

A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése

Konszenzuskonferencia, Budapest, 2021. április 24.

Magyar Hepato-Pancreatico-Biliaris (HPB) Kutatócsoport, Budapest¹

Szervezőbizottság:

Dr. Hahn Oszkár¹, Dr. Szijártó Attila¹, Dr. Pekli Damján¹,
Dr. Fülöp András¹, Dr. Kokas Bálint¹, Dr. Bárdos Dávid¹

Szakértői névsor:

Dr. András Csilla², Dr. Bartek Péter³, Dr. Battyáni István⁴, Dr. Bezilla János⁵, Dr. Bodoky György⁶,
Dr. Bursics Attila⁷, Dr. Dank Magdolna⁸, Dr. Dankovics Zsófia⁹, Dr. Deák Pál Ákos¹, Dr. Dede Kristóf⁷,
Dr. Demeter Gyula⁶, Dr. Doros Attila¹, Dr. Dudás Ibolyka¹⁰, Dr. Egyed Zsófia¹¹, Dr. Farkas Róbert¹²,
Dr. Gerlei Zsuzsanna¹, Dr. Györke Tamás¹⁰, Dr. Hagymási Krisztina¹, Dr. Hahn Oszkár¹, Dr. Hitre Erika¹³,
Dr. Hóhn József¹⁴, Dr. Jancsik Viktor¹⁵, Dr. Káposztás Zsolt¹⁶, Dr. Király István¹⁷, Dr. Kiss András¹⁸,
Dr. Kóbori László¹, Dr. Kupcsulik Péter¹, Dr. Lakatos Gábor⁶, Dr. Lázár István¹⁹, Dr. Lóderer Zoltán²⁰,
Dr. Mersich Tamás²¹, Dr. Nagy Endre²², Dr. Oláh Attila²³, Dr. Pajor Péter²⁴, Dr. Papp András²⁵, Dr. Pár Gabriella²⁶,
Dr. Patyánik Mihály¹², Dr. Pekli Damján¹, Dr. Petrányi Ágota⁸, Dr. Petri András¹⁴, Dr. Piros László¹,
Dr. Schuller János²⁷, Dr. Sikorszki László²⁸, Dr. Szabó József¹, Dr. Székely Eszter¹⁸, Dr. Szijártó Attila¹,
Dr. Szombati Andrea²⁹, Dr. Torday László¹⁴, Dr. Tóth Judit³⁰, Dr. Tóth Lajos Barna³², Dr. Werling Klára¹

Zsúri:

Dr. Dósa Edit³³, Dr. Harsányi László¹, Dr. Horváth Zsolt³⁴, Dr. István Gábor³⁵, Dr. Landherr László¹²,
Dr. Lázár György¹⁴, Dr. Lengyel Gabriella¹, Dr. Lővey József³⁶, Dr. Mangel László³⁷,
Dr. Maurovich Horváth Pál¹⁰, Dr. Nemes Balázs³⁵, Dr. Palkó András²², Dr. Schaff Zsuzsa¹⁸,
Dr. Szalay Ferenc⁸, Dr. Szűcs Ákos¹, Dr. Vereczkei András²⁵

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest

²Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkológiai Klinika, Debrecen

³Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Radiológiai Osztály, Győr

⁴Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Pécs

⁵Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Mellkas- és Érszabó Osztály, Miskolc

⁶Dél-pesti Centrumkórház, Onkológiai Osztály, Budapest

⁷Uzsoki Utcai Kórház, Sebészeti-Onkosebészeti Osztály, Budapest

⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Budapest

⁹Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Onkoradiológiai Osztály, Szombathely

¹⁰Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Orvosi Képző Osztály, Budapest

¹¹Uzsoki Utcai Kórház, Központi Röntgen Diagnosztika, Budapest

¹²Uzsoki Utcai Kórház, Fővárosi Onkoradiológiai Központ, Budapest

¹³Országos Onkológiai Intézet, „B” Belgyógyászati-Onkológiai Osztály és Klinikai Farmakológiai Osztály, Budapest

¹⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti Klinika, Szeged

¹⁵Debreceni Egyetem, Kenézy Gyula Campus, Felnőtt Infektológiai Részleg, Debrecen

¹⁶Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Viscerális Daganatsebészeti Egység, Kaposvár

¹⁷Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Intervenció és Kardiovaszkuláris Radiológia Részleg, Szombathely

¹⁸Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sz. Patológiai Intézet, Budapest

¹⁹Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház, Intervenció Radiológiai Osztály, Miskolc

²⁰Markusovszky Egyetemi Oktatókórház, Általános, Ér- és Plasztikai Sebészeti Osztály, Szombathely

²¹Országos Onkológiai Intézet, Daganatsebészeti Központ, Hasi Sebészeti Osztály, Budapest

²²Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Radiológiai Klinika, Szeged

²³Petz Aladár Megyei Oktató Kórház, Általános Sebészeti Osztály, Győr

²⁴Szent Borbála Kórház, Központi Radiológia, Tatabánya

²⁵Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Pécs

²⁶Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Belgyógyászati Klinika, Pécs

²⁷Uzsoki Utcai Kórház, II. Belgyógyászati Osztály, Gasztroenterológia, Budapest

²⁸Bács-Kiskun Megyei Kórház, Általános Sebészeti Osztály, Kecskemét

²⁹Dél-pesti Centrumkórház, Belgyógyászati Osztály, Budapest

³⁰Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Orvosi Képző Osztály, Radiológia, Debrecen

³¹Országos Onkológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Osztály, Budapest

³²Szabolcs-Szatmár-Bereg Megyei Jósza András Oktatókórház, Sebészeti Osztály, Nyíregyháza

³³Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Városmajori Szív- és Érgyógyászati Klinika, Budapest

³⁴Bács-Kiskun Megyei Kórház, Onkoradiológiai Központ, Kecskemét

³⁵Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Sebészeti Klinika, Budapest

³⁶Országos Onkológiai Intézet, Sugartherápiás Osztály, Budapest

³⁷Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Onkoterápiás Intézet, Pécs

Érvényesség

„A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése – konszenzuskonferencia” anyaga és az ebből készült jelen útmutató a 2021. április 24-én megtartott budapesti konferencián történt kihirdetésétől a módosításig vagy visszavonásig érvényes.

