματος (α') επί την μέγιστη κάθετη σε αυτή διάμετρο (β') και για τα mRECIST μόνο η μέγιστη εγκάρσια διαμετρος του ενισχυόμενου τμήματος (α'). Το ενισχυόμενο τμήμα του όγκου απεικονίζεται με λευκό χρώμα.

Ασφάλεια μεθόδου – ανεπιθύμητες ενέργειες – επιπλοκές. Έγινε παρακολούθηση των ηπατικών ενζύμων μέσα σε διάστημα μιας βδομάδας μετά από κάθε διαδικασία και συγχρόνως με απεικονιστική παρακολούθηση. Οι εργαστηριακές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας περιλαμβάνουν τη χολερυθρίνης, της ασπαρτάμης, της αλανίνης αμινοτρανσφεράσης, της γάμμα γλουταμικής τρανσφεράσης, αλκαλικής φωσφατάσης και τα επίπεδα αλβουμίνης.

Στατιστική ανάλυση. Συγκρίθηκε η συμφωνία μεταξύ των συστημάτων EASL(μονοδιαμετρικό σύστημα), RECIST (μονοδιαμετρικό σύστημα) και WHO (διδιαμετρικό σύστημα) χρησιμοποιώντας το κ-statistics όπου συντελεστής 0.75 - 0.80 θεωρήθηκε ικανοποιητικός. Επίσης έγινε εντόπιση ομάδος ασθενών που η απόδοση των μονοδιαμετρικών συστημάτων είναι ίδια με του διδιαμετρικό WHO με τυχαιοποίηση υπο-δειγμάτων ασθενών και υπολογισμό του κ.

Ο χρόνος μέχρι την ανταπόκριση μετρήθηκε από τη μέρα του πρώτου χημειοεμβολισμού μέχρι την πρώτη ανταπόκριση του/των όγκων συνολικά και του μεγαλύτερου όγκου κάθε ασθενούς, στα τρία συστήματα αξιολόγησης.

Ο χρόνος μέχρι την εξέλιξη – επιδείνωση της νόσου (Time To Progression- TTP) μετρήθηκε από τον πρώτο χημειοεμβολισμό μέχρι την επιδείνωση με την έννοια της progressive disease (PD) όπως αυτή ορίζεται στα τρία ανωτέρων συστήματα αξιολόγησης. Η σύγκριση μεταξύ των τριών συστημάτων ως προς το TTP μετρήθηκε με το log-rank test. Επίσης υπολογίστηκε ο παράγων κινδύνου (hazard ratio- HR) για τη μείωση του TTP με βάση παραμέτρους όπως ο αριθμός των βλαβών, η διάμετρος των βλαβών, η παρουσία κάψας, το επίπεδο της φετοπρωτεΐνης, το στάδιο κίρρωσης κατά Child Pugh, το στάδιο γενικής κατάστασης και συμπτωματολογίας κατά ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), και η γενική κατάσταση του ασθενούς - performance status (%).

Η μονοπαραγοντική ανάλυση (univariate analysis) έγινε με τη χρήση του Cox proportional hazards model. Μόνο οι παράμετροι που είχαν $P < 0.5$ χρησιμοποιήθηκαν στη πολυπαραγοντική ανάλυση και έγινε περαιτέρω υπολογισμός των παραγόντων κινδύνου.

Χρησιμοποιήθηκε λογισμικό SPSS έκδοση 14.0 για την εκτέλεση των στατιστικών αναλύσεων. Οι τιμές για όλες τις συνεχείς μεταβλητές αναφέρονται ως μέσες τιμές, σταθερότυπη παρέκκλιση, ελάχιστη και μέγιστη καθόλη την έκταση. Η συνδυασμένη δοκιμή t- χρησιμοποιήθηκε για να δείξει τις αλλαγές στη βιοχημεία καθόλο το χρόνο της μελέτης. Εφαρμόστηκε η δοκιμή Kruskal-Wallis για την εκτίμηση της ποσότητας των χορηγούμενων Σφαιριδίων DC και του μεγέθους της βλάβης, και για την ανίχνευση της σχέσης ανάμεσα στην ανταπόκριση του όγκου και του αριθμού των φιαλιδίων που χρησιμοποιήθηκαν, του μεγέθους το όγκου κατά την εκκίνηση, και τα επίπεδα χολερυθρίνης κατά την εκκίνηση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών και των δύο ομάδων περιγράφονται στον πίνακα 1. Η μέση τιμή της διαμέτρου των όγκων ήταν 8.35 ± 2.75 cm και 8.1 ± 2.8 cm αντίστοιχα για τις ομάδες A και B, ενώ δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις 2 ομάδες όσο αφορά το στάδιο της υποκείμενης κίρρωσης και τα χαρακτηριστικά των όγκων.

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά μεγέθη ασθενών της ομάδας που υποβλήθηκε σε DEB- TACE και αυτών που υποβλήθηκαν σε ισχαιμικό εμβολισμό (Bland embolization).

		DEB- TACE	ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ BLAND- embo	P value
		(n= 41)	(n= 43)	
Ηλικία		70.7 (6.9)	70 (7.9)	0.8
φύλλο	άνδρες	31	34	0.8
	γυναίκες	10	9	
Στάδιο Child	A	23	26	0.4
	B	18	17	
Χολερυθρίνη		1.26 (0.44)	1.46 (0.59)	0.09
ECOG	0	26	28	0.5
	1	15	15	
Αθροισμα διαμέτρων		8.35 (2.75)	8.1 (2.8)	0.69
Αριθμός βλαβών	1	12	15	0.9
	>1	11	14	
	πολλαπλές	18	14	

Τα αποτελέσματα της ανταπόκρισης φαίνονται στον Πίνακα 2.

Η τοπική ανταπόκριση ήταν καλύτερη για την ομάδα A, παρουσιάζοντας πλήρη ανταπόκριση και σταθερή νόσο στο 26,8% και 14,6% αντίστοιχα για 6 μήνες και 20% και 25,7% για 12 μήνες. Για την ομάδα A η συνολική αντικειμενική ανταπόκριση ήταν καλύτερη σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο ($p < 0.001$). Το ποσοστό της επιδεινούμενης νόσου ήταν 48.6% στους 12 μήνες αλλά στην ομάδα του ισχαιμικού τα ποσοστά επιδείνωσης ήταν σχεδόν διπλάσια ($p: 0.014$). Για την ομάδα B τα ποσοστά ήταν αντίστοιχα 14% και 23,3% στο εξάμηνο και 16,2% και 2,7% στο δωδεκάμηνο. Στατιστικά σημαντική θεωρήθηκε η διαφορά στα ποσοστά σταθερής νόσου στο δωδεκάμηνο καθώς η ομάδα B παρουσίασε ποσοστό σταθερής νόσου 2.7% έναντι 25,7% της ομάδας A.

Συνολικά, τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν υψηλότερα στην ομάδα A, με στατιστικά σημαντική διαφορά να εμφανίζεται μόνο στους 9 μήνες (55% έναντι 31,7%) ($p: 0,04$). Πρόοδος της νόσου στους 12 μήνες παρατηρήθηκε στο 48,6% της ομάδας A και 78,6% της ομάδας B. ($p: 0.014$).

Πίνακας 3. Αποτελέσματα τοπικά σύμφωνα με το σύστημα EASL για τις δύο ομάδες που συμμετέχουν στη μελέτη

Αγωγή		6 μήνες n (%)	9 μήνες n (%)	12 μήνες n (%)
DEB- TACE	CR	11 (26.8)	9 (22.5)	7 (20)
	PR	19 (46.3)	13 (32.5)	2 (5.7)
	SD	6 (14.6)	6 (15)	9 (25.7)
	PD	5 (12.2)	12 (30)	17 (48.6)
	OR	30 (73.2)	22 (55)	9 (25.7)
	Total pts	41	40 ⁽¹⁾	35 ⁽²⁾
Ισχαιμικός εμβολισμός	CR	6 (14)	6 (14.6)	6 (16.2)
	PR	18 (41.9)	7 (17.1)	1 (2.7)
	SD	10 (23.3)	9 (22)	1 (2.7)

	PD	9 (20.9)	19 (46.3)	29 (78.4)
	OR	24 (55.8)	13 (31.7)	7 (18.9)
	Total pts	43	41 ⁽³⁾	37 ⁽⁴⁾
P values	CR	0.18	0.4	0.76
	PR	0.8	0.13	0.6
	SD	0.41	0.56	0.006
	PD	0.38	0.17	0.014
	OR	0.11	0.04	0.58

⁽¹⁾ Ένας ασθενής απεβίωσε πριν τους 9 μήνες fu (41-1)

⁽²⁾ Σαράντα ασθενείς μείον 2 θανάτους από ηπατική ανεπάρκεια και 3 ασθενείς που χάθηκαν στη παρακολούθηση μετά τους 12 μήνες

⁽³⁾ Σαράντα τρεις ασθενείς μείον 2 θανάτους από ηπατική ανεπάρκεια (disease specific deaths)

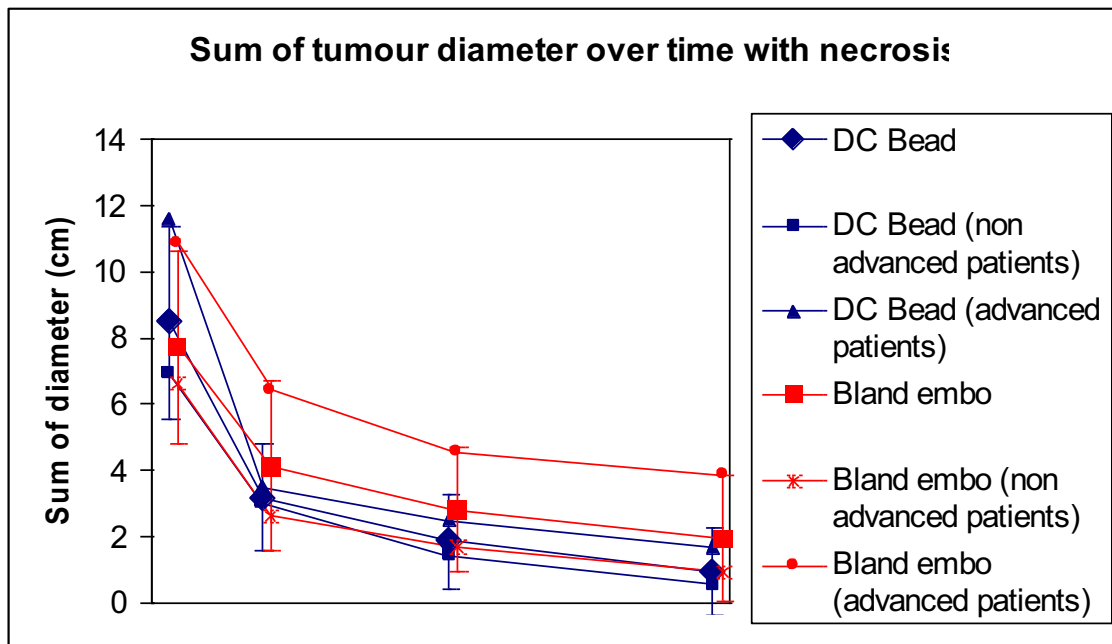
⁽⁴⁾ Σαράντα ένας ασθενής μείον 4 επιπλέον με θάνατο από ηπατική ανεπάρκεια

EASL ταξινόμηση

Αύξηση κατά $\geq 25\%$ ή εμφάνιση νέων βλαβών*	επιδείνωση νόσου /Progressive disease	: PD
Μείωση =100%	Πλήρης νέκρωση /Complete response	: CR
Μείωση $\geq 50\%$	Μερική ανταπόκριση / Partial response	:PR
Μείωση $< 50\%$ η αύξηση $< 25\%$	Σταθερή νόσος Stable disease	:SD
CR+PR=	Αντικειμενική ανταπόκριση /Objective Response	:OB
CR+PR+SD=	Ελεγχόμενη νόσος Disease Control	:DC

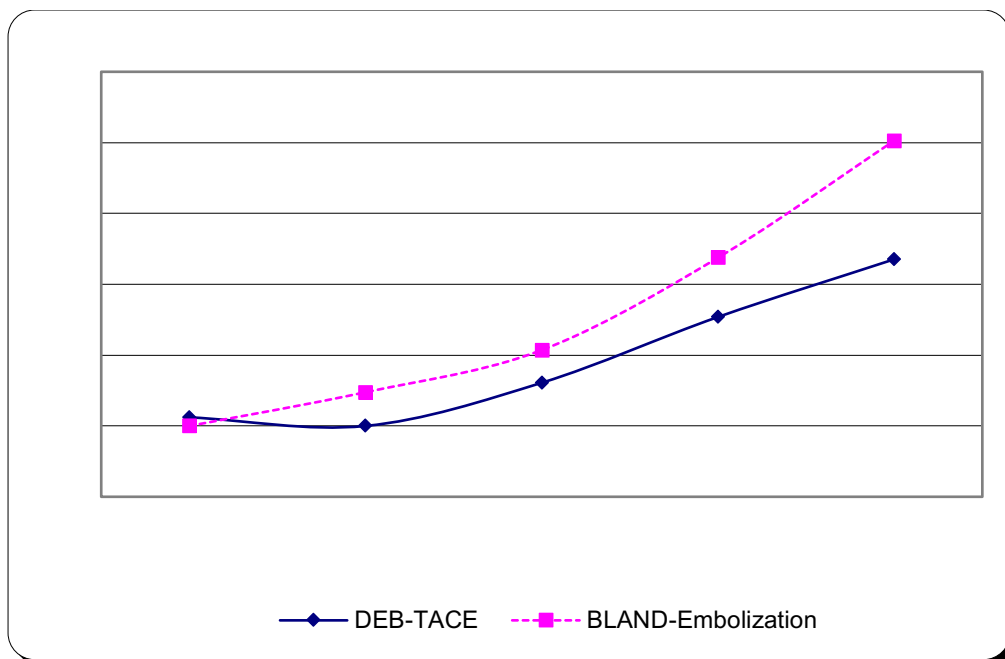
Οι μεταβολές του μεγέθους των όγκων πριν και μετά τη θεραπεία φαίνονται στο γράφημα 1. υπάρχει διαβάθμιση σε βαρύτερη νόσο όταν υπάρχει αγγειακή διήθηση και ελαφρότερη μορφή όταν δεν υπάρχει αγγειακή διήθηση

Γράφημα 1. Παριστά τις μεταβολές στο άθροισμα διαμέτρου με τις διάφορες θεραπείες



Τα ποσοστά της υποτροπής φαίνονται στον πίνακα 3 και στο γράφημα 2. Τα ποσοστά συνολικής υποτροπής στους 6 και 12 μήνες αντίστοιχα ήταν 7,3% και 45,7% για την ομάδα A και 20,9% και 78,3% για την ομάδα B. ($p:0,38$ για τους 6 μήνες) και ($p:0,014$ για τους 12 μήνες).

Γράφημα 2. Υποτροπές κατά τη διάρκεια παρακολούθησης



Πίνακας 4. Ποσοστά υποτροπής * κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών (P<0.001)

		6 μήνες Αριθμός ασθενών %	9 μήνες Αριθμός ασθενών %	12 μήνες Αριθμός ασθενών %
ΟΜΑΔΑ 1 (n=41)	Τοπική υποτροπή	1	6	11
	Νέες βλάβες	2	6	6
	Συνολική υποτροπή (**)	3 7.3%	12 30%	16 45.7%
Αριθμός ασθενών		41	40	35
	Τοπική υποτροπή	4	19	21

Group 2	Νέες βλάβες	7	9	9
(n=43)	Συνολική υποτροπή (**)	9 20.9%	19 46.3%	29 78.3%
Αριθμός ασθενών		43	41	37

* Σύνολο υποτροπών για κάθε χρονική στιγμή

** αριθμός ασθενών και όχι άθροισμα υποτροπών καθώς τοπική υποτροπή και νέες βλάβες μπορεί να συνυπάρχουν.

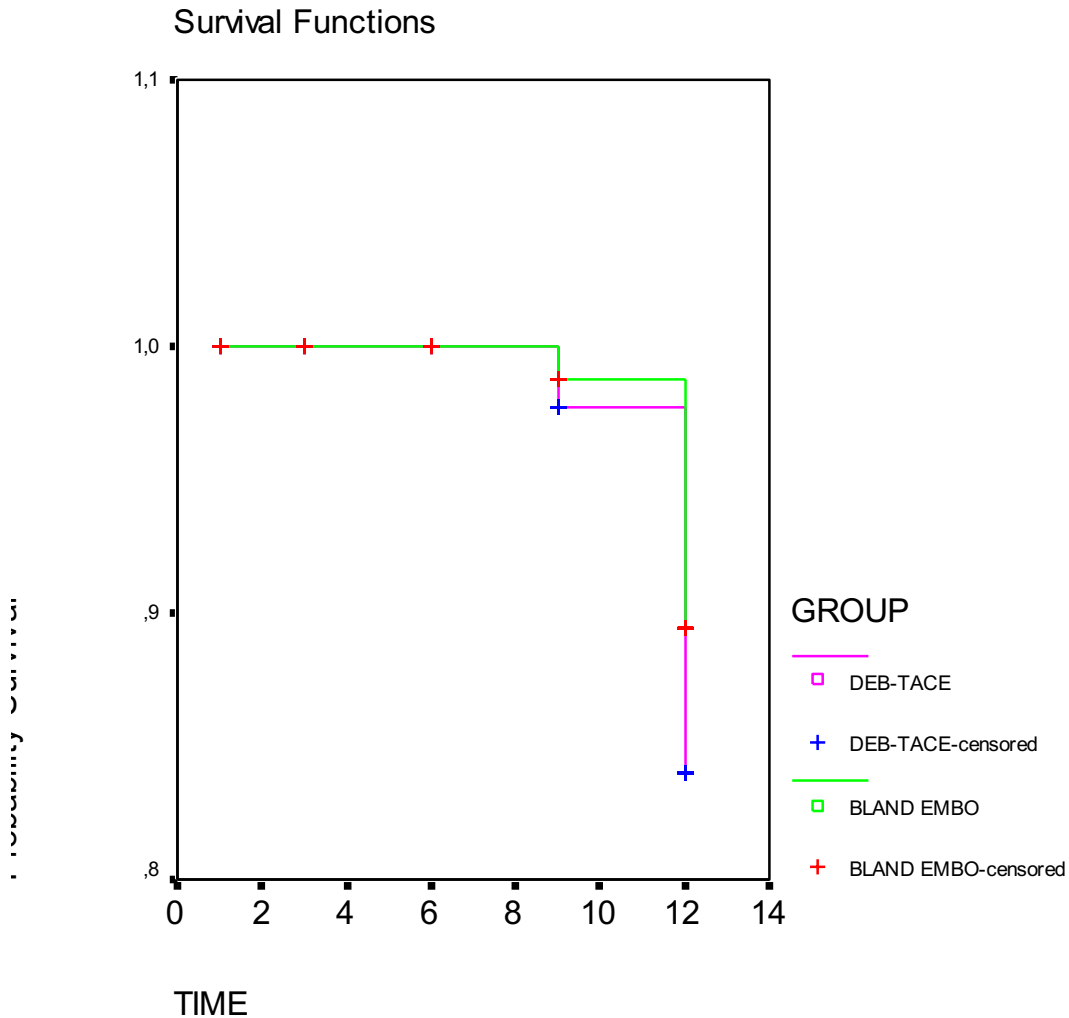
Ο χρόνος TTP (time to progression) ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα A (42.4 ± 9.5 εβδομάδες έναντι 36.2 ± 9.0 εβδομάδες στην ομάδα B. Η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική ($P=0.008$) (πίνακας 5). Η διαφορά του TTP αναδεικνύεται και στο γράφημα 1.

Πίνακας 5. Χρόνος μέχρι την υποτροπή Time to Progression (TTP) για τις 2 ομάδες ασθενών

	TTP (εβδομάδες/μήνες)	SD	p-value
DEB- TACE	42.4/ 10.6	9.5/ 2.7	0.008
ΙΣΧΑΙΜΙΚΟΣ ΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ/ BLAND- TACE	36.2/ 9.05	9.0/ 2.3	

Τα ποσοστά επιβίωσης στους 6, 9 και 12 μήνες ήταν αντίστοιχα 100%, 97,5% και 85,3% για την ομάδα A και 100%, 95,3% και 86 για την ομάδα B, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες. Αιτία θανάτου ήταν η ηπατική ανεπάρκεια. Αυτά τα στοιχεία αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας τη Kaplan Meyer τεχνική επιβίωσης, ωστόσο η ανάλυση είναι αυστηρά περιορισμένη όπως όλα τα χρονικά σημεία που χρησιμοποιούνται είναι εκτιμήσεις βασισμένες στην επίσκεψη παρακολούθησης (1 μήνας, 3 μήνες ή 5 μήνες) και όχι ακριβείς μετρήσεις του χρόνου για κάθε ασθενή. Τα γραφήματα που προέκυψαν δίνουν χρήσιμες πληροφορίες για τη σχετική πιθανότητα ανταπόκρισης μεταξύ των ομάδων στα χρονικά διαστήματα που ορίζονται από τις επισκέψεις παρακολούθησης, ωστόσο δεν δίνουν τον πραγματικό χρόνο εκδήλωσης λόγω των περιορισμών των δεδομένων.

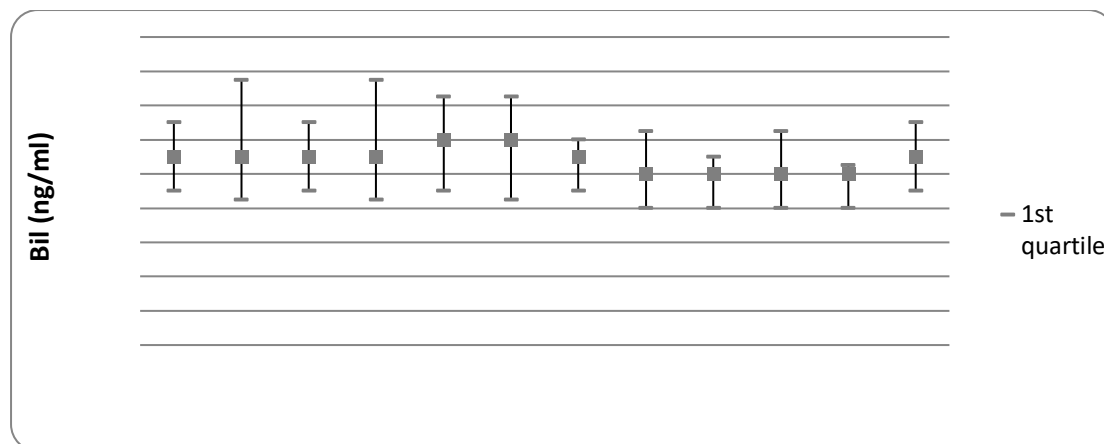
Γράφημα 3. Το διάγραμμα δίνει την αναμενόμενη επιβίωση ανάλογα με τη θεραπεία στην οποία υποβλήθηκε ο κάθε ασθενής. Δεν υπήρχαν διαφορές μεταξύ των ομάδων.



Από όλες τις επιπλοκές μας η πιο συχνή στον πρώτο χημειοεμβολισμό είναι το μετεμβολικό σύνδρομο και ακολουθούν ο πόνος και ο πυρετός, ενώ καθώς ο ασθενής συνεχίζει σε δεύτερο και τρίτο χημειοεμβολισμό ο πόνος παρατηρείται πιο συχνά και μετέπειτα το μετεμβολικό σύνδρομο.

Μικρές διακυμάνσεις παρατηρήθηκαν στο επίπεδο της χολερυθρίνης σε μη αξιολογήσιμο κλινικό επίπεδο και σε μη στατιστικά σημαντικές διαφορές από τις τιμές πριν τον πρώτο εμβολισμό.

Γράφημα 4. Μικρές διακυμάνσεις ολικής χολερυθρίνης σε μη στατιστικά σημαντικό επίπεδο.



Συνοπτικά, μετεμβολικό σύνδρομο παρατηρήθηκε στο 80,4% της ομάδας A και 81,4% της ομάδας B. Συνολικά παρατηρήθηκαν 11 επιπλοκές σε 8 ασθενείς της ομάδας A και 7 επιπλοκές σε 7 ασθενείς της ομάδας B. Μεταξύ αυτών, ηπατική ανεπάρκεια (4,8% έναντι 4,6%), ηπατικά αποστήματα (4,8% έναντι 2,3%), χολοκυστίτιδα (4,8% έναντι 0%), πλευριτική συλλογή (4% έναντι 4%) και ερυθρότητα του δέρματος (2,4% έναντι 0%). Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν παρατηρήθηκαν θάνατοι σχετικοί με τον εμβολισμό. Αναλυτικά τα συνολικά ποσοστά επιπλοκών και η συχνότητα εμφάνισέως τους στους τρεις διαδοχικούς εμβολισμούς που υπεβλήθησαν οι ασθενείς παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα.

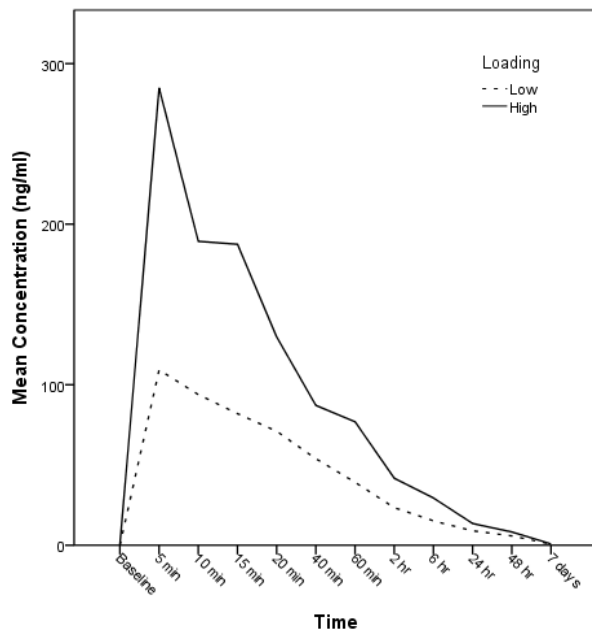
Πίνακας 6. Αριθμός ασθενών που παρουσίασαν επιπλοκές κατά τη διάρκεια της μελέτης.

	DEB TACE n=41	Ισχαιμικός εμβολισμός/Bland embolization n=43
Επιπλοκή	Σύνολο ασθενών (%)	Σύνολο ασθενών (%)

Ηπατική ανεπάρκεια	2 (4.8)	2 (4.6)
Ηπατικό απόστημα	2 (4.8)	1 (2.3)
Χολοκυστίτιδα	2 (4.8)	0
Πλευριτική συλλογή	4 (9.7)	4 (9.3)
Μετεμφραγματικό σύνδρομο	33 (80.4)	35 (81.4)
Ερύθημα δέρματος	1 (2.4)	0

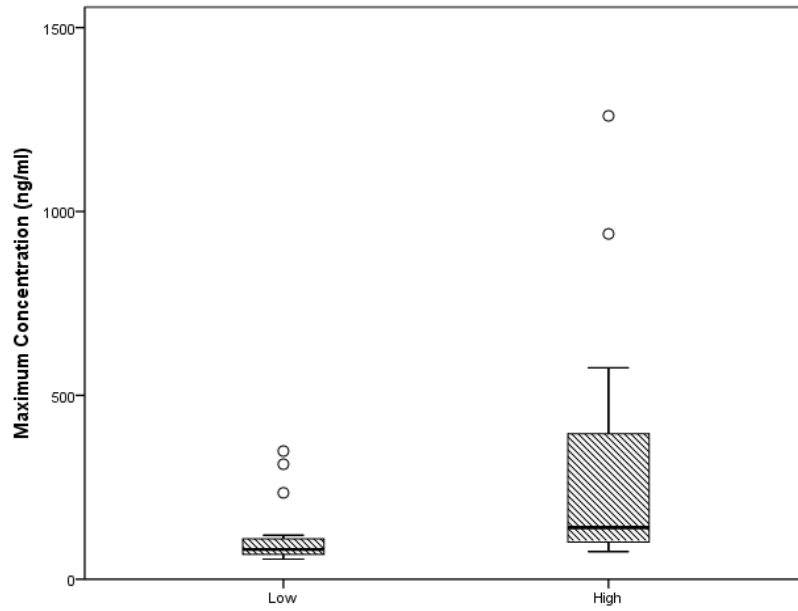
Το γράφημα που ακολουθεί αναδεικνύει τη φαρμακοκινητική ανάλογα με την ποσότητα χημειοθεραπευτικού που ήταν εφικτό να εγχυθεί μέχρι τη δημιουργία πλήρους στάσης ροής στα προσαγωγά του όγκου αγγεία.

Γράφημα 5. Όσο περισσότερο εναιώρημα είναι δυνατόν να χορηγηθεί μέχρι την ανάπτυξη στάσης ροής, τόσο μεγαλύτερες οι πυκνότητες στο πλάσμα.



Το γράφημα αυτό αναδεικνύει ότι όταν χορηγείται μεγάλη ποσότητα γίνεται μεγαλύτερη διαφυγή χημειοθεραπευτικού στο πλάσμα. Το ίδιο φαίνεται και στο τελευταίο γράφημα (γράφημα 5) όπου υπολογίζεται το εύρος τιμών χημειοθεραπευτικού στο αίμα.

Γράφημα 6. Όσο περισσότερο εναιώρημα είναι δυνατόν να χορηγηθεί μέχρι την ανάπτυξη στάσης ροής, τόσο μεγαλύτερες οι πυκνότητες στο πλάσμα.



ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ανωτέρω μελέτη δείχνει ότι η ισχαιμία έχει αδιαμφισβήτητο ρόλο στη νέκρωση του όγκου και σε αυτό συντελεί επιπρόσθετα και η τοπική δράση του χημειοθεραπευτικού. Επίσης φαίνεται ότι το χημειοθεραπευτικό έχει ξεκάθαρο ρόλο όταν ο εμβολισμός γίνεται με σφαιρίδια μεγαλύτερα από 100μm, και επομένως σφαιρίδια φορτισμένα με δοξορουβικίνη είναι προτιμότερα όταν υπάρχουν επιφυλάξεις για διαμέτρους μικρότερες από 100μm.

Είναι απαραίτητο να μελετηθούν εκτενέστερα τα αποτελέσματα του χημειοεμβολισμού, τόσο από πλευράς πρόκλησης ισχαιμίας, όσο και από πλευράς χημειοθεραπευτικού, όσον αφορά την ανάπτυξη νεοαγγείων, με μελέτες που θα χρησιμοποιούν προτυποποιημένες και επαναλήψιμες τεχνικές TACE, όπως ο DEB-TACE.

Η αιτιολόγηση του χημειοεμβολισμού (TACE) στη θεραπεία του HCC έχει ενισχυθεί από πρόσφατες τυχαίες δοκιμές ή μετά-αναλύσεις προηγούμενων μικρότερων τυχαίων δοκιμών. Σε αυτές, ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης αποδείχθηκε σε σύγκριση με την απουσία θεραπείας ή συστημικής χημειοθεραπείας [2-5]. Παρά τις διαφορές μεταξύ των διαφόρων υφισταμένων αγωγών χημειοεμβολισμού, ο κοινός παρανομαστής της διαδικασίας αυτής είναι η διαρτηριακή έγχυση ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα σε εναιώρημα με ιωδιωμένο έλαιο και σωματίδια εμβολισμού [1].

Το Σφαιρίδιο DC είναι ένα σφαιρίδιο ικανό να εκλύει φάρμακο όταν φορτίζεται εργαστηριακά με ανθρακυκλίνες και ειδικότερα με δοξορουβικίνη και όταν η έγχυση του γίνεται στις τροφοφόρες αρτηρίες του HCC, η νεοαγγειογένεση εμποδίζεται ενώ υπάρχει μια συνεχής απελευθέρωση της δοξορουβικίνης εντός του όγκου. Στην παρούσα μελέτη το αντί-ογκωτικό αποτέλεσμα και η ασφάλεια υπήρξαν οι πρωτεύοντες στόχοι.

Στην παρούσα μελέτη το σφαιρίδιο DC υπήρξε αποτελεσματικό όπως μετρήθηκε από την ανταπόκριση όγκου και τη νέκρωση και της στατιστικά σημαντικής μείωσης του μεγέθους όγκου, ποσοστιαία νέκρωση και μείωση των επιπέδων AFP κατόπιν των διαδοχικών εμβολισμών. Το ποσοστό της αντικειμενικής απόκρισης σύμφωνα με τα κριτήρια EASL ήταν 59,6% μετά την πρώτη διαδικασία

και 81,8% και 70,8% μετά τη δεύτερη και την τρίτη διαδικασία αντίστοιχα. Σε 9 μήνες το ποσοστό της διατηρημένης αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 80,7%. Αθροιστικά, η πλήρης ανταπόκριση παρατηρήθηκε ως 12,2% σε 9 μήνες. Παρομοίως, υψηλά ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης παρατηρήθηκαν στη μελέτη από τους Varela et al (*Varela et al J Hepatology 2007;46(3):474-481*), που ανέφεραν ένα ποσοστό ανταπόκρισης που φθάνει το 75% στις σειρές τους των 27 ασθενών με σχετικό με κίρρωση HCC. Μια έγκυρη σύγκριση με δεδομένα που αναφέρθηκαν προηγουμένως είναι δύσκολη λόγω της ανομοιογένειας στην επιλογή ασθενών, των χημειοθεραπευτικών παραγόντων και των κριτηρίων αναφοράς. Ωστόσο, είναι σαφές ότι τα μέχρι τώρα δημοσιευμένα αποτελέσματα σχετικά με το συμβατικό TACE (δίχως τη χρήση του σφαιριδίου DC) τεκμηριώνουν χαμηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης, με ένα μέσο ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 6% και με ένα ποσοστό μερικής ανταπόκρισης 26,9% (που ποικίλει μεταξύ 15% έως 55%). Ο Pelletier (*Pelletier et al J Hepat 1990;11:181-184*) ανέφεραν μια πλήρη ανταπόκριση σε 4 από τους 42 (9,52%) και μια μερική ανταπόκριση σε 3 (7,14%) ασθενείς με HCC που αντιμετωπίστηκαν με TACE. Επιπλέον, παρατήρησαν ότι TACE με tamoxiphene και cisplatin προκαλούσε ένα ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης του 24%, έναντι του 5,5% που παρατηρήθηκε στην ομάδα συστηματικής χημειοθεραπείας. Ο Llovet και λοιποί παρατήρησαν μια αντικειμενική ανταπόκριση που διατηρήθηκε για τουλάχιστον 6 μήνες στο 35% της ομάδας TACE. Μετά-αναλύσεις τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών υπολόγισαν μια μέση αντικειμενική ανταπόκριση του 35% (που ποίκιλε μεταξύ 16% - 61%). Ο Lin και λοιποί (*Lin et al Gastroenterology 1988;94:453-456*) ανέφεραν μια πλήρη ανταπόκριση σε 1 από τους 63 του ασθενείς (1,58%) και μια μερική ανταπόκριση στο 61,9% μετά από πολλαπλές συνεδρίες TACE και 47,6% μετά από μια μόνο συνεδρία TACE ακολουθούμενη από συστηματική χημειοθεραπεία [19]. Ο Kasugai και λοιποί, που περιέλαβαν στις σειρές τους χειρουργήσιμους και μη-χειρουργήσιμους ασθενείς HCC και ιστολογική εκτίμηση των σειρών, ανέφεραν 11% και 38% μερική ανταπόκριση με διαφορετικά χημειοθεραπευτικά στο εναιώρημα. Τέλος, στη μελέτη τους για υπό-τμηματικό TACE μικρότερων HCC (<4 εκ.) σε σύγκριση με το δική μας ομάδα μελέτης, ο Masui και λοιποί αναφέρουν ένα ποσοστό πλήρους ανταπόκρισης 5,64% με συμβατικό TACE.