(Beérkezett: 2021. október 15.; elfogadva: 2021. november 15.)

Rövidítések

18F-FDG = 18F-fluordezoxiglükóz; AASLD = (American Association for the Study of Liver Diseases) Amerikai Májkutató Társaság; AFP = alfa-fetoprotein; AJCC = (American Joint Committee on Cancer) Amerikai Rákellenes Bizottság; ALBI = albumin/bilirubin arány; ALD = (alcoholic liver disease) alkoholos májbetegség; ALICE = albumin–indocyanine green evaluation; ALPPS = associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy; APHE = arterial phase hyperenhancement; ART score = (assessment for retreatment with TACE) TACE-újrakezelést értékelő pontrendszer; ASC = autoimmune sclerosing cholangitis; BCLC = Barcelona Clinic Liver Cancer; BILCHE = (bilirubin–cholinesterase score) bilirubin–kolinészteráz-pontrendszer; BSC = (best supportive care) a legjobb egészségügyi ellátás; CASH = (chemotherapy-associated steatohepatitis) kemoterápia okozta toxikus májkárosodás; CCC = cholangiocellularis carcinoma; CEUS = (contrast-enhanced ultrasound) kontrasztanyagossal ultrahangvizsgálat; CLIP = Cancer of the Liver Italian Program; COVID-19 = (coronavirus disease 2019) koronavírus-betegség 2019; CRS = (cytoreductive surgery) sejtszűrés sebészeti; CT = (computed tomography) komputertomográfia; CUPI = Chinese University Prognostic Index; DAA = (direct-acting antiviral) direkt hatású vírusellenes szer; DEB = (drug-eluting beads) gyógyszerkibocsátó gyöngyök; DFS = (disease-free survival) betegségmentes túlélés; dMMR = mismatch repair deficient; DNS = dezoxiribonukleinsav; EASL = (European Association for the Study of the Liver) Európai Májkutató Társaság; ECOG-status = (Eastern Cooperative Oncology Group) Keleti Kooperatív Onkológiai Csoport szerinti állapot (a beteg általános állapotát kifejező mutatószámok); FLR = (future liver remnant) reszekció utáni maradék májjármány; FLRV = (future liver remnant volume) reszekció utáni maradék májvolumen; FNAB = (fine-needle aspiration biopsy) finomtű-aspirációs biopszia; GRADE = (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) módszer szakmai ajánlások értékelésére, fejlesztésére, megítélésére; HBsAg = HBV-felszíni antigén; HBV = hepatitis B-vírus; HCC = hepatocellularis carcinoma; HCV = hepatitis C-vírus; HDV = hepatitis D-vírus; HIFU = (high-intensity focused ultrasound) nagy intenzitású fókuszált ultrahang; HIPEC = (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) hipertermiás hasüregi kemoterápia; HKLC = Hong Kong Liver Cancer Staging; HPB = hepato-pancreaticobiliaris; ICG = (indocyanine green) indociánzöld; IgG = immunoglobulin-G; IOUS = (intra-operative ultrasound) intraoperatív ultrahang; JIS score = Japan Integrated Staging score; MDCT = multidetektoros CT; MELD = (model for end-stage liver disease) a végstádiumú májbetegség modellje; MR = (magnetic resonance) mágneses rezonancia; MRI = (magnetic resonance imaging) mágnesesrezonancia-képpalkotás; MSI = mikroszatellita-instabilitás; MSI-H = (MSI-high) magas MSI; NAFLD = (non-alcoholic fatty liver disease) nem alkoholos zsírmájbetegség; NASH = (non-alcoholic steatohepatitis) nem alkoholos eredetű steatohepatitis; NEAK = Nemzeti Egészség-

biztosítási Alapkezelő; NTRK = neurotrofikus tropomiozin receptor-tirozin-kináz; OS = (overall survival) teljes túlélés; PAGE-B-score = Platelet Age Gender–HBV; PD = (programmed death) programozott sejthalál; PET/CT = pozitronemissziós tomográfiával kombinált CT; PHLF = (post-hepatectomy liver failure) posthepatectomiás májelégtelenség; PIVKA-II = protein induced by vitamin K absence-II; PV = (portal vein) vena portae; PVE = (portal vein embolization) vena portae embolisatio; PVL = (portal vein ligation) vena portae ligatura; PVO = (portal vein occlusion) vena portae occlusio; RECIST = (response evaluation criteria in solid tumors) tumorválasz-értékelési kritériumok szolid daganatokban; RFA = rádiófrekvenciás ablatio; SBRT = (stereotactic body radiation therapy) stereotaxiás testsugárterápia; sFLR = (standardized future liver remnant) reszekció utáni standardizált, maradék májjármány; sFLV = (standardized future liver volume) reszekció utáni maradék standardizált májvolumen; SIRT = (selective internal radiotherapy) szelektív belső sugárterápia; SOS = sinusoidális obstrukciós szindróma; SPECT = (single-photon emission computed tomography) egyfoton-emissziós komputertomográfia; SVR = (sustained virological response) tartós vírusmentességi arány; TACE = transzkatéteres arterialis chemoembolisatio; TAE = transarterialis embolisatio; TMB = (tumor mutation burden) a tumor mutációk terhe (a tumoros szövet genetikai jellemzője); ttkg = testtömegkilogram; UH = ultrahang; VEGF = (vascular endothelial growth factor receptor) a vascularis endothelialis növekedési faktor receptora

TARTALOM**Bevezetés, Módszerek**

1. HCC-surveillance Magyarországon
2. A kezelés előtti betegszelekció módjai, kérdései
3. HCV-, HBV-fertőzött HCC-betegek kezelési gyakorlata
4. Diagnosztika és staging
5. Staging
6. A kezelést meghatározó klinikai, patológiai és molekuláris prognosztikai faktorok
7. A májreszekció szerepe a HCC kezelésében
8. A májtranszplantáció szerepe a HCC kezelésében
9. A (hő)ablatio szerepe a HCC kezelésében
10. Kuratív szándékú kezelések – összesség
11. Endovascularis ablatio
12. A szisztémás kezelés szerepe a HCC kezelésében
13. Extrahepaticus metastasisok
14. Van-e létjogosultsága a sugárterápiának és a protonterápiának a HCC ellátásában?
15. A terciér prevenció kérdései – a HCC kuratív kezelésén (reszekció, RFA) átesett betegek követése

Ábrajegyzék**Irodalom**

Magyarországon annyi ember hal meg évente hepatocellularis carcinómában (HCC), ahány új beteget találunk. A szomorú adat háttérben a hazánkban sajnos jellemző késői felismerés, több etiológiai faktor gyakori megléte mellett a nem megfelelően megválasztott kezelés is állhat.

A májrák terápiája nem egyszerű feladat, hiszen a daganat kezelése mellett nagy hangsúlyt kell fektetni az általában „beteg” máj állapotára is. Ez azért is fontos, mert a HCC egy olyan daganat, amely esetén a szerv állapota is befolyásolja az onkológiai értelemben vett hosszú távú túlélést.

A HCC kezelésére több lehetséges eljárás, gyógyszeres kezelés áll rendelkezésre. A terápiás modalitások helyes megválasztása nagy szakértelmet, komoly tapasztalatot igényel a sebészek, az onkológusok, az intervenció radiológusok és a hematológusok részéről egyaránt. Ezek alapján érthető, hogy jó eredményt csak olyan, a HCC kezelésében nagy tapasztalattal bíró, a fentiekben említett, megfelelő jártasságú résztvevőket tartalmazó onkoteammal lehet elérni, amelynél az intézményben a diagnosztikától kezdve az utógondozásig minden elérhető.

Magyarországon a máj daganatos betegségeinek kezelésében a centralizációs folyamatok elindultak. A kezelési elvek egységesítése a colorectalis májmetasztázisok esetében 2019-ben már megtörtént a Magyar HPB Kutatócsoport hálózatának égisze alatt szervezett konszenzuskonferencia után. Hasonló céllal és eredményességgel zajlott le a *hepatocellularis carcinoma komplex kezeléséről konszenzuskonferencia* 2021 tavaszán. A szervezők és a szakértők eltökéltségét mi sem bizonyítja jobban, mint hogy a COVID-19-járvány ellenére is megtartottuk a konszenzuskonferenciát a zürichi–dán konszenzusmodell online formátumra történő adaptálásával.

Az alábbiakban olvasható konferenciamegállapítások végén sikerült egy, a korábbi kezelési algoritmusok hibáit is kiküszöbölő magyar konszenzust létrehozni, mely remélhetőleg a májrákban szenvedő betegek kezelését átláthatóbbá, egyszerűbbé és jobb eredményűvé teszi majd.

MÓDSZEREK

A konszenzus kialakítása céljából a Magyarországon már 2019-ben, a „Colorectalis májmetasztázisok komplex kezelése” konszenzuskonferencián sikerrel alkalmazott dán–zürichi konszenzuskonferencia-modellt használtuk [1]. A modell lényege, hogy megkülönbözteti azokat, akik az evidenciákat biztosítják (szakértők) azoktól, akik a végső következtetéseket levonják (zsűri). Újítása a zsűribizottság bevezetése. A zsűri az adott témában „laikus” szakemberekből áll. A zsűri csak olyan tagokból állhat fel, akik az adott témában elegendő ismerettel bírnak ahhoz, hogy a szakértők véleményeit értelmezni tudják, és minőségi, pártatlan bírálatokat tudjanak adni, figyelembe véve a felsorakoztatott evidenciákat. A jelen kezdemé-

nyezésre (A hepatocellularis carcinoma komplex kezelése konszenzuskonferencia) specifikálva a zsűri olyan tagokból állhat, akik a daganatos betegségek kezelésében nagy tapasztalattal rendelkeznek, de nem kizárólagosan, hanem csak részben vagy egyáltalán nem vesznek részt közvetlenül a HCC kezelésében. A szakértőket olyan intézetekből, osztályokról, klinikákról választottuk ki, ahol az éves májműtétek száma több volt 25 betegnél a NEAK 2017. évi jelentése szerint. A konferencia előkészítő fázisában a szervezőbizottság meghatározta a témákat, kiválasztotta a szakértői bizottságot, illetve a zsűritagokat. A szakértői bizottságok a szakirodalmat áttekintve összeállítottak egy bizonyítékokon alapuló dokumentumot (evidence-based medicine), melynek alapján ajánlásokat fogalmaztak meg. A zsűri az így elkészített ajánlásokat megvizsgálta, azok evidenciaszintjeit, illetve a hivatkozott irodalmat ellenőrizte. Az evidenciák alapján megfogalmazott ajánlás erőssége a GRADE-rendszer alapján került osztályzásra [2]. Magán a konferencián a szervezőbizottság a konferencia lebonyolítását végezte, illetve a szakértők, a meghívottak, a nézők, illetve a zsűri között létrejövő vitát biztosította, az előre feltett kérdésekről a szavazást lebonyolította. A szavazás során (melyben minden résztvevő részt vehetett) meghatároztuk az egyetértés fokát (teljes egyetértés: legalább 95% igen, erős egyetértés: legalább 70% igen, gyenge egyetértés: 50% + 1 szavazat igen). A szakértői bizottságok a konferencián bemutatták az evidenciákat, előterjesztették az ajánlásokat és részt vettek a vitában. A tanácskozás során a zsűri zárt körben az összes téma összes ajánlását újra megvizsgálta, amennyiben szükséges volt, további módosításokat javasolt, melyeket ezt követően előterjesztett a konferencia záró részében. Amennyiben további lényeges módosításra volt szükség, úgy azt a szakértői bizottságoknak visszautalta megvitalásra.