Η αντί-ογκωτική επίδραση των σφαιριδίων DC έχει επίσης αποδειχθεί σε παθολογικούς συσχετισμούς σε έρευνες σε ζώα. Ο Lewis και λοιποί (*Lewis et al J Vasc. Interv. Radiol 2006;17(8):1335-1343*) στη μελέτη τους με χοίρους Yucatan που υποβλήθηκαν σε εμβολισμό με Σφαιρίδιο DC, έδειξαν ότι ο νεκρωτικός ιστός που προκλήθηκε από τα σφαιρίδια DC ακτινοβολούσε προς τα έξω, επικεντρωμένος σε συστάδα σφαιριδίων. Στη μελέτη ένα μέσο ποσοστό νέκρωσης όγκου του 77,4% επιτεύχθηκε μετά από την πρώτη διαδικασία εμβολισμού, που ακολουθήθηκε από 83,6% και 83,9% μετά το δεύτερο και τον τρίτο εμβολισμό αντίστοιχα. Επιπλέον, υπήρξε μια στατιστικά σημαντική μείωση σε μέγεθος των εμβολισμένων όγκων. Κλινικά, για το συμβατικό TACE δεν είναι ακόμα σαφές αν το τοπικό αποτέλεσμα αποδίδεται στην ισχαιμία ή την τοπική κύτταρο-τοξική δράση της δοξορουβικίνης. Προηγούμενες μελέτες που συνέκριναν ήπιο εμβολισμό με συμβατικό TACE ήταν αμφιλεγόμενες αλλά η σημασία της προκαλούμενης ισχαιμίας έχει γενικά αναγνωριστεί. Ωστόσο, τα δεδομένα από ιστοπαθολογική εκτίμηση του σφαιριδίου DC έναντι του ισχαιμικού εμβολισμού σε χοίρειο μοντέλο έδειξε διάφορους βαθμούς νέκρωσης με τα φορτισμένα σφαιρίδια ενώ αντίθετα παρατηρήθηκαν κυρίως μη-νεκρωτικές αλλαγές με σφαιρίδια που δεν ήταν φορτισμένα με δοξορουβικίνη, κάτι που δείχνει την προστιθέμενη αξία του χημειοθεραπευτικού.

Από φαρμακοκινητική σκοπιά η αυξημένη ενδο-ογκωτική συγκέντρωση της δοξορουβικίνης στο χημειοεμβολισμό που γίνεται με φορτισμένα σφαιρίδια DC επιτυγχάνεται με την παγίδευση των φορτισμένων σφαιριδίων στο νεοπλασματικό αγγειακό στρώμα και την διατηρούμενη ελεγχόμενη ροή τοπικά. Για την επίτευξη αυτού, δεν απαιτείται πρόσθετος σωματιδιακός παράγοντας και σε αντίθεση με το συμβατικό TACE δεν προστίθεται λιπιδόλη στο εναιώρημα. Η επίδραση της λιπιδόλης που οδήγησε στην αυξημένη συγκέντρωση του χημειοθεραπευτικού τοπικά σε συνδυασμό με χαμηλές περιφερικές συγκεντρώσεις αίματος, όπως αποδείχθηκε στις μελέτες των Kanematsu και Raoul (*Raoul et al Cancer 1992;70:585-590*), υποκαθίσταται από τις εγγενείς ιδιότητες των σφαιριδίων. Στην πραγματικότητα εργαστηριακές μετρήσεις έδειξαν ότι η προσθήκη της λιπιδόλης στο φορτισμένο εναιώρημα του σφαιριδίου οδηγεί σε ταχεία απελευθέρωση της δοξορουβικίνης. Η υψηλή ενδο-ογκωτική κατακράτηση σε TACE με σφαιρίδια DC συνδέεται με χαμηλές περιφερικές συγκεντρώσεις – ένα γεγονός που ελαχιστοποιεί την τοξικότητα. Φαρμακοκινητικές μελέτες σε ζωικό μοντέλο Vx-2 έδειξαν ότι το

επίπεδο στο πλάσμα της δοξορουβικίνης ήταν ελάχιστο μετά τον εμβολισμό, κάτι που υποδηλώνει κατακράτηση του από τον όγκο, σε σύγκριση με τα ζώα ελέγχου στα οποία χορηγήθηκε δοξορουβικίνη ενδαρτηριακά. Στην πλέον πρόσφατη τους μελέτη η Varela et al έδειξαν ότι η δοξορουβικίνη στο περιφερικού αίμα ήταν σημαντικά χαμηλότερη στα φορτισμένα σφαιρίδια DC σε σύγκριση με το συμβατικό TACE ($p = 0.00002$) [14]. Στην εργαστηριακή τους μελέτη, οι Lewis και λοιποί απέδειξαν ότι άλλο εμβολικό υλικό, συμπεριλαμβανομένων των contour SE (*Boston Scientific, Natick, MA, USA*), embospheres (*Biosphere Medical, Rockland, MA, USA*) και Beadblock (*Biocompatibles, UK*) δεν είχε την ικανότητα πρόσληψης και απελευθέρωσης δοξορουβικίνης στον ίδιο βαθμό με τα σφαιρίδια DC κάτω από συνθήκες που προσομοίαζαν ενδαρτηριακή παροχή. Η απουσία της λιπιδόλης από το εναιώρημα του εμβολισμού έχει το πρακτικό πλεονέκτημα στο ότι επιτρέπει την εύκολη απεικονιστική τεκμηρίωση του υπολειπόμενου όγκου, αλλά το μειονέκτημα είναι στο ότι δεν υπάρχει εύκολος οπτικός δείκτης του βαθμού της κατακράτησης του φαρμάκου εντός του όγκου. Απαιτούνται περισσότερες μελέτες για την έρευνα του αν ο διπλός εμβολισμός της λιπιδόλης (πυλαία φλεβίδια και αρτηριακά τριχοειδή) μπορεί να αντισταθμίσει την τοπική δράση των φορτισμένων σφαιριδίων.

Το διάλυμα δοξορουβικίνης στην παρούσα μελέτη ήταν 37,5 mg/ml εναιώρημα σφαιριδίου DC, με μέγιστη δόση χορήγησης τα 150 mg. Έχει αποδειχθεί ότι η μέγιστη ικανότητα φόρτισης δοξορουβικίνης μπορεί να φτάσει τα 45 mg/ml φορτισμένων σφαιριδίων για τη διατήρηση της ικανότητας της ελεγχόμενης τοπικής απελευθέρωσης και αποφυγής της διάχυσης του στη συστηματική κυκλοφορία. Ωστόσο, η εμβέλεια ασφάλειας και η αποτελεσματικότητα είναι 25 έως 37,5 mg/ml δοξορουβικίνης. Στην παρούσα μελέτη, επιλέχθηκε η ανώτερη συγκέντρωση για μέγιστα αποτελέσματα, λαμβανομένης υπόψη μιας μέγιστης συνιστάμενης διάρκειας ζωής δόσης, των 450 mg/m² της περιοχής επιφάνειας του σώματος για την αποφυγή καρδιακής τοξικότητας.

Στην παρούσα μελέτη 4ml εναιωρήματος των 100 έως 300 και 300 έως 500 μm σφαιριδίων χρησιμοποιήθηκαν και επιτυχώς απαγγείωσαν τους όγκους σε όλες εκτός από 18 περιπτώσεις, στις οποίες ενδο-ογκωτική αργή ροή επιτεύχθηκε με μόνο 3 ml του φορτισμένου εναιωρήματος του σφαιριδίου που αντιστοιχούσε σε 112,5 mg δοξορουβικίνης. Η επιλογή της διαμέτρου των σφαιριδίων στη μελέτη μας αρχικά βασίστηκε στη διάμετρο του όγκου και στη συνέχεια βασίστηκε στην αγγειοβρίθεια

όπως αυτή απεικονίστηκε στον υπέρ-επιλεκτικό καθετηριασμό. Θα μπορούσε να γίνει ο ισχυρισμός για το ότι το υψηλό ποσοστό νέκρωσης που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη θα μπορούσε να αποδοθεί στην υψηλότερη καθήλωση των σφαιριδίων σε συνδυασμό με την τοπική ελεγχόμενη απελευθέρωση υψηλών συγκεντρώσεων δοξορουβικίνης. Πέραν αυτής της υποθέσεως τα αποτελέσματα του Lewis και λοιπών σε νεαρούς ενήλικες χοίρους Yucatan έδειξαν ότι μεγαλύτερες περιοχές παν-νέκρωσης αναπτύσσονται με τη χρήση μικρών σφαιριδίων φορτισμένων με δοξορουβικίνη (100-300μm) σε σύγκριση με τα μεγαλύτερα σφαιρίδια των 700-900 μm. Στην εργασία τους συμπεραίνουν ότι οι μεγαλύτερες περιοχές της νέκρωσης μπορεί να αποδοθούν στην αυξημένη περιοχή επιφανείας των μικρότερων σφαιριδίων, που προκαλεί μια μεγαλύτερη και εντονότερη απελευθέρωση δοξορουβικίνης εντός του όγκου. Ωστόσο χρειάζεται προσοχή στην αποκλειστική χρήση σφαιριδίων μικρής διαμέτρου επειδή όπως αποδείχθηκε σε ζωικές μελέτες μικρότερα σφαιρίδια προκαλούν περισσότερο εκτεταμένη παν-νέκρωση σε σύγκριση με σφαιρίδια μεγαλύτερης διαμέτρου.

Αναφορικά με την επιλογή μας για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία υιοθετήσαμε τα **κριτήρια EASL**, που περιγράφουν καλύτερα την επίδραση της θεραπείας σε σύγκριση με τα Κριτήρια Εκτίμησης Ανταπόκρισης Συμπαγών Όγκων (RECIST). Στα κριτήρια EASL η παράμετρος της νέκρωσης εκτιμάται επίσης – μια παράμετρος που δεν λαμβάνεται υπόψη στα κριτήρια RECIST ή της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (WHO). Στα EASL αναγνωρίζεται ότι η συρρίκνωση του όγκου μπορεί να μην είναι ένας ενδεδειγμένος στόχος στην έρευνα νέων κυτταροστατικών παραγόντων επί του παρόντος σε κλινικές δοκιμές φάσης 1 και 2 και ότι το ποσοστό της νέκρωσης είναι επίσης μια παράμετρος της παρακολούθησης της ανταπόκρισης στη θεραπεία των συμπαγών όγκων. Η ανάγκη της εκτίμησης της νέκρωσης παρουσιάζεται επίσης στη μελέτη μας από τις περιπτώσεις με πλήρη ανταπόκριση στις οποίες πλήρης ρευστοποίηση και η απουσία της ενίσχυσης παρατηρήθηκαν πριν από τη συρρίκνωση των βλαβών (*Πίνακες 2 και 4*).

Παρατηρήθηκαν ισχυροί συσχετισμοί μεταξύ των μετρήσεων της υπολογιστικής τομογραφίας και των υπέρηχων CEUS που ήταν περισσότερο συγκεκριμένοι στην εκτίμηση του υπολειμματικού όγκου και ήταν ένα χρήσιμο εργαλείο πριν από τη διαδικασία όπως ήδη αυτό αναγνωρίζεται από τη βιβλιογραφία. Δεν υπήρχαν περιπτώσεις στις οποίες ο υπολειμματικός όγκος δεν παρουσιαζόταν στην

τομογραφία παρότι η εμπιστοσύνη στην εκτίμηση της εικόνας ήταν χαμηλότερη σε αυτήν. Αναγνωρίζεται ότι χρειάζονται βελτιώσεις στις τεχνικές εκτίμησης ανταπόκρισης όγκου με νέες θεραπείες. Συνεπώς θα πρέπει να συγκεντρωθούν πρόσθετα δεδομένα από μελλοντικές μελέτες για την εκτίμηση των συσχετισμών με αναλύσεις που έχουν γίνει με μαγνητική τομογραφία, δείγματα παθολογίας και τομογραφίας PET.

Η ασφάλεια της θεραπείας αποδείχθηκε από το χαμηλό ποσοστό επιπλοκών σχετικών με τη θεραπεία (γενικές 4,8%, σοβαρές 3,22%) σε συνδυασμό με 0% θνησιμότητα σχετική με τη διαδικασία μέχρι τους 9 μήνες. Επιπλέον, υπήρχε μόνο μια παροδική αύξηση ένζυμων του ήπατος από την ημέρα 2 έως την ημέρα 7 μετά το εμβολισμό και στη συνέχεια μια επιστροφή στα επίπεδα προ του εμβολισμού. Αυτές οι παροδικές αλλαγές παρατηρήθηκαν επίσης στην κλινική μελέτη από Varela et al και σε πειραματικό μοντέλο. Αυτό αποδεικνύει ότι η θεραπεία είναι καλά ανεκτή τουλάχιστον όσο είναι ο TACE, που έχει αναφερθεί πως έχει ένα μέσο σοβαρό δυσμενές ποσοστό της τάξης του 5,6% σε μια μετά-ανάλυση TACE για μη-χειρουργήσιμο HCC. Στις σειρές μας το ποσοστό θανάτου σχετικού με τη θεραπεία (εντός 30 ημερών) ήταν 0%, σε σύγκριση με ένα εύρος από 0% έως 10% που αναφέρεται στη βιβλιογραφία. PES (σύνδρομο μετά εμβολισμό) διαφόρων βαθμών κυριαρχούσε στους ασθενείς μας σε ποσοστό 100%. Ωστόσο, η χρήση μιας κλίμακας ως ένα εργαλείο για την ποσοτική εκτίμηση θα ήταν προτιμητέα για την ακριβή εκτίμηση της κλινικής σημασίας. Το PES δεν ήταν σημαντικό σε άλλες μελέτες: ο Bruix και λοιποί (*Bruix et al J Hepatology 2001;35:421-430*) ανέφεραν ότι το 82% των ασθενών τους που υποβλήθηκαν σε TACE ανέπτυξαν το σύνδρομο. Ο Takayasu και λοιποί (*Takayasu et al Radiology 1987;163:345-351*) ανέφεραν ανάπτυξη υψηλού πυρετού (>38°C) σε 72% και κοιλιακό πόνο με ναυτία και εμετό σε 16,7% που είναι οπωσδήποτε χαμηλότερα ποσοστά από αυτά που παρατηρήσαμε στη μελέτη μας. Σχηματισμός αποστήματος παρατηρήθηκε σε 1 από τους 62 ασθενείς (1,6%) παρά την προφύλαξη με αντιβιοτικά κεφαλοσπορίνη και μετρονιδαζόλη. Ο μέσος όρος συμβάματος αυτής της επιπλοκής στον συμβατικό TACE είναι 0,2%, ενώ στη μελέτη από Varela et al (*J.Hepatology 2007;46(3):474-481*) με σφαιρίδια DC ήταν 7,4%. Στον ασθενή μας δε βρέθηκε η εμφανής αιτία, δεν υπήρχε ιστορικό προηγούμενης χολικό-εντερικής αναστόμωσης – ένας μείζον παράγοντας κινδύνου για την επιπλοκή αυτή όπως αποδείχθηκε από προηγούμενες μελέτες [32, 33] – ενώ η πυλαία φλέβα

ήταν βατή. Ο Geschwind και λοιποί (*Geschwind et al J.Vasc.Interv.Radiol 2000;11:1245-1255*) υποστήριξαν πως μια περισσότερο επιθετική αγωγή προφύλαξης που περιλαμβάνει ενδοφλέβια χορήγηση για 24 – 36 ώρες tazobactam/piperacillin εντός νοσοκομείου συν μια αγωγή προετοιμασίας εντέρου με neomycin, erythromycin και άλας bisacodyl, μπορεί να μειώσει την ανάπτυξη του αποστήματος μετά τον TACE. Ωστόσο, αυτό απαιτεί περαιτέρω επιβεβαίωση. Οι Patel et al και λοιποί έδειξαν ότι ακόμα και κάτω από μια επιθετική προφυλακτική αγωγή δεν παρατηρήθηκε σημαντική μείωση σχηματισμού αποστήματος στους ασθενείς τους.

Δίχως συγκριτική έρευνα έναντι μιας άλλης γνωστής θεραπείας, μια βάσιμη σύγκριση της απόδοσης της θεραπείας είναι δυνατή μόνο διαμέσου της ,ερευνας της σχετικής βιβλιογραφίας. Επιπλέον, ούτε όλοι οι ασθενείς μας έλαβαν τον ίδιο αριθμό θεραπειών ούτε έφτασαν το ίδιο στάδιο παρακολούθησης στο τέλος της περιόδου της μελέτης, θέτοντας ένα όριο στην ποσότητα των δεδομένων που θα μπορούσαν να αναφερθούν. Επιπλέον, ο τελικός σκοπός της εισαγωγής μιας νέας θεραπείας είναι η αύξηση της επιβίωσης παρά η απόδειξη της ανταπόκρισης του όγκου. Ωστόσο, η παρακολούθησή μας είναι σύντομη και δεν μπορεί να συναχθεί μια παρόμοια πληροφόρηση από τα αποτελέσματα. Επιπλέον, το δείγμα των ασθενών μας αποτελείται αποκλειστικά από όγκους Okuda σταδίου 1-2 σε ασθενείς με κίρρωση σχετική με ιογενή ηπατίτιδα και κατά συνέπεια τα αποτελέσματα δεν θα μπορούσαν να εφαρμοστούν σε άλλους τύπους κίρρωσης ή σε εκτεταμένη τοπική ασθένεια.