1. HCC-surveillance Magyarországon

HCC esetén a szűrés fontossága nem hangsúlyozható eléggé. A korai stádiumban észlelt daganat esetén kuratív szándékkal tervezhetjük a beteg kezelését. A rizikócsoportok közül a cirrhoticus betegek mellett a fibrosisos betegek is figyelmet érdemelnek. A szűrés formája a hozzáértő vizsgáló által elvégzett hasi UH-vizsgálat.

1.1. A HCC szempontjából nagy kockázatú betegek szűrése

1.1.1. Kérdés: Elfogadható-e az az állítás, hogy cirrhoticus, Child–Pugh A-, B-stádiumú betegek a kiváltó októl függetlenül, még a kiváltó ok megszűnése esetén is nagy kockázatúnak tekintendők, ezért esetükben rendszeres surveillance javasolt?

Megállapítás:

A kiváltó októl függetlenül a Child–Pugh A-, B-stádiumú betegek még a kiváltó ok megszűnése esetén is nagy

kockázatúnak tekinthetők, ezért rendszeres surveillance-uk javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [3–5]

1.1.2. Kérdés: A cirrhoticus, Child–Pugh C-stádiumú, transzplantációs listán nem lévő betegek HCC surveillance-a a várható alacsony túlélés miatt javasolt-e?

Megállapítás:

Cirrhoticus Child–Pugh C-stádiumú, transzplantációs listán nem lévő betegek HCC-surveillance-a a várható alacsony túlélés miatt nem javasolt, rendszeres követésük azonban feltétlenül szükséges.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [6]

1.1.3. Kérdés: Nem cirrhoticus, közepes-nagy kockázatú HBV-fertőzöttek surveillance-a a PAGE-B-score ≥ 10 pont (etnikum, életkor, HBV-kópiaszám, nem) alapján javasolt-e?

Megállapítás:

A közepes-nagy kockázatú (PAGE-B-score ≥ 10 pont) nem cirrhoticus HBV-fertőzöttek surveillance-a javasolt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [7–9]

1.1.4. Kérdés: A cirrhosis nélküli bridging fibrosisos (F3) idült HCV-fertőzöttek HCC-surveillance-a indokolt-e?

Megállapítás:

A bridging fibrosisos (F3) HCV-fertőzöttek surveillance-a indokolt. Irodalmi adatok alapján, a HCV-fertőzött betegek HCC-kockázata a krónikus fertőzést, valamint az eradikációt követően is fennáll.

Kérdés: Ezen betegcsoport esetén hogyan történjék a fibrosis meghatározása?

Megállapítás:

Az elasztográfia az ajánlott és nagyszámú vizsgálattal alátámasztott vizsgálómódszer a HBV-, HCV-fertőzöttek, NAFLD/NASH betegek fibrosisstádiumának meghatározására.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10–14]

1.1.5. Kérdés: Fibrosis nélküli NAFLD/NASH betegek HCC-szűrése javasolt-e?

Megállapítás:

A fibrosis nélküli NAFLD/NASH betegek általános szűrése nem javasolt, mivel a HCC incidenciája ebben a betegcsoportban alacsony. Egyedi mérlegelés alapján indokolt lehet a szűrés fokozott kockázat (férfinem, morbid obesitas és diabetes együttállása) esetén.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [15, 16]

1.1.6. Kérdés: A metabolikus szindrómában szenvedő, elhízott egyének rendszeres HCC-szűrése alátámasztott-e?

Megállapítás:

A metabolikus szindrómában szenvedő, elhízott egyének esetében a rendszeres HCC-szűrés csak cirrhosisban indokolt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [17, 18]

1.2. A HCC szempontjából nagy kockázatú betegek szűrése

1.2.1. Kérdés: Mely diagnosztikus eszközök használhatók surveillance céljából?

Megállapítás:

Az irodalmi adatok a hasi UH-vizsgálat hatékonyságát bizonyították. Az ajánlások a hasi UH-vizsgálatot ajánlják HCC-surveillance céljából.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [19]

1.2.2. Kérdés: Az AFP meghatározása önmagában vagy UH-vizsgálattal kombinálva a nagy kockázatú betegek surveillance-ára alkalmas-e?

Megállapítás:

Az AFP meghatározása önmagában nem alkalmas HCC-surveillance-ra. A hasi UH-vizsgálat és az AFP kombinált használata kismértékben (6–8%) emeli a szűrés érzékenységét, ami a vizsgálat árát is figyelembe véve nem költséghatékony. Az irodalmi adatok ellentmondások, egyes vizsgálatok a hasi UH-vizsgálat és az AFP együttes alkalmazását javasolják.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 20, 21]

1.3. A surveillance gyakorisága

1.3.1. Kérdés: Alkalmasnak látszik-e a 6 hónapos időtartam a surveillance ismétlésére?

Megállapítás:

Igen, figyelembe véve a HCC növekedési ütemét, a 6 hónapos időtartam tűnik a legmegfelelőbbnek. A 3 hónapos ellenőrzések esetén a tumornövekedés klinikailag nem szükségszerűen követhető, 12 hónap esetén a daganatot esetleg már későbbi fázisokban diagnosztizáljuk.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [22]

1.3.2. Kérdés: A fibrosis súlyosságának mértéke hogyan módosíthatja a surveillance gyakoriságát? A FibroScan 1–3-as értékek fokozódásával hogyan változik a surveillance?

Megállapítás:

Az ajánlások jelenleg még nem tesznek különbséget a surveillance gyakoriságában, a fibrosissúlyosság mértékében, egységesen a 6 hónap az ajánlott gyakoriság.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [14]

2. A kezelés előtti betegszelekció módjai, kérdései

A rendelkezésre álló kezelések jó megválasztásához a tumor stádiumán kívül a máj működésének vizsgálata is szükséges.

Ugyanolyan tumorstádiumú betegek kuratív kezelése esetén a rosszabb Child–Pugh-score-ral bíró beteg túlélése várhatóan rövidebb lesz. Ez a túlélésben tapasztalható hátrány nem a májelégtelenségre vezethető vissza, hanem a magasabb daganatkiújulási arányra. Nincsen olyan vizsgálómódszer, amely minden egyes döntési helyzetben igazolta volna alkalmasságát.

A különféle funkciós vizsgálatok, pontszámok egy része a betegek terápiájának besorolására, más részük pedig a műtéti beavatkozások kockázatának becslésére vagy a kiterjesztés lehetőségének vizsgálatára alkalmas.

2.1. A klinikai gyakorlatban használatos pontszámok közül melyik használható bizonyítottan a betegszelekcióra, kockázatbecslésre vagy alcsoportosításra?

2.1.1. Kérdés: A klinikai gyakorlatban a Child–Pugh-score használható-e a HCC-betegek terápiás döntéshozatalában, a prognózis megítélésében?

Megállapítás:

Igen, a Child–Pugh-score használható a HCC-betegek terápiás döntéshozatalában, de a prognózis megítéléséhez önmagában nem elegendő.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 23, 24]

2.1.2. Kérdés: A klinikai gyakorlatban a MELD, MELD-Na használható-e a HCC-betegek terápiás döntéshozatalában és a prognózis megítélésében?

Megállapítás:

Igen a MELD és a MELD-Na használható a terápiás döntéshozatalban, a májreszekció elvégezhetőségének és a posztoperatív mortalitás megítélésében.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 25, 26]

2.1.3. Kérdés: A klinikai gyakorlatban a kolinészteráz/bilirubin arány használható-e a HCC-betegek terápiás döntéshozatalában és a prognózis megítélésében?

Megállapítás:

Igen, a kolinészteráz/bilirubin arány a májreszekció elvégezhetőségének és a posztoperatív szövődmények a megítélésében használható.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [27]

2.1.4. Kérdés: A klinikai gyakorlatban az albumin/bilirubin arány (ALBI-score) használható-e a HCC-betegek terápiás döntéshozatalában és a prognózis megítélésében?

Megállapítás:

Igen, az albumin/bilirubin arány használható a posztoperatív májelégtelenség kialakulásának és a mortalitásnak a megítélésében.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [28, 29]

2.2. A funkcionális próbák (ICG vagy nukleáris képkalkotáson alapuló próbák) elvégzése indokolt-e a kezeléstervezés előtt?

Megállapítás:

Igen, amennyiben a HCC kezelésében a sebészi megoldás egyáltalán felmerül. A major vagy minor reszekció megválasztásában vagy határesetekben akár a műtéti lehetőség elvetésében lehet szerepe.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 30, 31]

2.3. A májtömöttség nem invazív meghatározása (például elasztográfia) segíti-e a kezelés tervezését, a reszekcióra alkalmas betegek kiválasztását?

Megállapítás:

Igen, a májtömöttség nem invazív, képkalkotó-alapú meghatározása a kezelés tervezését, a reszekcióra alkalmas betegek kiválasztását segíti, a reszekció utáni májelégtelenség kockázatát és a perioperatív mortalitást csökkenti.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 32, 33]

2.4. A klinikailag szignifikáns/releváns (>10 Hgmm) portalis hipertonia vizsgálata szükséges-e a posztoperatív kimenetel, a posthepatectomiás májelégtelenség (PHLF) kockázatának és a mortalitásnak a meghatározására?

Megállapítás:

Igen, mert a klinikailag szignifikáns/releváns (>10 Hgmm) portalis hipertonia a posztoperatív kimenetelt, a posthepatectomiás májelégtelenség kockázatát, illetve a mortalitást növeli, meghatározása szükséges.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 34]

2.4.1. Kérdés: A portalis hipertonia noninvazív meghatározása (nyelőcső-varicositas jelenléte és/vagy thrombocytopenia <100 000 splenomegáliával) elégséges-e a posztoperatív kimenetel megítélésére?

Megállapítás:

Nem, mert a noninvaszív paraméterek (nyelőcső-vari-cositas jelenléte és/vagy thrombocytopenia <100 000 splenomegaliával) az invazív meghatározáshoz képest kevésbé pontosak a klinikailag szignifikáns portális hipertonia meghatározásában, a posztoperatív májelégtelenség kialakulásának előrejelzésében.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 34, 35]

2.4.2. Kérdés: A portális hipertonia invazív meghatározása transhepaticus vénás gradiens mérésével szükséges-e a posztoperatív kimenetel megítélésére?

Megállapítás:

Nem, mert a transhepaticus vénás gradiens mérése a portális hipertonia vizsgálatának legpontosabb módja/gold standardja, de alkalmazását invazivitása és elérhetősége korlátozza.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 34, 36]

3. HCV-, HBV-fertőzött HCC-betegek kezelési gyakorlata

Míg a hepatitis B-fertőzött betegeknél az antivirális kezelés megkezdhető a kuratív szándékú beavatkozás előtt, úgy hepatitis C-infekció esetén ezt körültekintőbben kell mérlegelni. Amennyiben a HCV-fertőzött beteg tumorát sebészi reszekcióval vagy lokoregionális kezeléssel tervezzük kezelni, úgy az antivirális DAA-kezelést a daganat eltávolítása/kezelése utáni időszakra ajánlott időzíteni. Ezzel szemben akiknél májtranszplantáció a terv, azoknál a kezelést a szervátültetés előtt ajánlott megkezdeni.