Υπάρχει η σαφής ανάγκη για περαιτέρω έρευνα με τυχαίες συγκριτικές δοκιμές σύγκρισης των υφιστάμενων προσεγγίσεων χημειοεμβολισμού, που θα μπορούσαν να δείξουν ότι η θεραπεία με σφαιρίδια DC φορτισμένα με δοξορουβικίνη παρέχει ανώτερο επίπεδο φροντίδας σε ασθενείς με HCC.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ –ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Διατηρώντας σαν στόχο την παραδοχή ότι οι θεραπείες πρέπει να έχουν σαν τελικό στόχο την παράταση της επιβίωσης διατηρώντας καλή την ποιότητα ζωής και επειδή η άμεση μέτρηση της επιβίωσης προφανώς απαιτεί τόσο χρόνο παρακολούθησης όσο και η επιβίωση που επιτυγχάνεται απαιτούνται υποκατάστατες παράμετροι που προβλέπουν με αρκετή ακρίβεια την επιβίωση αυτή. Στο πλαίσιο αυτό έγινε και η διατριβή αυτή από το Εργαστήριό μας που συνέκρινε διαφορετικές θεραπείες ΗΚΚ με αξιολόγηση της τοπικής νόσου, του χρόνου μέχρι την υποτροπή και τα ποσοστά υποτροπών. Το σύστημα EASL καλύτερα αντανακλά τη πιθανότητα για υποτροπή.

Διαφορές ως προς την τοπική ανταπόκριση ενός όγκου στη θεραπεία μπορεί να οφείλονται στην αγγείωση. Μεγαλύτερη μείωση της διαμέτρου του όγκου και τοπική νέκρωση θα αναπτυχθεί στο τμήμα του όγκου που αιματώνεται από το αγγείο/α που μπόρεσαν να καθετηριαστούν. Ακόμα τοπικοί παράγοντες που έχουν σχέση με την υποξία/ ανοξία που δημιουργείται σε περιοχές του όγκου και άρα και της τοπικής ενεργοποίησης των μηχανισμών αγγειογένεσης επηρεάζουν την εξέλιξη. Ακόμα, είναι γνωστό ότι η πρώτη αλλαγή που επέρχεται μετά από περιοχική θεραπεία είτε αφορά τοπική καυτηρίαση (ραδιοσυχνότητες, μικροκύματα, λέιζερ, κρυοπηξία, χημειοεμβολισμός) είναι η μεταβολή στην υφή δηλαδή η νέκρωση και υγροποίηση του όγκου ενώ οι μεταβολή σε μέγεθος υστερεί σημαντικά. Στη μελέτη των Malagari et al (CVIR) (*Malagari et al CVIR 2007*) αναδεικνύεται σαφώς νέκρωση σε ποσοστό κατά μέσο όρο 70% ήδη από την πρώτη συνεδρία χημειοεμβολισμού ενώ πολύ μικρή μεταβολή στο μέγεθος παρατηρείται κατά το ίδιο διάστημα. Άρα η πρώτη μέθοδος που αντικατοπτρίζει τη μεταβολή αυτή σαν απότοκο της θεραπείας είναι η αξιολόγηση κατά EASL.

Είναι πολύ σημαντικό όμως ότι και οι δύο μεταβολές πρέπει να είναι αναμενόμενες σε έναν όγκο που ανταποκρίνεται καλά καθώς η μία δείχνει την πρώιμη ανταπόκριση και η δεύτερη την σε βάθος χρόνου διατήρηση του ευεργετικού αποτελέσματος της θεραπείας και άρα και οι δύο μέθοδοι είναι ανεξάρτητες προγνωστικές παράμετροι επιβίωσης. Τα στοιχεία αυτά εξασθενούν σε πολυεστιακούς όγκους οπότε η ανταπόκριση είναι πολύ διαφορετική σε κάθε μία ανάλογα με τη σχέση της βλάβης με την κατανομή αγγείωσης των εκάστοτε

εμβολιζόμενων τροφοφόρων κλάδων. Στο πλαίσιο αυτό η πρόσφατη μελέτη των Riaz et al εισάγει την έννοια της πρωτογενούς βλάβης-δείκτη. Στη μονοεστιακή νόσο τα συμπεράσματά τους είναι ίδια με τα παραπάνω αλλά για τη πολυεστιακή νόσο προβληματίζονται καθώς οι περιοχικές θεραπείες γίνονται σε διάφορες συνεδρίες οπότε μπορεί να μην επιδράσουν με τον ίδιο τρόπο οι συνεδρίες σε κάθε βλάβη (διαφορές σε τοπική ροή, διαφορετική θέση καθετηριασμού). κλπ). Βεβαίως η μελέτη τους αφορά τον ραδιοεμβολισμό και έτσι δεν περιορίζεται η πρωτοτυπία του θέματος αυτής της διατριβής.

Τέλος, σημαντικός περιορισμός στη μελέτη αυτή είναι η απουσία ιστολογικών αποτελεσμάτων. Είναι ένας διεθνής περιορισμός πολλών δημοσιευμένων μελετών και ιστολογικά αποτελέσματα υπάρχουν μόνο σε σειρές ασθενών που έπεται μεταμόσχευση ήπατος ή μερική ηπατεκτομή.

ΣΥΝΟΠΤΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ανωτέρω μελέτη δείχνει ότι: 1) Η ισχαιμία έχει αδιαμφισβήτητο ρόλο στη νέκρωση του όγκου και σε αυτό συντελεί επιπρόσθετα και η τοπική δράση του χημειοθεραπευτικού,

2) Το χημειοθεραπευτικό έχει ξεκάθαρα μεγάλη σημασία και επιτυγχάνει μεγαλύτερη νέκρωση και μικρότερα ποσοστά υποτροπών με σφαιρίδια μεγαλύτερα από 100μm, και επομένως σφαιρίδια φορτισμένα με δοξορουβικίνη είναι προτιμότερα όταν υπάρχουν επιφυλάξεις για διαμέτρους μικρότερες από 100μm.

Είναι απαραίτητο να μελετηθούν εκτενέστερα τα αποτελέσματα του χημειοεμβολισμού, τόσο από πλευράς πρόκλησης ισχαιμίας, όσο και από πλευράς χημειοθεραπευτικού, όσον αφορά την ανάπτυξη νεοαγγείων, με μελέτες που θα χρησιμοποιούν προτυποποιημένες και επαναλήψιμες τεχνικές TACE, όπως ο DEB-TACE.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A Multicenter, Phase 2 Study Evaluating IMC-A12 in Combination With Sorafenib as First-Line Therapy for Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Available at www.clinicaltrials.gov NCT00906373
2. A Phase I Open Label/ Phase 2 Randomized, Double-blind, Multicenter Study Investigating the Combination of RAD001 and Sorafenib (Nexavar®) in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. Available at: www.clinicaltrials.gov NCT00828594
3. A Phase I Trial of the Combination of Temsirolimus and Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. Available at: www.clinicaltrials.gov NCT01008917
4. A Phase I/II Study of the Combination of RDEA119 and Sorafenib in Patients With Advanced Cancer. Available at: www.clinicaltrials.gov NCT00785226
5. A Phase I/II Randomized Trial of Sorafenib and Bevacizumab as First-Line Therapy in Patients With Locally Advanced or Metastatic Hepatocellular Carcinoma. Available at: www.clinicaltrials.gov NCT00867321
6. A Phase III Randomized, Placebo Controlled, Double Blind Trial of Sorafenib Plus Erlotinib vs. Sorafenib Plus Placebo as First Line Systemic Treatment for Hepatocellular Carcinoma (HCC) (SEARCH). Available at: www.clinicaltrials.gov NCT00901901
7. A Phase I/II Study of AZD6244 in **Combination With Sorafenib** in Advanced **Hepatocellular Carcinoma**. Available at:www.clinicaltrials.gov NCT01029418
8. A Randomized Phase I/II of RAD001 in Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) Available at www.clinicaltrials.gov NCT00390195
9. A Randomized, Double-blind, Multi-center Phase III Study of Brivanib Versus Sorafenib as First-line Treatment in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma). Available at: www.clinicaltrials.gov NCT00858871
10. **Abou-Alfa GK**, (2007) Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Considerations Regarding Etiology and Molecular Biology. *Gastrointest Cancer Res.* **1**(4 Suppl 2):S85-9.
11. **Abou-Alfa GK**, (2009) Selection of patients with hepatocellular carcinoma for sorafenib. *J Natl Compr Canc Netw.* **7**(4):397-403.
12. **Abou-Alfa GK**, Amadori D, Santoro A, et al. (2008.) Is sorafenib (S) safe and effective in patients (pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) and Child-Pugh B (CPB) cirrhosis? *J Clin Oncol.* **26** (May 20 suppl):abstract 4518
13. **Abou-Alfa GK**, Carvajal RD, Chung KY, Ghossein RA, et al, (2006.) A non-randomized phase II study of sequential irinotecan(CPT) and flavopiridol (F) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). ASCO Annual Meeting Proceedings (abstract). *J Clin Oncol* **24**(18S suppl):4148.
14. **Abou-Alfa GK**, Huitzil-Melendez FD, O'Reilly EM, Saltz LB. (2008) Current Management of Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Gastrointest Cancer Res.* **2**(2):64-70
15. **Abou-Alfa GK**, Schwartz L, Ricci S et al. (2006). Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **24**:4293–4300.
16. **Abou-alfa GK**. et al, , Schwartz L, Ricci S et al. (2006) Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* **24** (26/10):4293-4300.

17. **Aleffi S**, Petrai I, Bertolani C, Parola, et al, (2005). Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology* **42**: 1339-1348
18. **Almhanna K**, Kalmadi S, Pelley R, Kim R, et al, (2007). Neoadjuvant therapy for hepatocellular carcinoma: is there an optimal approach? *Oncology* **Aug;21(9)**:1116-22
19. **Amaravadi R**, Thompson CB. (2005). The survival kinases Akt and Pim as potential pharmacological targets. *J Clin Invest* **115**:2618–2624.
20. **Ankoma-Sey V**, Wang Y, Dai Z. (2000). Hypoxic stimulation of vascular endothelial growth factor expression in activated rat hepatic stellate cells. *Hepatology* **31**: 141-148
21. **Antoch G**, Kanja J, Bauer S, et al, (2004). Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors. *J Nucl Med* **45**:357-365
22. **Asnacios A**, Fartoux L, Romano O, Tesmoingt C. et al, (2008). Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: results of a multicenter phase 2 study. *Cancer*. Jun 15;**112(12)**:2733-9.
23. **Bachleitner-Hofmann T**, Sun MY, Chen CT, Tang L, et al, (2008.) HER kinase activation confers resistance to MET tyrosine kinase inhibition in MET oncogeneaddicted gastric cancer cells. *Mol Cancer Ther* **7**:3499-3508.
24. **Balsano C**, Avantiaggiati ML, Natoli G, De Marzio E, et al, (1991). Full-length and truncated versions of the hepatitis B virus (HBV) X protein (pX) transactivate the cmyc protooncogene at the transcriptional level. *Biochem Biophys Res Commun* **176**: 985–992.
25. **Bayer Health Care AG**: A Phase II Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Sorafenib or Placebo in Combination With Transarterial Chemoembolization (TACE) Performed With DC Bead and Doxorubicin for Intermediate Stage Hepatocellular Carcinoma (HCC). (on line) Available at: www.clinicaltrials.gov [ClinicalTrials.gov identifier **NCT00855218**]
26. **Bayer Health Care AG**: Phase III Study of BAY 43-9006 in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Treated After TACE (on line) Available at: www.clinicaltrials.gov [ClinicalTrials.gov identifier **NCT00494299**]
27. **Bayer HealthCare AG**: Sorafenib as Adjuvant Treatment in the Prevention of Recurrence of Hepatocellular Carcinoma (STORM). (on line) Available at: www.clinicaltrials.gov [ClinicalTrials.gov identifier **NCT00692770** [Accessed 2008 Oct 23]].
28. **Belfi CA**, Chatterjee S, Gosky DM, Berger SJ, et al, (1999) Increased sensitivity of human colon cancer cells to DNA crosslinking agents after GRP78 up-regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. **257**:361–8.
29. **Benjamin RS**, Choi H, Macapinlac HA, Burgess MA, et al, (2007). We should desist using RECIST, at least in GIST. *J Clin Oncol* **25**:1760– 1764.
30. **Benn J**, Schneider RJ, (1994) Hepatitis B virus HBx protein activates Ras-GTP complex formation and establishes a Ras, Raf, MAP kinase signaling cascade. *Proc Natl Acad Sci USA* **91**: 10350–10354
31. **Bennasroune A**, Gardin A, Aunis D, Cremel G, et al, (2004) Tyrosine kinase receptors as attractive targets of cancer therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* **50**:23-38.
32. **Bergers G**, Hanahan D et al, (2008) Modes of resistance to antiangiogenic therapy. *Nat Rev Cancer* **8**:592–603

33. **Bevacizumab and Erlotinib** or Sorafenib as First-Line Therapy in Treating Patients With Advanced Liver Cancer. **Available at:** www.clinicaltrials.gov **NCT00881751**
34. Bhattacharya S, Novell JR, Winslet MC, Hobbs KE (1994) Iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 81:1563–1571.
35. **Bonomi PD**, Buckingham L, Coon J, et al, (2007) Selecting patients for treatment with epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* 13:s4606-4612.
36. **Boren T**, Xiong Y, Hakam A, Wenham R, et al, (2009) MicroRNAs and their target messenger RNAs associated with ovarian cancer response to chemotherapy. *Gynecol Oncol*, 113:249-255.
37. **Bottaro DP**, Liotta LA, (2003) Cancer: Out of air is not out of action. *Nature*. 423(6940):593-5.
38. **Boucher E**, Forner A, Reig M, Bruix J, (2009) Newdrugs for the treatmentof hepatocellular carcinoma. *Liver International* 29(s1): 148–158
39. Boucher E. Et al New drugs for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2009 Jan;29 Suppl 1:148-58
40. **Boyault S**, Rickman DS, de Reynies A, Balabaud C, et al, (2007) Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. *Hepatology* 45:42–52.
41. **Breuhahn K**, Longerich T, Schirmacher P, et al, (2006) Dysregulation of growth factor signaling in human hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 25:3787–800.
42. **Britten CD**, Kabbinavar F, Hecht JR, et al, (2008) A phase I and pharmacokinetic study of sunitinib administered daily for 2 weeks, followed by a 1-week off period. *Cancer Chemother Pharmacol* 61:515–24.
43. **Brown DB**, Cardella JF, Sacks D, Goldberg SN, Gervais DA, Rajan D, Vedantham S, Miller DL, Brountzos EN, Grassi CJ, Towbin RB. Quality Improvement Guidelines for Transhepatic Arterial Chemoembolization, Embolization and Chemotherapeutic Infusion for Hepatic Malignancy. *JVIR* 2006; 17:225-232.
44. **Broxterman HJ**, Gotink KJ, Verheul HM et al, (2009) Understanding the causes of multidrug resistance in cancer: a comparison of doxorubicin and sunitinib. *Drug Resist Updat* 12:114–126
45. **Bruix J**, Llovet JM. (2009) Major achievements in hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 21;373 (9664): 614-6.
46. **Bruix J**, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, et al, (2001) for the EASL Panel of Experts on HCC: Clinical Management of Hepatocellular Carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL Conference. *Journal of Hepatology* 35: 421–430
47. **Bruix J**, Sherman M. (2005) Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 42: 1208–36.
48. **Burgess MR**, Sawyers CL, et al, (2006) Treating imatinib-resistant leukemia: the next generation targeted therapies. *ScientificWorldJournal* 6:918-930.
49. **Butowski, N**, Chang, S. M. et al, (2005) Small molecule and monoclonal antibody therapies in neurooncology. *Cancer Control* 12:116–124
50. **Cabrera R**, George T, Soldevila-Pico C, Firpi R, et al, (2008) Safety of sorafenib alone or in combination with locoregional therapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma

(HCC) and decompensated cirrhosis. ASCO. Gastrointestinal Cancer Symposium Abstract No: 147

51. **Calvisi DF**, Factor VM, Loi R, Thorgeirsson SS, et al, (2001) Activation of beta-catenin during hepatocarcinogenesis in transgenic mouse models: relationship to phenotype and tumor grade. *Cancer Res* **61**: 2085–2091.
52. **Carlson BA**, Dubay MM, Sausville EA, Brizuela L, et al, (1996) Flavopiridol induced G1 arrest with inhibition of cyclin-dependent kinase (CDK)2 and CDK4 in human breast carcinoma cells. *Cancer Res* **56**: 2973–2978.
53. **Carmeliet P.** et al, (2003) Angiogenesis in health and disease. *Nat Med* **9**: 653-660
54. **Carter, P. J.** (2006) Potent antibody therapeutics by design. *Nature Rev. Immunol.* **6**:343–357
55. **Cejudo-Martin P**, Ros J, Navasa M, Fernandez J, et al. (2001) production of vascular endothelial growth factor in peritoneal macrophages of cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* **34**:487–493.
56. **Cha MY**, Kim CM, Park YM, Ryu WS, (2004) Hepatitis B virus X protein is essential for the activation of Wnt/beta-catenin signaling in hepatoma cells. *Hepatology* **39**: 1683– 1693.
57. **Chang JM**, Tzeng WS, Pan HB, et al. (1994) Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study. *Cancer* **74**:2449-2453
58. **Chaparro M.** Gonzalez Moreno L, Trapero-Marugan M, Medina J, et al, (2008) Review article: pharmacological therapy for hcc with sorafenib and other oral agents. *Aliment. Pharmacol. Ther* **28**:1269-1277
59. **Chen L**, Shiah HS, Chen CY, et al. (2009) Randomized, phase I, and pharmacokinetic (PK) study of RAD001, an mTOR inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol.* **27**(Suppl):4587.
60. Chen MS, Li JQ, Zhang YQ, Lu LX, Zhang WZ, Yuan YF, Guo YP, Lin XJ, Li GH. High-dose iodized oil transcatheter arterial chemoembolization for patients with large hepatocellular carcinoma. *World Journal of Gastroenterology.* 2002 Feb;8(1):74-8.
61. **Cheng A.L**, Kang Y.K, Chen Z, Tsao C.J et al, (2009) Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* **10**(1):25-34
62. **Chiou J.F**, Tai C.J, Huang M.T, Wei PL, et al, (2010) Glucose-Regulated Protein 78 Is a Novel Contributor to Acquisition of Resistance to Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* **17**:603–612
63. **Choi M** et al. Kim HC, Han JK, Park JH, Kim YI, Kim ST, Lee HS, Kim CY, Han MC. Therapeutic effect of transcatheter oily chemoembolization therapy for encapsulated nodular hepatocellular carcinoma: CT and pathologic findings. *Radiology*, 1992; **182**: 709-713.
64. **Choi H**, Charnsangavej C, Faria SC, Macapinlac HA, (2007) Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with Imatinib Mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol* **25**:1753–1759.
65. **Chopra S**, Dodd GD 3rd, Chintapalli KN, Leyendecker JR, Karahan OI, Rhim H. Tumor recurrence after radiofrequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of findings on dual-phase contrast-enhanced CT. *AJR Am J Roentgenol.*2001Aug;**177**(2):381-7.