3.1. Alátámasztott-e az a gyakorlat, hogy vírusfertőzés csak tumormentes betegnél kezelhető?

3.1.1. Kérdés: A vírus kezelendő először?

3.1.1.1. Kérdés: A HBV-vírus kezelendő először?

Megállapítás:

A HBV antivirális kezelése nem befolyásolja a HCC műtéti vagy invazív radiológiai beavatkozási indikációját. A HBV-kezelést az érvényben lévő irányelvnek megfelelően kell folytatni; amennyiben a kezelés indikációja fennáll, azt javasolt azonnal elkezdeni, még a májreszekció előtt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [37–39]

3.1.1.2. Kérdés: A HCV-vírus kezelendő először?

Megállapítás:

A HCV antivirális kezelése (direct-acting antiviral: DAA) nem befolyásolja a HCC műtéti vagy invazív radiológiai beavatkozási indikációját, a vírus kezelése nem késleltetheti az onkológiai ellátást. HCC esetén a DAA-kezelés indikálása és időzítése függ a HCC stádiumától, a

kuratív beavatkozás esélyétől, cirrhosis jelenlététől, súlyosságától, a várható élettartamtól és a beteg szándékától.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás: A HCV-kezelést az érvényben lévő irányelvnek megfelelően kell folytatni. Hazai ajánlás alapján a HCC onkológiai kezelésére alkalmas beteg onkoteam véleménye után, a kezelőorvos egyedi megítélése alapján párhuzamosan antivirális kezelésben részesülhet.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

HCC miatt májátültetésre váró beteg esetében DAA-kezelés indokolt és prioritást élvez.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [40–42]

3.1.2. Kérdés: A tumor kezelendő először?

Megállapítás:

A tumor kezelése a szakma szabályai szerint minél előbb megkezdendő az antivirális kezeléstől függetlenül. Kompenzált cirrhotikus, illetve nem cirrhotikus HCC-betegeknél, akik potenciálisan alkalmasak kuratív májreszekcióra, illetve lokoregionális kezelésre, a DAA-kezelés a HCC kezelése után javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Irodalmi adatok alapján aktív HCC fennállása esetén alacsonyabb a 'sustained virologic response' (SVR) aránya DAA-kezelés mellett. Kompenzált cirrhotikus, illetve nem cirrhotikus korai HCC esetén, amelynél van esély kuratív kezelésre (sebészeti reszekcióra vagy lokoregionális ablatióra), a DAA halasztása a HCC kezelést követő időszakra javíthat a SVR mértékén. A HCC miatt májtranszplantációra váró betegeknél a DAA-kezelés időzítésének meghatározása multidiszciplináris team döntése alapján személyre szabott kell, hogy legyen a recipiens májának állapotától, a várólistán töltendő várható átlagos időtől, HCV-pozitív donormáj elérhetőségétől függően.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [40, 43, 44]

3.1.3. Kérdés: Milyen vírusszám mellett javasolt májműtétet végezni?

Megállapítás:

A HBV és a HCV mennyisége nem befolyásolja a műtétet. Tekintettel arra, hogy a HBV okozta HCC kuratív májreszekciós műtéte előtt mért magas (>2000 IU/ml) HBV-DNS-szint rosszabb túléléssel, illetve csökkent recidívmentes túléléssel jár (1,2), májműtét előtt javasolt minél korábban a HBV antivirális kezelésének megkezdése.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [37, 39]

3.1.4. Kérdés: A magasabb preoperatív vírusszám hatással van-e a szövődményekre?

Megállapítás:

A magasabb preoperatív HBV-, illetve HCV-mennyiség nincs hatással a műtéti szövődményekre.

Krónikus HBV-hepatitishez társuló HCC esetén a magas HBV-DNS- és HBsAg-szintek mind a korai, mind a késői HBV-hez társuló HCC-recidíva rizikótényezőinek bizonyultak.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [37, 45]

4. Diagnosztika és staging

A diagnosztikus modalitás és a megfelelő technikai paraméterrel rendelkező eszközök megválasztása mellett legáltalában olyan lényeges a nagy tapasztalatú intézményben dolgozó, a májdaganatok diagnosztikájában jártas radiológus(ok) által elvégzett kivizsgálás.

A képalkotó vizsgálatok mellett a szövettani mintavétel bizonyos esetekben szükséges. A konszenzuskonferencia egyik fontos megállapítása, hogy minden olyan esetben, amikor a kezelés során a tumor nem kerül eltávolításra (például RFA, TACE, szisztémás kezelés stb.), a HCC szövettani igazolása ajánlott még a kezelés megkezdése előtt.

4.1. Milyen radiológiai vizsgálatok alkalmazhatók a HCC diagnosztizálására?

4.1.1. Kérdés: UH, CEUS, CT, MRI, PET/CT, IOUS (indikáció, specificitás/szenzitivitás)?

Megállapítás:

Cirrrosisban az UH-vizsgálat a követés része, félévente. Daganat észlelése esetén kontrasztanyag vizsgálatok következnek, elsősorban dinamikus CT vagy MR, *in* kontrasztanyaggal. A CEUS szerepe akkor jelenik meg, ha a fentiek nem alkalmazhatók, vagy eredménytelenek, és elsősorban 1-2 konkrét elváltozás elemzését célozhatja meg. Az MRI szenzitivitása 72,3%, specificitása 89,4%; CT-nél ez 71,6% és 93,6%. A hepatobiliaris MR-kontrasztanyag emeli a szenzitivitást, de csökken a specificitás.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46–48]

4.1.2. Kérdés: Az extrahepaticus disszemináció kizárására milyen vizsgálóeljárások javasolhatók?

Megállapítás:

A HCC 18F-FDG-akkumulációja (főleg a jól differenciált tumor esetén) igen csekély, így az extrahepaticus disszemináció megítélésére magas fals negativitása miatt nem alkalmas modalitás. Erre kontrasztos CT- és MR-vizsgálatok állnak rendelkezésünkre.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 49]

4.1.3. Kérdés: Mi a diagnosztikai teendő az 1 cm alatti elváltozások esetén?

Megállapítás:

Az 1 cm alatti tumorgyanús területek differenciáldiagnosztikája problémás. Közvetlenül abban az esetben befolyásolhatják a kezelést, ha azok egyértelműen mutatják a HCC-re jellemző kontraszthalmazási kritériumokat. Amennyiben ez nem egyértelmű, fel kell tételezni, hogy a későbbiekben típusos viselkedésű daganattá alakulhatnak. Agresszív kezelés esetén fel kell mérni, hogy belevehető-e a kezelési tervbe; ha ilyen elképzelés nincs, akkor szorosabban kell kontrollálni – ez 4 hónap múlva végzendő UH-vizsgálatot jelent –, amennyiben látszanak UH-val.