66. **Chow NH**, Hsu PI, Lin XZ, Yang HB, et al, (1997) Expression of vascular endothelial growth factor in normal liver and hepatocellular carcinoma: an immunohistochemical study. *Hum Pathol* **28**:698–703.
67. Chung JW et al. Hepatogastroenterology 1998. Σελ 72 Transcatheter arterial embolization with or without cisplatin treatment of hepatocellular carcinoma. A randomized controlled study Hepatogastroenterology.1998;45 Suppl 3:1236-41.
68. **Cillo U**, Vitale A, Grigoletto F, et al, (2006) Prospective validation of the Barcelona Clinic Liver Cancer staging system. *J Hepatol* **44**:723–731
69. Colagrande S, Fagnoli R, Dal Pozzo F, Bindi A, Rega L, Villari N. Value of hepatic arterial phase CT versus lipiodol ultrafluid CT in the detection of hepatocellular carcinoma. *J Comput Assist Tomogr.* 2000 Nov-Dec;24(6):878-83.
70. **Coleman WB**. (2003) Mechanisms of human hepatocarcinogenesis. *Curr Mol Med* **3**: 573–588.
71. **Craig JR**, Peters RL, Edmondson HA, Omata M. Fibrolamellar carcinoma of the Liver: A Tumor of Adolescents and young Adults with Distinctive Clinicopathologic Features. *Cancer* 1980;372-379.
72. **Dancey, J**, Sausville, E. A. (2003) Issues and progress with protein kinase inhibitors for cancer treatment. *Nature Rev. Drug Discov.* **2**:296–313
73. **Brown DB** , MD, Thomas K. Pilgram, PhD, Michael D. Darcy, MD, Christopher E. Fundakowski, BS, Mauricio Lisker-Melman, MD, William C. Chapman, MD, and Jeffrey S. Crippin, MD. Hepatic Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Comparison of Survival Rates with Different Embolic Agents. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1661–1666
74. **Daniele B**, Di Maio M, (2009) Target Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Is Sorafenib for Everybody? *J Clin Gastroenterol.* **43**(5):389-90
75. **De la Coste A**. Romagnolo B, Billuart P, et al. (1998) Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hcc. *Proc Natl Acad Sci USA* **95**:8847-51
76. **Decaens T**, Roudot-Thoraval F, Bresson-Hadni S, et al. (2005) Impact of pretransplantation transarterial chemoembolization on survival and recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* **11**(7):767–75.
77. **Desbois-Mouthon C**, Cacheux W, Blivet-Van Eggelpeel MJ, Barbu V, et al. (2006) Impact of IGF-1R/EGFR cross-talks on hepatoma cell sensitivity to gefitinib. *Int J Cancer* **119**:2557–66.
78. **Dickson PV**, Hamner JB, Sims TL, et al, (2007) Bevacizumab-induced transient remodeling of the vasculature in neuroblastoma xenografts results in improved delivery and efficacy of systemically administered chemotherapy. *Clin Cancer Res* **13**:3942–50.
79. **Ding B**, Ling HW, Chen KM, Jiang H, et al, (2006) Comparison of cerebral blood volume and permeability in preoperative grading of intracranial glioma using CT perfusion imaging. *Neuroradiology* **48**:773–781
80. **Ding H**, Kudo M, Onda H, Suetomi Y, Minami Y, Maekawa K. Contrast-Enhanced Subtraction Harmonic Sonography for Evaluating Treatment Response in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *AJR* 2001; 176:661–666.
81. **Dings RP**, Loren M, Heun H, et al, (2007) Scheduling of radiation with angiogenesis inhibitors anginex and avastin improves therapeutic outcome via vessel normalization. *Clin Cancer Res* **13**:3395–402.
82. **Dreves J**, Schneider V, (2006) The use of vascular biomarkers and imaging studies in the early clinical development of anti-tumour agents targeting angiogenesis. *Journal of Internal Medicine* **260**: 517–529
83. **Dreves J**, Hofmann I, Hugenschmidt H, et al, (2000) Effects of PTK787/ZK 222584, a specific inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, on primary tumor,

- metastasis, vessel density, and blood flow in a murine renal cell carcinoma model. *Cancer Res* **60**: 4819–24.
84. **Drixler TA**, Vogten MJ, Ritchie ED et al. (2002) Liver regeneration is an angiogenesis-associated phenomenon. *Ann. Surg.* **236**(6):703–711
 85. **Dudkin L**, Dilling MB, Cheshire PJ, Harwood FC, et al. (2001) Biochemical correlates of mTOR inhibition by the rapamycin ester CCI-779 and tumor growth inhibition. *Clin Cancer Res* **7**:1758–64.
 86. **Dvorak HF**. (2002) Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* **20**:4368–80.
 87. **Edmondson HA**, Steiner PE. Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. *Cancer* 1954; **7**:462-503.
 88. **El-Assal ON**, Yamanoi A, Ono T, Kohno H, Nagasue N. (2001) The clinicopathological significance of heparanase and basic fibroblast growth factor expressions in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **7**:1299–1305.
 89. **Elliott GB**, Kliman MR, Elliot KA. Persistence of lymphatico-venous shunts at the level of the microcirculation: their relationship to “lymphangioma” of mesentery *Ann Surg.* 1970; **172**:131-136.
 90. **El-Serag HB**, Marrero JA, Rudolph L, et al, (2008) Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* **134**(6):1752-63
 91. **Emami KH**, Nguyen C, Ma H, Kim DH, et al, (2004) A small molecule inhibitor of beta-catenin/CREB binding protein transcription (corrected). *Proc Natl Acad Sci USA* **101**: 12682–12687
 92. **Engelman JA**, Zejnullahu K, Mitsudomi T, Song Y, et al. (2007) MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* **316**:1039-1043.
 93. **Ercan D**, Zejnullahu K, Yonesaka K, Xiao Y, et al. (2010) Amplification of EGFR T790M causes resistance to an irreversible EGFR inhibitor. *Oncogene* **29**(16):2346-56
 94. **Erler JT**, Bennewith KL, Nicolau M et al. (2006) Lysyl oxidase is essential for hypoxia-induced metastasis. *Nature* **440**(7088):1222–1226
 95. **Ernst O**, Sergent G, Mizrahi D, Delemazure O, Paris JC, L'Herminé C. Treatment of hepatocellular carcinoma by transcatheter arterial chemoembolization: comparison of planned periodic chemoembolization and chemoembolization based on tumor response. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Jan; **172**(1):59-64.
 96. **Escudier B**, Eisen T, Stadler WM et al. (2007) Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* **356**:125–134
 97. **Eskens FA**, Verweij J, (2006) The clinical toxicity profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) and vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR) targeting angiogenesis inhibitors; a review. *Eur J Cancer* **42**:3127–3139
 98. **European Medicines Agency (EMA)** (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/nexavar/nexavar.htm>)
 99. **Ezaki T**, Ikegami T, Maeda T, Yamada T, et al, (2005) Prognostic value of thymidine phosphorylase activity in liver tissue adjacent to hepatocellular carcinoma. *Int J Clin Oncol* **10**:171–176.

100. **Faivre SJ**, Raymond E, Douillard J, Boucher E, et al, (2007) Phase II trial investigating the efficacy and safety of sunitinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *Eur J Cancer Suppl* **5**(4):270.
101. **Faivre SJ**, RE, Douillard J, et al, (2007) Assessment of safety and drug-induced tumor necrosis with sunitinib in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* **25**:149s (suppl; abstr 3546)
102. **Feitelson MA**, Reis H, Pan J, Lian Z, et al, (1999) Normal and Malignant Liver Cell Growth: *FALK Workshop. Fleig WE (ed). Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers*, pp. 156 ± 170.
103. **Feitelson MA**. Pan J, Lian Z, et al, (2004) early molecular and genetics determinants of primary liver malignancy. *Surg. Clin. North Am* **84**:339-54
104. **Fenton BM**, Paoni SF, (2007) The addition of AG-013736 to fractionated radiation improves tumor response without functionally normalizing the tumor vasculature. *Cancer Res* **67**:9921–8.
105. **Fenton BM**, Paoni SF, et al, (2004) Effect of VEGF receptor-2 antibody on vascular function and oxygenation in spontaneous and transplanted tumors. *Radiother Oncol.* **72**(2):221-30.
106. **Fernandez M**, Mejias M, Angermayr B, Garcia-Pagan JC, et al, (2005) Inhibition of VEGF receptor-2 decreases the development of hyperdynamic splanchnic circulation and portal-systemic collateral vessels in portal hypertensive rats. *J Hepatol* **43**:98–103.
107. **Fernandez PM**, Tabbara SO, Jacobs LK, Manning FC, et al, (2000) Overexpression of the glucose-regulated stress gene GRP78 in malignant but not benign human breast lesions. *Breast Cancer Res Treat.* **59**:15–26
108. **Finn RS**, Bentley G, Britten CD, Amado R, et al, (2009) Targeting vascular endothelial growth factor with the monoclonal antibody bevacizumab inhibits human hepatocellular carcinoma cells growing in an orthotopic mouse model. *Liver Int* **29**(2):284–90.
109. **Fischer C**, Jonckx B, Mazzone M, Zacchigna S, et al, (2007) Anti-PlGF inhibits growth of VEGF(R)-inhibitor-resistant tumors without affecting healthy vessels. *Cell* **131**:463-475.
110. **Folkman J.** (1971) Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med.* **18**:285(21):1182-6.
111. **Folkman J.** (1990) What is the evidence that tumors are angiogenesis Dependent? *J Natl Cancer Inst.* **3**:82(1):4-6.
112. **Folkman J.** (2007) Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? *Nat Rev Drug Discov* **6**(4):273–286
113. **Food and Drug Administration (FDA)** (<http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/021923s004s005s006s007lbl.pdf>)
114. **Forner A**, Ayuso C, Varela M, Rimola J, et al, (2009) Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* **115**(3):616-23.
115. **Frachon S**, Gouysse G, Dumortier J, Couvelard A, et al, (2001) Endothelial cell marker expression in dysplastic lesions of the liver: an immunohistochemical study. *J Hepatol* **34**:850–857.
116. **Franco M**, Man S, Chen L, et al, (2006) Targeted anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 therapy leads to short-term and long-term impairment of vascular function and increase in tumor hypoxia. *Cancer Res* **66**:3639–48.
117. **Furuse J**, (2008) Sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Biologics: Targets & Therapy* **2**(4) 779–788

118. **Furuse J**, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, et al, (2008) Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* **99**(1):159-65
119. **Furuse J**, Ishii H, Nakachi K, Suzuki E, Shimizu S, Nakajima K. Phase I study of sorafenib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Sci* 2008; **99**:159-65.
120. **Galle P.R.** et al, (2008) Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma-We have won a battle not the war. *J. Hepatol.* **49**:871-878.
121. **Giambartolomei S**, Covone F, Levrero M, Balsano C, (2001) Sustained activation of the Raf/MEK/Erk pathway in response to EGF in stable cell lines expressing the Hepatitis C Virus (HCV) core protein. *Oncogene* **20**: 2606–2610.
122. **Gianpaolo-Ostravage C**, Carter C, Hibner B et al. (2001) Anti-tumor efficacy of
123. **Giles RH**, van Es JH, Clevers H. et al, (2003) Caught up in a Wnt storm: Wnt signaling in cancer *Biochim. Biophys Acta* **1653**:1-24
124. **Godin-Heymann N**, Ulkus L, Brannigan BW, McDermott U, et al, (2008) The T790M "gatekeeper" mutation in EGFR mediates resistance to low concentrations of an irreversible EGFR inhibitor. *Mol Cancer Ther* **7**:874-879.
125. **Golas JM**, Arndt K, Etienne C, Lucas J, et al, (2003) SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res* **63**:375-381.
126. **Gotink KJ**, Verheul HMW, et al, (2010) Anti-angiogenic tyrosine kinase inhibitors: what is their mechanism of action? *Angiogenesis* **13**(1):1–14
127. **Graziadei IW**, Sandmueller H, Waldenberger P, et al, (2003) Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl* **9**(6):557–63.
128. **Gregory RI**, Shiekhattar R, (2005) MicroRNA biogenesis and cancer. *Cancer Res* **65**:3509-3512
129. **Gruenwald V**, Wilkens L, Gebel M, et al, (2007) A phase II open-label study of cetuximab in unresectable hepatocellular carcinoma: final results. *J Clin Oncol.* **25**(Suppl):4598
130. **Gullino PM**, Gautherie M, Albert E, (1982) Considerations on blood supply and fluid exchange in tumors. In: Biomedical thermology, *Alan R Liss Inc, New York*, pp 1–20
131. **Guo L**, Kuroda N, Toi M, Miyazaki E, et al, (2001) Increased expression of platelet-derived endothelial cell growth factor in human hepatocellular carcinomas correlated with high Edmondson grades and portal vein tumor thrombosis. *Oncol Rep* **8**:871–876.
132. **Hamstra DA.** et al, (2008) Functional diffusion map as an early imaging biomarker for high-grade glioma: correlation with conventional radiologic response and overall survival. *J. Clin. Oncol.* **26**:3387–3394
133. **Hanahan D**, Folkman J, (1996) Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* **86**: 353– 364.
134. **Harada K**, Shiota G, Kawasaki H. (1999) Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Liver* **19**:318–25.
135. **Hatanaka Y**, Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, Saito R, Nakashima K, Urata J, and Miyao M. Unresectable hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors in transcatheter management. *Radiology* 1995; **195**:747–752.

137. **Haura EB**, Tanvetyanon T, Chiappori A, Williams C, et al, (2010) Phase I/II Study of the Src Inhibitor Dasatinib in Combination With Erlotinib in Advanced Non- Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* **28**(8):1387-94.
138. **He B**, You L, Uematsu K, Xu Z, et al, (2004) A monoclonal antibody against Wnt-1 induces apoptosis in human cancer cells. *Neoplasia* **6**: 7–14.
139. **Herbst RS**. (2006) Toxicities of antiangiogenic therapy in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* **8** Suppl 1:S23–30
140. **Hicklin DJ**, Ellis LM, (2005) Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. **23**(5):1011-27.
141. **Hisai H**, Kato J, Kobune M, Murakami T, et al, (2003) Increased expression of angiogenin in hepatocellular carcinoma in correlation with tumor vascularity. *Clin Cancer Res* **9**:4852–4859.
142. **Hisaka T**, Yano H, Haramaki M, Utsunomiya I, et al, (1999) Expressions of epidermal growth factor family and its receptor in hepatocellular carcinoma cell lines: relationship to cell proliferation. *Int J Oncol* **14**:453–456.
143. **Hochhaus A**, La Rosee P, (2004) Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia* **18**:1321-1331.
144. **Hoffmann K**, Glimm H, Radeleff B, Richter G, et al, (2008) Prospective, randomized, double-blind, multi-center, Phase III clinical study on transarterial chemoembolization (TACE) combined with Sorafenib® versus TACE plus placebo in patients with hepatocellular cancer before liver transplantation – HeiLivCa [ISRCTN24081794]. *BMC Cancer* **8**:349
145. **Hood JD**, Meininger CJ, Ziche M, Granger HJ. (1998) VEGF upregulates eNOS message, protein, and NO production in human endothelial cells. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **274**:H1054–8.
146. **Horger M**, Lauer U. M, Schraml C, Berg C.P, et al, (2009) Early MRI response monitoring of patients with advanced hepatocellular carcinoma under treatment with the multikinase inhibitor sorafenib *BMC Cancer* **9**:208
147. **Hsu C**, Yang T, Hsu C, et al. (2007) Modified-dose capecitabine + bevacizumab for the treatment of advanced/metastatic hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II, single-arm study. *J Clin Oncol*. **25**(Suppl):15190.
148. **Huang, S**, Armstrong, E. A., Benavente, S, Chinnaiyan, P, et al, (2004) Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res*. **64**:5355–5362
149. **Hudes GR**, Berkenblit A, Feingold J, Atkins MB, et al, (2009) Clinical trial experience with temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Semin Oncol*. **36** Suppl 3:S26-36.
150. **Hu-Lowe D**, Zou HY, Grazzini ML, et al, (2008) Nonclinical anti-angiogenesis and anti-tumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res* **14**:7272–83.
151. human genome. *Oncogene* **19**:5548-5557
152. **Huynh H**, Chow P, Soo KC, Toh HC, et al, (2009) RAD001 (Everolimus) inhibits tumor growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med* **13**(7):1371–80.
153. **Huynh H**, Chow PK, Palanisamy N, Salto-Tellez M, et al. (2008) Bevacizumab and rapamycin induce growth suppression in mouse models of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **49**:52–60.