Agresszív kezelési terv esetén (például ismert, bizonyított és kezelendő HCC mellett megjelenő kis góccok esetén – reszekció, transzplantáció vagy lokoregionális kezelési terv) multidiszciplináris team döntsön.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 50]

4.1.4. Kérdés: Befolyásolja-e a parenchyma állapota a diagnosztikus algoritmust (cirrhoticus vs. nem cirrhoticus parenchyma)?

Megállapítás:

A HCC radiomorfológiai megjelenése nem különbözik cirrhoticus vagy nem cirrhoticus májban, azonban nem cirrhoticus májban a képalkotók specificitása alacsonyabb, tekintettel arra, hogy a differenciáldiagnosztika szempontjából fontos alternatív eltérések (például hepatocellularis adenoma, hypervascularis metastasis) előfordulása is gyakoribb. Így a HCC-diagnózis felállításához nem cirrhoticus májban a képalkotók mellett patológiai megerősítés is szükséges.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 51]

4.1.5. Kérdés: Regenerációs göb vagy cholangiocarcinoma vagy HCC?

Megállapítás:

A cirrrosisban megjelenő göb arteriportalis kontrasztanyag-halmazása (APHE) és portalis/parenchyma/késői fázisú kimosódása tipikus jelei a HCC-nek. Ettől eltérő esetekben (APHE nem egyértelmű; csak kimosódás van; APHE van, kimosódás nincs; stb.) az atípusos HCC, CCC, egyéb jó- és rosszindulatú tumorok és regenerációs göbök lehetősége egyaránt felmerül. Leegyszerűsítve ajánlható, hogy a bizonytalanul mondott, de kimosódást mutató képletekből történjék biopszia, az ettől eltérő képletek vagy típusos HCC-k, vagy egyéb, nem egyértelműen malignus folyamatok – az utóbbiak szoros kontrollja (max. 4 hónap) javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 50]

4.1.6. Kérdés: Szükséges a preoperatív biopszia rezekeció előtt?

Megállapítás:

Igen, mivel előfordulhat kis méretű tumor esetén, hogy a tumor típusa eltér a radiológiai diagnózistól, és a műtétnek nincs értelme a magas recidívaarány miatt. Jelenleg is ismertek olyan prognosztikai tényezők, melyeket molekuláris biológiai módszerekkel meg lehet határozni, és döntően befolyásolják az alkalmazható/alkalmazandó terápiát, így a jelenlegi ajánlásoktól eltérően egyre inkább visszatér a biopszia szükségessége.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [52]

4.1.7. Kérdés: Mikor szükséges biopszia?

Megállapítás:

Dinamikus kontrasztanyag vizsgálatok esetén típusos kontrasztanyag-halmozású laesióknál, májcirrhosis esetén. Ha az elváltozás >1 cm, biopszia csak akkor szükséges, ha nem rezekeció lesz, hanem radiológiai intervenció vagy onkológiai kezelés (az utóbbi a finanszírozhatóság miatt). Ha a vizsgálatok atípusosak, és az elváltozás >1 cm. Ha nem cirrhoticus májban látható típusos HCC, vagy atípusos, benignus folyamatokra sem jellemző eltérés.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46]

4.1.8. Kérdés: FNAB vagy core-biopszia javasolt?

Megállapítás:

Bár a core-biopszia elterjedtebb HCC esetében, a mai technikák alapján (molekuláris vizsgálat, sejtblokk alkalmazása) az FNAB-t a core-ral egyenrangúvá teszi, sőt a szóródás veszélye a kisebb tűátmérő miatt csekélyebb.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [53]

4.1.9. Kérdés: Mi a teendő nem informatív biopszia esetében?

Megállapítás:

Radiológiai követés és bizonyos idő után (de nem azonnal) ismétlés.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [52]

4.2. Mi az az elégséges/elfogadható módszer, technikai követelmény, specifikációk, amelyek szükségesek a primer májtumorok radiológiai diagnosztikájához és a rezekabilitás megítéléséhez?

4.2.1. Kérdés: Eszközpark, kontrasztfázisok és időzítésük, szeletszám/szeletvastagság?

Megállapítás:

Dinamikus képalkotásra alkalmas, legalább 1,5 T MR-berendezés.

Kötelező szekvenciák: T2 axialis; T1 duál- v. multiecho (in/opp-phase v. Dixon) axialis; T1 3D 'fat sat' natív és többfázisú (artériás, portális és késleltetett) posztkontrasztos axialis; diffúziósúlyozott axialis.

Opcionális szekvenciák: T2 coronalis; T2 'fat sat' axialis; T1 3D 'fat sat' posztkontrasztos coronalis; T1 3D 'fat sat' késői (hepatobiliaris kontrasztanyag használata esetén).

CT-készülék: min. 32 detektorsor; elsődleges rekonstrukció 1,25 mm; reformált szeletvastagság: 3–5 mm; dinamikus, 3–4 fázisú vizsgálat.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46]

4.2.2. Kérdés: Kontrasztanyagok típusa, mennyisége?

Megállapítás:

CT esetén a berendezéstől és a jódtartalomtól függően 1–1,5 ml/ttkg, nonionos, alacsony ozmolaritású kontrasztanyag.

MR esetében lehetőleg ciklikus szerkezetű, stabil kontrasztanyag szükséges, a gadoliniumtartalomtól függő mennyiségben 0,1–0,6 ml/ttkg.

Az ajánlás foka: a kontrasztanyagok a hivatalos dokumentációik alapján adandók, ettől nem lehet eltérni, erős *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [46, 54]

5. Staging

A jelenleg rendelkezésre álló kezelési algoritmusok az elmúlt években sokat változtak, többszörös módosításokon estek át. Ezek következtében a terápiás modalitások megválasztása pontosabb, de továbbra sincs olyan kezelési algoritmus, amely a betegek általános állapota, májfunkciója és a megkezdett kezelés után bekövetkező regresszió/progresszió terápiás javaslatot adna.