154. **Huynh H**, Ngo VC, Choo SP, Poon D, et al, (2009) Sunitinib (SUTENT, SU11248) suppresses tumor growth and induces apoptosis in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *Curr Cancer Drug Targets* **9**:738–47.
155. **Huynh H**, Ngo VC, Fagnoli J, Ayers M, et al, (2008) Brivanib alaninate, a dual inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and fibroblast growth factor receptor tyrosine kinases, induces growth inhibition in mouse models of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **14**:6146–53.
156. **Huynh H**, Ngo VC, Koong HN, Poon D, et al, (2010) AZD6244 enhances the antitumor activity of sorafenib in ectopic and orthotopic models of human hepatocellular carcinoma (HCC). *J Hepatol* **52**:79–87.
157. **Hylton N**. (2006) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as an imaging biomarker. *J Clin Oncol* **24**: 3293–8.
158. **Iannello, A**, Ahmad A, et al, (2005) Role of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in the efficacy of therapeutic anti-cancer monoclonal antibodies. *Cancer Metastasis Rev.* **24**:487–499
159. **Imai K**, Takaoka A, (2006) Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer* **6**:714-727.
160. **Ito Y**, Sasaki Y, Horimoto M, Wada S, et al, (1998) Activation of mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **27**: 951–958
161. **Ito Y**, Takeda T, Sakon M, Monden M, et al, (2000) Expression and prognostic role of cyclin-dependent kinase 1 (cdc2) in hepatocellular carcinoma. *Oncology* **59**: 68–74.
162. **Jaeger HJ**, et al. Mehring UM, Castaneda F. Sequential transarterial chemoembolization for unresectable advanced hepatocellular carcinoma. *Cardiovasc Interv Radiol* 1996; 19:388–396].
163. **Jain R.K**, (2005) Normalization of Tumor Vasculature: An Emerging Concept in Antiangiogenic Therapy. *Science.* **307**(5706):58-62.
164. **Jain RK**. (1999) Understanding barriers to drug delivery: high resolution in vivo imaging is key. *Clin Cancer Res.* **7**:1605-6.
165. **Jain RK**. (2001) Delivery of molecular and cellular medicine to solid tumors. *Adv Drug Deliv Rev* **46**:149–68.
166. **James K**, Eisenhauer E, Christian M, Terenziani M, et al, (1999) Measuring Response in Solid Tumors: Unidimensional Versus Bidimensional Measurement. *Journal of the National Cancer Institute.* **91** (6)
167. **Jiang H**, Meng Q, Tan H et al, (2007) Antiangiogenic therapy enhances the efficacy of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinomas. *Int. J. Cancer* **121**(2):416–424
168. **Johnson LN**, (2009) Protein kinase inhibitors: contributions from structure to clinical compounds. *Q Rev Biophys* **42**:1–40
169. **Johnson PJ**, Kalayci C, Dobbs N, et al. Pharmacokinetics and toxicity of intraarterial Adriamycin for hepatocellular carcinoma: effect of co-administration of Lipiodol. *J Hepatol* 1991;13:120–127.
170. **Jung YJ**, Lee KH, Choi DW, Han CJ, et al, (2001) Reciprocal expressions of cyclin E and cyclin D1 in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* **168**: 57–63.

171. **Kabbinavar F**, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, et al, (2003) Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* **21**:60–5
172. **Kamel RI**, Bluemke DA, Eng J, Liapi E, Messersmith W, Reyes DK, Geschwind JFH. The Role of Functional MR Imaging in the Assessment of Tumor Response after Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2006; 17:505–512.
173. **Kan Z**, Phongkitkarun S, Kobayashi S, Tang Y, et al, (2005) Functional CT for Quantifying Tumor Perfusion in Antiangiogenic Therapy in a Rat Model. *Radiology* **237**:151-158
174. **Kane R.C**, Farell A.T, Madabushi R, Booth B, et al, (2009) Sorafenib for the Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *The Oncologist* **14**:95-100
175. **Kane RC**, Farrell AT, Saber H, Tang S, et al, (2006) Sorafenib for the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res* **12**(24)
176. **Kasman I**, Bagri A, Mak J, et al, (2008) Mechanistic evaluation of the combination effect of anti-VEGF and chemotherapy. The AACR 99th Annual Meeting; 2008 April 12-16; San Diego (CA) and Philadelphia (PA); 2008. p. A2494.
177. **Katerina Malagari**, Efthimia Alexopoulou, Katerina Chatzimichail, Brenda Hall, John, Koskinas, Samantha Ryan, Eva Gallardo, Alexis Kelekis, Athanassios Gouliamos, Dimitrios Kelekis. Transcatheter chemoembolization in the treatment of HCC in patients not eligible for curative treatments: midterm results of doxorubicin-loaded DC bead. *Abdominal Imaging* (2007)
178. **Kawai S**, Okamura J, Ogawa M, et al. (1992) Prospective and randomized clinical trial for treatment of hepatocellular carcinoma. A comparison of lipiodol-transcatheter arterial embolization with and without adiamycin (first cooperative study). The Cooperative Study Group for Liver Cancer Treatment of Japan. *Cancer Chemother Pharmacol* 31(Suppl):S1-S6
179. **Keating GM**, Santoro A, (2009) Sorafenib: A Review of its Use in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Drugs* **69** (2):223-240
180. **Kelley R.K**, Venook A.P. et al, (2008) Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma: Separating the Hype From the Hope *J Clin Oncol*. **26**(36):5845-8
181. **Khorashad JS**, De Melo VA, Fiegler H, Gerrard G, et al, (2008) Multiple sub-microscopic genomic lesions are a universal feature of chronic myeloid leukaemia at diagnosis. *Leukemia* **22**:1806-1807.
182. **Kim HP**, Han SW, Kim SH, Im SA, et al, (2008) Combined lapatinib and cetuximab enhance cytotoxicity against Gefitinib resistant lung cancer cells. *Mol Cancer Ther* **7**:607-615.
183. **Kim YB**, Park YN, Park C. (2001) Increased proliferation activities of vascular endothelial cells and tumour cells in residual hepatocellular carcinoma following transcatheter arterial embolization. *Histopathology* **38**(2):160–166
184. **Kitade M**, Yoshiji H, Kojima H, Ikenaka Y, et al, (2006) Leptin-mediated neovascularization is a prerequisite for progression of nonalcoholic steatohepatitis in rats. *Hepatology* **44**: 983-991
185. **Klein PJ**, Schmidt CM, Wiesenauer CA, Choi JN, et al, (2006) The effects of a novel MEK inhibitor PD184161 on MEK-ERK signaling and growth in human liver cancer. *Neoplasia* **8**: 1–8
186. **Kloos RT**, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, et al, (2009) Phase II Trial of Sorafenib in Metastatic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* **27**(10):1675-84.

187. **Kobayashi N**, Ishii M, Ueno Y, et al. (1999) Coexpression of Bcl-2 protein and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinomas treated by chemoembolization. *Liver* 19:25-31
188. **Koehne C**, Bajetta E, Lin E, et al. (2006) Results of an interim analysis of a multinational randomized, double-blind, phase III study in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo (CONFIRM 2). *J Clin Oncol* 24:3508.
189. **Kola, I**, Landis, J, (2004) Can the pharmaceutical industry reduce attrition rates? *Nature Rev. Drug Discov.* 3:711–715
190. **Konno T**. Targeting cancer chemotherapeutic agents by use of lipiodol contrast medium. *Cancer* 1990; 66:1897– 1903.
191. **Koong AC**, Chen EY, Lee AS, Brown JM, et al, (1994) Increased cytotoxicity of chronic hypoxic cells by molecular inhibition of GRP78 induction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 28:661–6
192. **Kopetz S**, Hoff PM, Morris JS, Wolff RA, et al, (2010) Phase II trial of infusional fluorouracil, irinotecan, and bevacizumab for metastatic colorectal cancer: efficacy and circulating angiogenic biomarkers associated with therapeutic resistance. *J Clin Oncol* 28:453-459.
193. **Kozin SV**, Winkler F, Garkavtsev I, Hicklin DJ, et al, (2007) Human tumor xenografts recurring after radiotherapy are more sensitive to anti-vascular endothelial growth factor receptor-2 treatment than treatment- naive tumors. *Cancer Res* 67:5076–82
194. **Kruskal JB**, Hlatky L, Hahnfeldt P, Teramoto K, Stokes KR, Clouse ME. In vivo and in vitro analysis of the effectiveness of doxorubicin combined with temporary arterial occlusion in liver tumors. *J Vasc Interv Radiol* 1993; 4:741– 748.
195. **Kudo M**, Chung H, Haji S, Osaki Y, Oka H, Seki T, Kasugai H, Sasaki Y, Matsunaga T. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004; 40:1396-1405.
196. **Kudo M**, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterology* 2003; 38:207-215.
197. **Kurai J**, Chikumi H, Hashimoto K, Yamaguchi K, et al, (2007) Antibody-dependent cellular cytotoxicity mediated by cetuximab against lung cancer cell lines. *Clin Cancer Res* 13:1552-1561
198. **Kuroda C**, Sakurai M, Monden M et al, (1991) Limitation of transcatheter arterial chemoembolization using iodized oil for small hepatocellular carcinoma. *Cancer* 67(1):81–86
199. **Kwak EL**, Sordella R, Bell DW, Godin-Heymann N, et al, (2005) Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7665–7670
200. **Laura Marelli** et al Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiov and Intervent Radiology* 2007. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2007 Jan-Feb;30(1):6-25.
201. **Lee HC**, Tian B, Sedivy JM, Wands JR, et al, (2006) Loss of Raf kinase inhibitor protein promotes cell proliferation and migration of human hepatoma cells. *Gastroenterology* 131: 1208–1117.
202. **Lee TK**, Man K, Ho JW, Sun CK, et al, (2004) FTY720 induces apoptosis of human hepatoma cell lines through PI3-K-mediated Akt dephosphorylation. *Carcinogenesis* 25:2397–405.

203. **Lee TK**, Poon RTP, Yuen AP et al, (2006) Rac activation is associated with hepatocellular carcinoma metastasis by up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *Clin. Cancer Res.* **12**(17):5082–5089
204. **Lemmer E**, Friedman S, Llovet JM, (2006) Molecular diagnosis of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma: the potential of gene expression profiling. *Semin Liver Dis* **26**:373–384.
205. **Lepourcelet M**, Chen YN, France DS, Wang H, et al, (2004) Small-molecule antagonists of the oncogenic Tcf/beta-catenin protein complex. *Cancer Cell* **5**: 91– 102.
206. **Levrero M**, (1991) Full-length and truncated versions of the hepatitis B virus (HBV) X protein (pX) transactivate the cmyc protooncogene at the transcriptional level. *Biochem Biophys Res Commun* **176**: 985–992.
207. **Lewis AL**, Gonzalez MV, Lloyd AW, Hall B, Tang Y, Willis SL, Leppard SW, Wolfenden LC, Palmer RR and Stratford PW. DC bead: in vitro characterization of a drug-delivery device or transarterial chemoembolization. *J VascIntervRadiol* 2006; 17:335-342.
208. **Lewis AL**, Taylor RR, Hall B, Gonzalez MV, Willis SL, and Stratford PW. Pharmacokinetic and Safety Study of Doxorubicin-eluting Beads in a Porcine Model of Hepatic Arterial Embolization, *J Vasc Interv Radiol*, 2006;17(8):1335–1343.
209. **Li L**, Lin X, Shoemaker AR, Albert DH, et al, (2006) Hypoxia-inducible factor-1 inhibition in combination with temozolomide treatment exhibits robust antitumor efficacy in vivo. *Clin Cancer Res* **12**:4747-4754.
210. **Li X**, Feng GS, Zheng CS, Zhuo CK, et al, (2004) Expression of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma and effect of transcatheter arterial chemoembolization therapy on plasma vascular endothelial growth factor level. *World J. Gastroenterol.* **10**(19):2878–2882
211. **Lierman E**, Michaux L, Beullens E, Pierre P, et al, (2009) FIP1L1-PDGFRalpha D842V, a novel panresistant mutant, emerging after treatment of FIP1L1-PDGFRalpha T674I eosinophilic leukemia with single agent sorafenib. *Leukemia* **23**(5):845-51.
212. **Lin DY**, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Gastroenterology* 1988; 94:453–456.
213. **Lin Y**, Nomura T, Yamashita T, Dorjsuren D, et al, (1997) The transactivation and p53-interacting functions of hepatitis B virus X protein are mutually interfering but distinct. *Cancer Res* **57**: 5137–5142.
214. **Liu H**, Bowes RC III, van de Water B, Silence C, et al, (1997) Endoplasmic reticulum chaperones GRP78 and calreticulin prevent oxidative stress, Ca²⁺ disturbances, and cell death in renal epithelial cells. *J Biol Chem.* **272**:21751–9.
215. **Liu L**, Cao Y, Chen C, Zhang X, et al, (2006) Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res* **66**: 11851–11858.
216. **Liu Y**, Poon RT, Li Q, Kok TW, et al, (2005) Both antiangiogenesis- and angiogenesis-independent effects are responsible for hepatocellular carcinoma growth arrest by tyrosine kinase inhibitor PTK787/ZK222584. *Cancer Res* **65**:3691–3699.
217. **Llovet J**. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008 *JNCI* 2008 21;100(10):698-711

218. **Llovet J** Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma *Gastroenterology* 2005; 40:225-235.
219. **Llovet J.M**, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, et al, (2008) Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N. Engl J. Med* **359**(4):378-90.
220. **Llovet JM**, Bru C, Bruix J, (1999) Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* **19**:329–328
221. **Llovet JM**, Bruix J, (2000) Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **32**(3):679-80.
222. **Llovet JM**, Bruix J, (2003) Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *J. Hepatology* **37**(2):429–442
223. **Llovet JM**, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, et al, (2008) Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **100**(10):698–711
224. **Llovet JM**, Real MI, Montapa X et al, (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. *Lancet* **359**(9319):1734–1739
225. **Lo CM**, Ngan H, Tso WK et al, (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **35**(5):1164–1171
226. **Loughrey MB**, Waring PM, Dobrovic A, Demetri G, et al, (2006) Polyclonal resistance in gastrointestinal stromal tumor treated with sequential kinase inhibitors. *Clin Cancer Res* **12**:6205-6206.
227. **Lu Y**, Li X, Liang K, Luwor R, et al, (2007) Epidermal growth factor receptor (EGFR) ubiquitination as a mechanism of acquired resistance escaping treatment by the anti- EGFR monoclonal antibody cetuximab. *Cancer Res* **67**:8240-8247.
228. **Lu Y**, Zi X, Pollak M, (2004) Molecular mechanisms underlying IGF-I-induced attenuation of the growth-inhibitory activity of trastuzumab (Herceptin) on SKBR3 breast cancer cells. *Int J Cancer* **108**:334-341.
229. **Lu Y**, Zi X, Zhao Y, Mascarenhas D, et al, (2001) Insulin-like growth factor-I receptor signaling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* **93**:1852-1857.
230. **Lynch TJ**, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, et al, (2004) Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **350**:2129-2139.
231. **Lyons JF**, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G, (2001) Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer*. **8**(3):219-25.
232. **Ma J**, Pulfer S, Li S, Chu J, Reed K, et al, (2001) Pharmacodynamic-mediated reduction of temozolomide tumor concentrations by the angiogenesis inhibitor TNP-470. *Cancer Res*. **61**(14):5491-8.
233. **Ma J**, Waxman D.J, (2008) Combination of antiangiogenesis with chemotherapy for more effective cancer treatment. *Mol Cancer Ther* **7**(12).
234. **Ma J**, Waxman DJ. (2009) Dominant effect of anti-angiogenesis in combination therapy involving cyclophosphamide and the VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor axitinib. *Clin Cancer Res*. **15**(2):578-88

235. **Maddala YK**, Stadheim L, Andrews JC, et al, (2004) Drop-out rates of patients with hepatocellular cancer listed for liver transplantation: Outcome with chemoembolization. *Liver Transpl* **10**:449-455
236. **Mahon FX**, Hayette S, Lagarde V, Belloc F, et al, (2008) Evidence that resistance to nilotinib may be due to BCR-ABL, Pgp, or Src kinase overexpression. *Cancer Res* **68**:9809-9816.
237. **Malagari K**, Chatzimichael K, Alexopoulou E, Sissopoulos A, Gouliamos A, Kelekis D. Transarterial chemoembolisation of unresectable hepatocellular carcinoma (HCC) with drug eluting beads (DEB): results of an open label study of 62 patients. CVIR 2007.
238. **Malka D**, Dromain C, Farace F, et al, (2007) Bevacizumab in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): preliminary results of a phase II study with circulating endothelial cell (CEC) monitoring. *J Clin Oncol*. **25**(Suppl):4570
239. **Manning G**, Whyte DB, Martinez R, Hunter T, et al, (2002) The protein kinase complement of the human genome. *Science* **298**:1912–1934
240. **Marelli L**, Stigliano R, Triantos C et al, (2007) Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc. Intervent. Radiol*. **30**(1):6–25
241. **Maluccio Mary** et al. Comparison of Survival Rates after Bland Arterial Embolization and Ablation Versus Surgical Resection for Treating Solitary Hepatocellular Carcinoma up to 7 cm *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:955–961.
242. **Mathupala SP**, Rempel A, Pedersen PL. Glucose catabolism in cancer cells: identification and characterization of a marked activation response of the type II hexokinase gene to hypoxic conditions. *J Biol Chem* 2001; 276:43407– 43412.
243. **Matsuo N**, Uchida H, Sakaguchi H, et al. Optimal lipiodol volume in transcatheter arterial chemoembolotherapy for hepatocellular carcinoma: study based on lipiodol accumulation patterns and histopathologic findings. *Semin Oncol* 1997; 24(suppl 6):61–70.
244. **McCarville MB**, Streck CJ, Dickson PV, Li CS, et al, (2006) Angiogenesis inhibitors in a murine neuroblastoma model: quantitative assessment of intratumoral blood flow with contrast-enhanced gray-scale US. *Radiology* **240**: 73–81.
245. **McKillop IH**, Schmidt CM, Cahill PA, Sitzmann JV, (1997) Altered expression of mitogen-activated protein kinase in a rat model of experimental hepatocellular carcinoma. *Hepatology* **26**: 1484–1491.
246. **McManus MT**, (2003) MicroRNAs and cancer. *Semin Cancer Biol* **13**:253-258.
247. **Medina J**, Arroyo AG, Sánchez-Madrid F, Moreno-Otero R, (2004) Angiogenesis in chronic inflammatory liver disease. *Hepatology* **39**: 1185-1195
248. **Meijerink MR**, van Crujisen H, Hoekman K, Kater M, et al, (2007) The use of perfusion CT for the evaluation of therapy combining AZD2171 with gefitinib in cancer patients. *Eur Radiol* **17**: 1700–1713
249. **Meyer CR**, Armato SG, Fenimore CP, McLennan G, et al, (2009) Quantitative imaging to assess tumor response to therapy: common themes of measurement, truth data, and error sources. *Transl Oncol*. **2** (4):198-210.
250. **Miller AA**, Murry DJ, Owzar K, et al. (2007) Pharmacokinetic (PK) and phase I study of sorafenib (S) for solid tumors and hematologic malignancies in patients with hepatic or renal dysfunction (HD or RD): CALGB 60301. *Proc Am Soc Clin Oncol*, **25**:147s, #3538.
251. **Miller JC**, Pien H.H , Sahani D, Sorensen AG, et al, (2005) Imaging Angiogenesis: Applications and Potential for Drug Development *Journal of the National Cancer Institute* **97**(3):172-87.

252. **Minami H**, Kawada K, Ebi H et al, (2005) A phase I study of BAY 43-9006, a dual inhibitor of Raf and VEGFR kinases, in Japanese patients with solid cancers. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* **23** (Suppl.): 207s (abstract 3062).
253. **Mise M**, Arai H, Higashitani M, Furutani M, et al, (1996) Clinical significance of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor gene expression in liver tumor. *Hepatology* **23**:455–464
254. **Mol CD**, Fabbro D, Hosfield DJ, (2004) Structural insights into the conformational selectivity of STI-571 and related kinase inhibitors. *Curr Opin Drug Discov Devel* **7**:639–648
255. **Monna et al.** Gastroenterol Jpn 1982. Gastroenterol Jpn. 1982 Dec;17(6):542-9. A comparison of transcatheter arterial embolization with one shot therapy for the patients with hepatic cell carcinoma.
256. **Moon WS**, Park HS, Yu KH, Park MY, et al, (2006) Expression of betacellulin and epidermal growth factor receptor in hepatocellular carcinoma: implications for angiogenesis. *Hum Pathol* **37**:1324–1332.
257. **Morgan B**, Thomas AL, Dreves J, et al, (2003) Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a biomarker for the pharmacological response of PTK787/ZK 222584, an inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases, in patients with advanced colorectal cancer and liver metastases: results from two phase I studies. *J Clin Oncol* **21**: 3955–64.
258. **Mross K**, Dreves J, Muller M, et al, (2005) Phase I clinical and pharmacokinetic study of PTK/ZK, a multiple VEGF receptor inhibitor, in patients with liver metastases from solid tumours. *Eur J Cancer* **41**: 1291–9.
259. **Mulloy R**, Ferrand A, Kim Y, Sordella R, et al, (2007) Epidermal growth factor receptor mutants from human lung cancers exhibit enhanced catalytic activity and increased *Cancer Res* **67**:2325-2330
260. **Murata R**, Nishimura Y, Hiraoka M. et al, (1997) An antiangiogenic agent (TNP-470) inhibited reoxygenation during fractionated radiotherapy of murine mammary carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* **37**(5):1107-13.
261. **Nagy P**, Friedlander E, Tanner M, Kapanen AI, et al, (2005) Decreased accessibility and lack of activation of ErbB2 in JIMT-1, a herceptin-resistant, MUC4-expressing breast cancer cell line. *Cancer Res* **65**:473-482.
262. **Nakamoto Y**, Guidotti L, Kuhlen C, et al, (1998) Immune pathogenesis of hcc *J. Exp. Med* **188**:341-50
263. **Nakamura H**, Hashimoto T, Oi H, Sawada S. Transcatheter oily chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *Radiology* 1989; **170**:783-786.
264. **Nakayama A**, Imamura H, Matsuyama Y, Kitamura H, Miwa S, Kobayashi A, Miyagawa S, Kawasaki S. Value of lipiodol computed tomography and digital subtraction angiography in the era of helical biphasic computed tomography as preoperative assessment of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2001 Jul; **234**(1):56-62.
265. **Nelson MH**, Dolder CR, (2006) Lapatinib: a novel dual tyrosine kinase inhibitor with activity in solid tumors. *Ann Pharmacother* **40**:261-269.
266. **Ng et al**, Ng IOL, Lai ECS, Ng MMT, Fan ST. Tumor Encapsulation in Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 1992; **70**:45-49.
267. **Nguyen KS**, Kobayashi S, Costa DB, et al, (2009) Acquired resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancers dependent on the epidermal growth factor receptor pathway. *Clin Lung Cancer* **10**:281-289

268. **Noro R**, Gemma A, Miyanaga A, Kosaihiro S, et al, (2007) PTEN inactivation in lung cancer cells and the effect of its recovery on treatment with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Int J Oncol* **31**:1157-1163.
269. **Novo E**, Cannito S, Zamara E, Valfrè di Bonzo L, et al, (2007) Proangiogenic cytokines as hypoxiaindependent factors stimulating migration of human hepatic stellate cells. *Am J Pathol* **170**: 1942-1953
270. **O'Dwyer PJ**, Giantonio BJ, Levy DE, Kauh JS, et al, (2007) Gefitinib in advanced unresectable hepatocellular carcinoma: results from the Eastern Cooperative Oncology Group's Study E1203 In: Proceedings of the 2006 ASCO annual meeting; *J Clin Oncol* **24**:18S [Abstract 4143].
271. **O'Neil BH**, Bernard SA, Goldberg RM, et al, (2008) Phase II study of oxaliplatin, capecitabine, and cetuximab in advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. **26**(Suppl):4604.
272. **O'Neil BH**, Williams-Goff LW, Kauh J, et al, (2009) A phase II study of AZD6244 in advanced or metastatic hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. **27**(Suppl):e15574.
273. **O'Farrell AM**, Abrams TJ, Yuen HA, Ngai TJ, et al, (2003) SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood* **101**:3597-3605.
274. **O'Hare T**, Walters DK, Stoffregen EP, Jia T, et al, (2005) In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res* **65**:4500-4505.
275. **Okita M**, Imanaka K, Chida N, Tak W.Y, et al, (2010) Phase III study of sorafenib in patients in Japan and Korea with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) treated after transarterial chemoembolization (TACE)- ASCO. Gastrointestinal Cancer Symposium Abstract No: LBA128^
276. **Okuda K**, Obata H, Jinnouchi S, Kubo Y and Nagasaki Y. Angiographic assessment of gross anatomy of hepatocellular carcinoma: Comparison of celiac angiograms and liver pathology in 100 cases. *Radiology* 1977; 123:21-29.
277. **Okuda K**, Ohtsuki T, Obata H, et al, (1985) Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* **56**(4):918-928
278. **Padhani et al** 2001]. The RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) criteria: implications for diagnostic radiologists *Br J Radiol*. 2001 Nov;74(887):983-6.
279. **Pang Roberta W.C**, Poon Ronnie T.P, (2007) From Molecular Biology to Targeted Therapies for Hepatocellular Carcinoma: The Future Is Now. *Oncology* **72**(suppl 1):30-44)
280. **Pao W**, Miller VA, Politi KA, Riely GJ, et al, (2005) Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* **2**:e73.
281. **Pao W**, Wang TY, Riely GJ, Miller VA, et al, (2005) KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* **2**:e17.
282. **Park YN**, Kim YB, Yang KM, Park C, (2000) Increased expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in the early stage of multistep hepatocarcinogenesis. *Arch Pathol Lab Med* **124**:1061-1065.
283. **Park YN**, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, et al, (1998) Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarization" in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* **22**:656-662
284. **Patterson DM**, Padhani, AR, Collins DJ. (2008) Technology insight: water diffusion Mri—a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat. Clin. Pract. Oncol*. **5**: 220-233

285. **Pawson T**, (2004) Specificity in signal transduction: from phosphotyrosine- SH2 domain interactions to complex cellular systems. *Cell* **116**:191–203
286. **Pennacchietti S**, Michieli P, Galluzzo M, Mazzone M, et al, (2003) Hypoxia promotes invasive growth by transcriptional activation of the met protooncogene. *Cancer Cell* **3**:347-361.
287. **Philip PA**, Mahoney MR, Allmer C, et al, (2005) Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. *J Clin Oncol*. **23**:6657–63.
288. **Pillay V**, Allaf L, Wilding AL, Donoghue JF, et al, (2009) The plasticity of oncogene addiction: implications for targeted therapies directed to receptor tyrosine kinases. *Neoplasia* **11**:448-458.
289. **Pinter M**, Sieghartr W, Graziadei I, Vogel W, et al, (2009) Sorafenib in Unresectable Hepatocellular Carcinoma from Mild to Advanced Stage Liver Cirrhosis. *The Oncologist* **14**:70–76
290. **Pinzani M**, Rombouts K, (2004) Liver fibrosis: from the bench to clinical targets. *Dig Liver Dis* **36**: 231-242
291. **Pogribny IP**, Filkowski JN, Tryndyak VP, Golubov A, et al, (2010) Alterations of microRNAs and their targets are associated with acquired resistance of MCF-7 breast cancer cells to cisplatin. *Int J Cancer* Jan 22. [Epub ahead of print]
292. **Pompili et. al**. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence Liver Transplant]. *Liver Transpl*. 2005;11(9):1117-26.
293. **Poon et. al** Wai Kuen Tso, Roberta W. C. Pang, Kelvin K. C. NG, Regina Woo, Kin Shing Tai, and Sheung Tat Fan A Phase I/II Trial of Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma Using a Novel Intra-Arterial Drug-Eluting Bead *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (2007);5:1100–1108.
294. **Poon RT**, Chung KK, Cheung ST, Lau C, et al, (2004b) Clinical significance of thrombospondin 1 expression in hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**:4150–4157.
295. **Poon RT**, Fan ST, Wong J, (2003) Clinical significance of angiogenesis in gastrointestinal cancers: a target for novel prognostic and therapeutic approaches. *Ann Surg* **238**: 9–28.
296. **Poon RT**, Lau C, Pang R, Ng KK, et al, (2007) High serum vascular endothelial growth factor levels predict poor prognosis after radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: importance of tumor biomarker in ablative therapies. *Ann Surg Oncol* **14**:1835–1845.
297. **Poon RT**, Lau C, Yu WC, Fan ST, et al, (2004a) High serum levels of vascular endothelial growth factor predict poor response to transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Oncol Rep* **11**:1077–1084.
298. **Poon RT**, Lau CP, Cheung ST, Yu WC, et al, (2003a) Quantitative correlation of serum levels and tumor expression of vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer Res* **63**:3121–3126.
299. **Price-Schiavi SA**, Jepson S, Li P, Arango M, et al, (2002) Rat Muc4 (sialomucin complex) reduces binding of anti-ErbB2 antibodies to tumor cell surfaces, a potential mechanism for hereceptin resistance. *Int J Cancer* **99**:783-791.
300. **Puri N**, Salgia R, (2008) Synergism of EGFR and c-Met pathways, cross-talk and inhibition, in non-small cell lung cancer. *J Carcinog* **7**:9.

301. **Purez Saborido B**, Meneu JC, Moreno E, Garcva I, et al, (2005) Is transarterial chemoembolization necessary before liver transplantation for hepatocellular carcinoma? *Am J Surg* **190**(3):383–7.
302. **Rahmani M**, Davis EM, Bauer C, Dent P, et al, (2005) Apoptosis induced by the kinase inhibitor BAY 43-9006 in human leukemia cells involves down-regulation of Mcl-1 through inhibition of translation. *J Biol Chem* **280**:35217–27.
303. **Rahmani M**, Davis EM, Crabtree TR, Habibi JR, et al, (2007) The kinase inhibitor sorafenib induces cell death through a process involving induction of endoplasmic reticulum stress. *Mol Cell Biol*. **27**:5499–513.
304. **Ramanathan RK**, Belani CP, Singh DA, Tanaka M, et al, (2009) A phase II study of lapatinib in patients with advanced biliary tree and hepatocellular cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **64**:777–83.
305. **Ramsey DE**, van der Wal BCH, Kobeiter H, Kim HS, Hartnell GG, Geschwind JF. Transcatheter arterial chemoembolization of liver tumors: effects of embolization protocol on subsequent arterial patency and injectable volume of chemotherapy. Presented at the 27th Annual Meeting of the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology, Baltimore, Md, April 11, 2002.
306. **Rankin EB**, Giaccia AJ, (2008) The role of hypoxia-inducible factors in tumorigenesis. *Cell Death Differ* **15**: 678-685
307. **Raoul JL**, (2008) Natural History of Hepatocellular Carcinoma and Current Treatment Options. *Semin Nucl Med*. **38**(2):S13-8.
308. **Raoul JL**, Finn RS, Kang YK, Park JW, et al, (2009) An open-label phase II study of first- and second-line treatment with brivanib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC). In: Proceedings of the 2009 ASCO annual meeting; *J Clin Oncol* **27**:15s [Abstract 4577].
309. **Ratain MJ**, Eisen T, Stadler WM, Flaherty KT, et al, (2006) Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **24**:2505–2512.
310. **Reichert, J.M**, Rosensweig, C.J., Faden, L. B, Dewitz, M.C, (2005) Monoclonal antibody successes in the clinic. *Nature Biotechnol*. **23**: 1073–1078.
311. **Ren Y**, Tsui HT, Poon RT, Ng IO, et al, (2003) Macrophage migration inhibitory factor: roles in regulating tumor cell migration and expression of angiogenic factors in hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* **107**:22–29.
312. **Ribatti D**, Nico B, Mangieri D, Longo V, et al, (2007) In vivo inhibition of human hepatocellular carcinoma related angiogenesis by vinblastine and rapamycin. *Histol Histopathol* **22**:285–9.
313. **Ricci C**, Scappini B, Divoky V, Gatto S, et al, (2002) Mutation in the ATP-binding pocket of the ABL kinase domain in an STI571-resistant BCR/ABL-positive cell line. *Cancer Res* **62**:5995-5998.
314. **Riesterer O**, Honer M, Jochum W, Oehler C, et al, (2006) Ionizing radiation antagonizes tumor hypoxia induced by antiangiogenic treatment. *Clin Cancer Res* **12**:3518–24.
315. **Roche-Lestienne C**, Soenen-Cornu V, Grardel-Duflos N, Lai JL, et al, (2002) Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood* **100**:1014-1018.

316. **Roncalli M**, Roz E, Coggi G, Roco Di, et al, (1999) Minola the vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrotic liver: implications for diagnosis and classification, *Hepatology* **30**:1174-1178
317. **S. Herber Z S**, Biesterfeld Z U, Franz Z J, Schneider Z J, Thies Z M, Schuchmann Z C, Du"ber Z M, B. Pitton Z G, Otto. Correlation of Multislice CT and Histomorphology in HCC Following TACE: Predictors of Outcome. *Cardiovascular Interventional Radiology*.
318. **Sahin F**, Kannangai R, Adegbola O, Wang J, et al, (2004) mTOR and P70 S6 kinase expression in primary liver neoplasms. *Clin Cancer Res* **10**: 8421– 8425
319. **Sala M**, Forner A, Varela M, Bruix J. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2005; 25(2):171-180.
320. **Salem R**, Lewandowski RJ, Atassi B, Gordon SC, Gates VL, Barakat O, Sergie Z, Wong C-YO, and Thurston KG. Treatment of Unresectable Hepatocellular Carcinoma with Use of ⁹⁰Y Microspheres (TheraSphere): Safety, Tumor Response, and Survival. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1627–1639.
321. **Salem R**, Thurston K G, Carr BI, Goin JE, and Geschwind J-FH. Yttrium-90 Microspheres: Radiation Therapy for Unresectable Liver Cancer. *J Vasc Interv Radiol* 2002; 13:S223–S229
322. **Sasaki Y**, Imaoka S, Kasugai H, Fujita M, Kawamoto S, Ishiguro S, Kojima J, Ishikawa O, Ohigashi H,
323. **Furukawa H**, Koyama H, Iwanaga T. A new approach to chemoembolization therapy for hepatoma using ethiodized oil, cisplatin, and gelatin sponge. *Cancer* 1987; 60:1194 –1203.
324. **Sauer PKT**, Schemmer P, Mehrabi A, Stremmel W, et al, (2005) Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: is there evidence for expanding the selection criteria? *Transplantation* **80**:105-108.
325. **Schemmer P**, Friess H, B"ochler MW, (2002) Recent advances in surgical therapy for primary and metastatic liver cancer. *Ann Surg Hepatol* **7**:124-133
326. **Schlessinger J**, (2000) Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* **103**:211–225
327. **Seike M**, Goto A, Okano T, Bowman ED, et al, (2009) MiR-21 is an EGFR-regulated antiapoptotic factor in lung cancer in never-smokers. *Proc Natl Acad Sci USA* **106**:12085-12090.
328. **Semela D**, Das A, Langer D, Kang N, et al, (2008) Platelet-derived growth factor signaling through ephrin-b2 regulates hepatic vascular structure and function. *Gastroenterology* **135**: 671-679
329. **Semela D**, Piguet AC, Kolev M, Schmitter K, et al, (2007) Vascular remodelling and antitumoral effects of mTOR inhibition in a rat model of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* **46**:840–848.
330. **Sergio A**, Cristofori C, Cardin R et al, (2008) Transcatheter arterial chemoembolization (TACE) in hepatocellular carcinoma (HCC): the role of angiogenesis and invasiveness. *Am. J. Gastroenterol.* **103**(4):914–921
331. **Shattuck DL**, Miller JK, Carraway KL, Sweeney C, et al, (2008) Met receptor contributes to trastuzumab resistance of Her2-overexpressing breast cancer cells. *Cancer Res* **68**:1471-1477.
332. **Shih WL**, Kuo ML, Chuang SE, Cheng AL, et al, (2000) Hepatitis B virus X protein inhibits transforming growth factor-beta-induced apoptosis through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase pathway. *J Biol Chem* **275**: 25858–25864.

333. **Siegel AB**, Cohen EI, Ocean A, Lehrer D, et al, (2008) Phase II trial evaluating the clinical and biologic effects of bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **26**:2992–2998.
334. **Sieghart W**, Fuereder T, Schmid K, Cejka D, et al, (2007) Mammalian target of rapamycin pathway activity in hepatocellular carcinomas of patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* **83**:425–32.
335. **Sierra JF**, Cepero V, Giordano V et al, (2010) Molecular mechanisms of acquired resistance to tyrosine kinase targeted therapy *Molecular Cancer* **9**:75
336. **Sirma H**, Giannini C, Poussin K, Paterlini P, et al, (1999) Normal and Malignant Liver Cell Growth: *FALK Workshop Fleig WE (ed). Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers*, pp. 171 ± 186.
337. **Sleijfer S**, Wiemer E, Seynaeve C, Verweij J, (2007) Improved insight into resistance mechanisms to imatinib in gastrointestinal stromal tumors: a basis for novel approaches and individualization of treatment. *Oncologist* **12**:719-726.
338. **Sok JC**, Coppelli FM, Thomas SM, Lango MN, et al, (2006) Mutant epidermal growth factor receptor (EGFRvIII) contributes to head and neck cancer growth and resistance to EGFR targeting. *Clin Cancer Res* **12**:5064-5073.
339. **Song BC**, Chung YH, Kim JA et al, (2001) Association between insulin-like growth factor-2 and metastases after transcatheter arterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma. *Cancer* **91**(12):2386–2393
340. **Sonpavde G**, Hutson TE, Rini BI. (2008) Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* **17**:741–8.
341. **Sorensen AG**, (2006) Magnetic resonance as a cancer imaging biomarker. *J. Clin. Oncol* **24**:3274–3281
342. **Sorensen AG**, Batchelor TT, Zhang WT, Chen PJ, et al. (2009) A “vascular normalization index” as potential mechanistic biomarker to predict survival after a single dose of cediranib in recurrent glioblastoma patients: insights from a phase ii study. *Cancer Res.* **69**(13):5296-300
343. **Sun W**, Haller DG, Mykulowycz K, et al, (2007) Combination of capecitabine, oxaliplatin with bevacizumab in treatment of advanced hepatocellular carcinoma (HCC): a phase II study. *J Clin Oncol.* **25**(Suppl):4574
344. **Sze DY**, et al Razavi MK, So SK, Jeffrey RB Jr. Impact of multidetector CT hepatic arteriography on the planning of chemoembolization treatment of hepatocellular carcinoma *AJR* 2001; 177:1339 –1345, Hirai T, et al. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001; 24:176 –179].
345. **Tajima T**, Honda H, Taguchi K, Asayama Y, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Irie H, Aibe H, Shimada M and Masuda K. Sequential hemodynamic change in hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules: CT angiography and pathologic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:885– 897.
346. **Takayasu K**, Shima Y, Muramatsu Y, Moriyama N, Yamada T, Makuuchi M, Hasegawa H and Hirohashi S. Hepatocellular carcinoma: treatment with intraarterial iodized oil with and without chemotherapeutic agents. *Radiology* 1987; 163:345–351.
347. **Tanaka H**, Yamamoto M, Hashimoto N, Miyakoshi M, et al, (2006) Hypoxia-independent overexpression of hypoxia-inducible factor 1alpha as an early change in mouse hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* **66**:11263–11270.
348. **Tanaka R**, Kimura S, (2008) Abl tyrosine kinase inhibitors for overriding Bcr-Abl/T315I: from the second to third generation. *Expert Rev Anticancer Ther* **8**:1387-1398.

349. **Tanaka S**, Mori M, Sakamoto Y, Makuuchi M, et al, (1999) Biologic significance of angiopoietin-2 expression in human hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest* **103**:341–345.
350. **Tang TC**, Poon RT, Lau CP, Xie D, et al, (2005) Tumor cyclooxygenase-2 levels correlate with tumor invasiveness in human hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **11**:1896–1902.
351. **Taniguchi K**, Roberts LR, Aderca IN, Dong X, et al, (2002) Mutational spectrum of betacatenin, AXIN1, and AXIN2 in hepatocellular carcinomas and hepatoblastomas. *Oncogene* **21**: 4863–4871.
352. **Taub R**, (2004) Liver regeneration: from myth to mechanism. *Nat Rev Mol Cell Biol* 836–847.
353. **Teicher BA**, (1996) A systems approach to cancer therapy. (Antioncogenics + standard cytotoxics—mechanism (s) of interaction). *Cancer Metastasis Rev.* **2**:247-72
354. **Terada T**, Nakanuma Y, (1995) Arterial elements and perisinusoidal cells in borderline hepatocellular nodules and small hepatocellular carcinomas. *Histopathology* **27**: 333– 339.
355. **the orally active raf kinase inhibitor BAY 43-9006 in human tumor xenograft models.** *Proc Am Assoc Cancer Res* **42**:923.
356. **Therasse P**, Arbuck S.G, Eisenhauer E.A, Wanders J, et al, (2000) New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute* **92** (3)
357. **Therasse P**, Eisenhauer E.A, Verweij J et al, (2006) RECIST revisited: A review of validation studies on tumour assessment. *European Journal of Cancer* **42**:1031-1039
358. **Thomas MB**, Chadha R, Glover K, et al, (2007) Phase 2 study of erlotinib in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* **110**:1059–67.
359. **Thomas MB**, Morris JS, Chadha R, Iwasaki M, et al, (2009) Phase II trial of the combination of bevacizumab and erlotinib in patients who have advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* **27**:843–50.
360. **Tomida A**, Tsuruo T, (1999) Drug resistance mediated by cellular stress response to the microenvironment of solid tumors. *Anticancer Drug Des.* **14**:169–77.
361. **Troiani T**, Serkova NJ, Gustafson DL, et al, (2007) Investigation of two dosing schedules of vandetanib (ZD6474), an inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and epidermal growth factor receptor signaling, in combination with irinotecan in a human colon cancer xenograft model. *Clin Cancer Res* **13**:6450–8.
362. **Trowe T**, Boukouvala S, Calkins K, Cutler RE Jr, et al, (2008) EXEL-7647 inhibits mutant forms of ErbB2 associated with lapatinib resistance and neoplastic transformation. *Clin Cancer Res* **14**:2465-2475.
363. **Tuma RS**, (2007) With targeted drugs, chronic myelogenous leukemia therapy may follow HIV's model. *J Natl Cancer Inst* **99**:192-194.
364. **Turke AB**, Zejnullahu K, Wu YL, Song Y, et al, (2010) Preexistence and Clonal Selection of MET Amplification in EGFR Mutant NSCLC. *Cancer Cell* **17**:77-88.
365. **Twu JS**, Lai MY, Chen DS, Robinson WS, (1993) Activation of protooncogene c-jun by the X protein of hepatitis B virus. *Virology* **192**: 346–350.
366. **Ueda S**, Basaki Y, Yoshie M, Ogawa K, et al, (2006) PTEN/Akt signaling through epidermal growth factor receptor is prerequisite for angiogenesis by hepatocellular carcinoma cells that is susceptible to

367. **Valabrega G**, Montemurro F, Sarotto I, Petrelli A, et al, (2005) TGF α expression impairs Trastuzumab-induced HER2 downregulation. *Oncogene* **24**:3002-3010.
368. **Van Jaarsveld MT**, Helleman J, Berns EM, Wiemer EA, (2010) MicroRNAs in ovarian cancer biology and therapy resistance. *Int J Biochem Cell Biol* in press.
369. **Van Persijn van Meerten E.L**, Gelderblom H, Bloem J.L, et al, (2010) RECIST revised: implications for the radiologist. A review article on the modified RECIST guideline *Eur Radiol.* **20**(6):1456-67
370. **Varela M**, Real MI, Burrel M et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol.* 2007; 46(3):474-481
371. **Verheul HM**, Pinedo HM, (2007) Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev* **7**:475–85.
372. **Verheul HM**, Voest EE, Schlingemann RO. et al, (2004) Are tumors angiogenesis-dependent? *J Pathol.* **202**(1):5-13.
373. **Villanueva A**, Toffanin S, Llove J.M, (2008) Linking molecular classification of hepatocellular carcinoma and personalized medicine: preliminary steps. *Curr Opin Oncol.* **20**(4):444-53
374. **Villanueva A**. Newell P, Chiang DY, Friedman SL, et al, (2009) Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* **27**:55-76
375. **Vitale A**, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, et al, (2010) Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: a cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety *Hepatology.* **51**(1):165-73.
376. **Vogl T.J**, Naguib Nagy N.N, Nour-Eldin A, et al, (2009) Review on transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma: Palliative, combined, neoadjuvant, bridging, and symptomatic indications. *European Journal of Radiology* **72**:505–516
377. **Von Bubnoff N**, Engh RA, Aberg E, Sanger J, et al, (2009) FMS-Like Tyrosine Kinase 3-Internal Tandem Duplication Tyrosine Kinase Inhibitors Display a Nonoverlapping Profile of Resistance Mutations In vitro. *Cancer Res* **69**:3032.
378. **Wahl RL**, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA, (2009) From RECIST to PERCIST: evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med* **50**:122S–150S
379. **Wang R**, Kobayashi R, Bishop JM, (1996) Cellular adherence elicits ligand-independent activation of the Met cell-surface receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**:8425-8430.
380. **Weiner DB**, Liu J, Cohen JA, Williams WV, et al, (1989) A point mutation in the neu oncogene mimics ligand induction of receptor aggregation. *Nature* **339**:230-231.
381. **Weiss GJ**, Bemis LT, Nakajima E, Sugita M, et al, (2008) EGFR regulation by microRNA in lung cancer: correlation with clinical response and survival to gefitinib and EGFR expression in cell lines. *Ann Oncol* **19**:1053-1059.
382. **Weissleder R.** (2002) Scaling down imaging: molecular mapping of cancer in mice. *Nat Rev* **2**:11–8.
383. **Wheeler DL**, Huang S, Kruser TJ, Nechrebecki MM, et al, (2008) Mechanisms of acquired resistance to cetuximab: role of HER (ErbB) family members. *Oncogene* **27**:3944-3956
384. **Wheeler DL**, Iida M, Kruser TJ, Nechrebecki MM, et al, (2009) Epidermal growth factor receptor cooperates with Src family kinases in acquired resistance to cetuximab. *Cancer Biol Ther* **8**:696-703.
385. **Wildiers H**, Guetens G, De Boeck G, et al, (2003) Effect of antivascular endothelial growth factor treatment on the intratumoral uptake of CPT-11. *Br J Cancer* **88**:1979–86.

386. **Wilhelm S**, Housley T, Kennure N, (2001) A novel diphenylurea raf kinase inhibitor (RKI) blocks the Raf/MEK/ERK pathway in tumor cells. *Proc Am Assoc Cancer Res* **42**:923.
387. **Wilhelm SM**, Carter C, Tang L, Wilkie D, et al, (2004) BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res.* **64**(19):7099-109.
388. **Willett CG**, Boucher Y, di Tomaso E, Duda DG, et al. (2004) Direct evidence that the VEGF-specific antibody bevacizumab has antivascular effects in human rectal cancer. *Nat Med* **10**:145-7.
389. **Winkler F**, Kozin S.V, Tong R.T, Chae S.S, et al, (2004) Kinetics of vascular normalization by VEGFR2 blockade governs brain tumor response to radiation: Role of oxygenation, angiopoietin-1, and matrix metalloproteinases. *Cancer Cell* **6**:553-563
390. **Wong CM**, Fan ST, Ng IO, (2001) Beta-catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer* **92**: 136–145
391. **Wood LS**, (2006) Managing the side effects of sorafenib and sunitinib. *Community Oncol* **3**:558-62.
392. **Worns MA**, Weinmann A, Pfingst K, et al, (2009) Safety and efficacy of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in consideration of concomitant stage of liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol.* **43**:489–495.
393. **Wullschlegel S**, Loewith R, Hall MN, (2006) TOR signaling in growth and metabolism. *Cell* **124**:471–84.
394. **Xia, W.** et al, (2005) Combining lapatinib (GW572016), a small molecule inhibitor of ErbB1 and ErbB2 tyrosine kinases, with therapeutic anti-ErbB2 antibodies enhances apoptosis of ErbB2-overexpressing breast cancer cells. *Oncogene* **24**:6213–6221
395. **Yamada R**, Nakatsuka H, Nakamura K, et al., “Hepatic artery embolization in 32 patients with unresectable hepatoma”, *Osaka City Med J* (1980);26(2): pp. 81–96.
396. **Yamada R**, Sato M, Kawabata M, et al., “Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma”, *Radiology* (1983);148(2): pp. 397–401.
397. **Yamamoto T**, Hirohashi K, Kaneda K, Ikebe T, et al, (2001) Relationship of the microvascular type to the tumor size, arterialization and dedifferentiation of human hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* **92**:1207– 1213.
398. **Yankeelov TE**, Lepage M, Chakravasthy A, Broome EE, et al, (2007) Integration of quantitative DCE-MRI and ADC mapping to monitor treatment response in human breast cancer: initial results. *Magn Reson Imaging* **25**(1):1-13.
399. **Yano S**, Wang W, Li Q, Matsumoto K, et al, (2008) Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* **68**:9479-9487
400. **Yao FY**, Hirose R, LaBerge JM, Davern TJ III, et al, (2005) A prospective study on downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation. *Liver Transpl* **11**:1505-1514.
401. **Yarden Y**, Schlessinger J, (1987) Self-phosphorylation of epidermal growth factor receptor: evidence for a model of intermolecular allosteric activation. *Biochemistry* **26**:1434-1442.
402. **Yeo W**, Mok TS, Zee B, et al. (2005) A randomized phase III study of doxorubicin versus cisplatin/interferon alpha-2b/doxorubicin/ fluorouracil (PIAF) combination chemotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* **97**:1532-8.
403. **Yoshiji H**, Kuriyama S, Yoshii J, Ikenaka Y, et al, (2003) Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis. *Gut* **52**:1347 1354

404. **You L**, He B, Xu Z, Uematsu K, et al, (2004) An anti-Wnt-2 monoclonal antibody induces apoptosis in malignant melanoma cells and inhibits tumor growth. *Cancer Res* **64**: 5385–5389.
405. **Yu C**, Bruzek LM, Meng XW, et al, (2005) The role of Mcl-1 downregulation in the proapoptotic activity of the multikinase inhibitor BAY 43-9006. *Oncogene* **24**: 6861–9.
406. **Zhang J**, Yang PL, Gray NS, (2009) Targeting cancer with small molecule kinase inhibitors. *Nat Rev Cancer* **9**:28-39.
407. **Zhang ZL**, Liu ZS, Sun Q, (2006) Expression of angiopoietins, Tie2 and vascular endothelial growth factor in angiogenesis and progression of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* **12**:4241–4245.
408. **Zhou J**, Fan J, Wang Z, Wu ZQ, et al, (2006) Conversion to sirolimus immunosuppression in liver transplantation recipients with hepatocellular carcinoma: report of an initial experience. *World J Gastroenterol* **12**: 3114– 3118.
409. **Zhou J**, Tang ZY, Fan J, Wu ZQ, et al, (2000) Expression of platelet-derived endothelial cell growth factor and vascular endothelial growth factor in hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *J Cancer Res Clin Oncol* **126**:57–61.
410. **Zhou Q**, Guo P, Gallo JM, (2008) Impact of angiogenesis inhibition by sunitinib on tumor distribution of temozolomide. *Clin Cancer Res* **14**: 1540–9.
411. **Zhu AX**, Sahani DV, Duda DG, di Tomaso E, et al, (2009) Efficacy, safety and potential biomarkers of sunitinib monotherapy in advanced hepatocellular carcinoma: A phase ii study. *J. Clin. Oncol.* **27**(18):3027-35.
412. **Zhu AX**, Blaszkowsky LS, Ryan DP, et al, (2006) Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol.* **24**:1898–903.
413. **Zhu AX**, et al, (2010) Systemic Treatment of Hepatocellular Carcinoma: Dawn of a New Era? *Ann Surg Oncol* **17**:1247–1256
414. **Zhu AX**, Sahani DV, di Tomaso E, Duda D, et al, (2007) A phase II study of sunitinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. In: Proceedings of the 2007 ASCO annual meeting; *J Clin Oncol* **25**:18S [Abstract 4637A].
415. **Zhu AX**, Stuart K, Blaszkowsky LS, et al, (2007) Phase 2 study of cetuximab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancer.* **110**:581–9.
416. **Zhu AX**. et al, Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2008 Jan 15;112(2):250-9.