5.1. Milyen staging rendszerek használhatók a HCC esetében (BCLC, HKLC stb.)?

Megállapítás:

A több elfogadható staging rendszer közül (Okuda, AJCC, CLIP, HKLC, JIS, CUPI, BCLC) Európában a legszéleskörűbben használt és elfogadott BCLC-klasszifikáció választható a megfelelő terápiás algoritmus kiválasztásában.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyértéktés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [55–58]

5.2. Van-e létjogosultsága a stádiumváltozás utáni terápiamódosításnak („downstaging”) a barcelonai staging rendszeren belül?

Megállapítás:

Szelektált beteganyag esetén, amennyiben az alkalmazott terápia (például TAE, SIRT) hatására „downstaging” ér-

hető el, a radikális kezelési lehetőségek (májresekció, transzplantáció) ismételt mérlegelése javasolható.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [59, 60]

5.3. El lehet-e térni a terápiás algoritmus ajánlásaitól a terápia megválasztásakor?

Megállapítás:

A terápiás terv kialakításában a legszéleskörűben elfogadott BCLC használata HPB-onkoteam kereteiben javasolt, azonban jó májfunkciójú, jó performance-statusú betegnél a sebészeti beavatkozás mérlegelendő, effektív kezelés, „downstaging” esetén a döntés revideálendő.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [55, 59, 60]

6. A kezelést meghatározó klinikai, patológiai és molekuláris prognosztikai faktorok

6.1. Kérdés: Milyen prognosztikai faktorok használatosak a HCC kezelésében?

6.1.1. Kérdés: Tumormarkerek HCC esetében (AFP)?

Megállapítás:

Az AFP független prognosztikai és bizonyos esetekben független prediktív faktor HCC-ben. Májtranszplantáció előtt az 1000 ng/ml érték kedvezőtlen biomarker. Májresekció, transzplantáció, lokális kezelések után az emelkedett AFP a kiújulás előrejelzője.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [61–64]

6.1.2. Kérdés: Molekuláris markerek (helyett egyéb szérumbiomarker [PIVKA-II])?

Megállapítás:

A PIVKA-II nem használható korai tumor kimutatására. Prognosztikai faktor HCC-ben, legfőképpen a vasculáris invázió, távoli metasztatizálódás előrejelzője. Az AFP-vel együtt is alkalmazható prognózis meghatározására. Magyarországon nem elérhető módszer.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [65–67]

6.1.3. Kérdés: Patológiai és molekuláris prognosztikai faktorok?

Megállapítás:

A 2019-es WHO-klasszifikáció alapján a HCC bizonyos szövettani altípusai (scirrhusus, lymphocyttagazdag, világos sejtes altípusok) jobb prognózissal járnak együtt, míg más szövettani típusok (macrotrabecularis, neutrofilgranulocytta-gazdag altípusok) rosszabb prognózist jelentenek.

A fibrolamellaris típusú HCC jobb prognózissal jár együtt, és van molekuláris markere. Egyébként jelenleg

nincs olyan, prognosztikailag elfogadott molekuláris marker (génmutáció, fúziós gén, transzlokáció stb.), mely a HCC kezelését vagy a prognózist egyértelműen meghatározná. Sok vizsgálat van folyamatban, várhatóan a következő években közlésre fog kerülni ilyen marker, mivel a WHO-klasszifikáció kimondott célja az integrált morfológiai és molekuláris HCC-alcsoportok definiálása, mely megnyitja az utat célzott terápiák számára. Az integrált adatok internetalapú adatbázisba kerülnek, és fognak frissülni.

NTRK fúziós gén esetén (HCC-ben ritka) adhatók gátlószerek (entrectinib, larotrectinib).

Mikroszatellita-instabilitás/genomikai instabilitás (MSI-H, TMB-H) esetén immunterápia adható (ritka).

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [68]

6.1.4. Kérdés: Egyéb prognosztikai faktorok jelentősége (kor, multiplex, lokalizáció stb.)?

Megállapítás:

Az életkor önmagában nem prognosztikai faktor HCC-ben. A beteg általános állapota és társbetegségei döntőek a kezelése kiválasztásánál. A tumorméret, a többszörös, a nagyérinvázió, a távoli áttétek jelenléte a kezelést befolyásoló prognosztikai faktorok.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [69–73]

KURATÍV SZÁNDÉKÚ KEZELÉSEK

Amennyiben a HCC stádiumának és a beteg állapotának megfelelően kuratív szándékú kezelés választható, úgy a betegnek gyógyulási esélyt tudunk nyújtani.

Fontos megállapítása a konszenzusnak, hogy a kuratív szándékú terápia lehetőségének ismételt, rendszeres mérlegelése ajánlott a palliatív kezelés megkezdése esetén is, hiszen a kezelése mellett a betegség és a beteg is változhat.

7. A májresekció szerepe a HCC kezelésében

7.1. Kérdés: Mik a reszekabilitás feltételei cirrhoticus és nem cirrhoticus máj esetében?

7.1.1. Kérdés: Befolyásolja-e a reszekabilitást a HCC-laesiók mérete?

Megállapítás:

Sebési reszekció elsősorban 5 cm-nél kisebb átmérőjű laesio esetén javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Solitaer HCC esetén primer sebési reszekció javasolt. 5 cm-nél nagyobb tumor esetén – mérlegelve a beteg általános állapotát, a maradék máj funkcióját – májresekció előtt TACE-kezelés elvégzése mérlegelhető.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [74–81]

7.1.2. Kérdés: Befolyásolja-e a reszekabilitást a HCC-laesiók száma?

Megállapítás:

Sebészi reszekció elsősorban 3 vagy annál kevesebb laesio esetén javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Amennyiben a laesiók egy szegmentumra (esetleg egy lebenyre) lokalizálódnak, és/vagy a műtét során intraoperatív RFA-val kombináljuk a reszekciót, kivételes esetben szóba jön a műtét 3-nál több laesio esetén is.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [75, 76, 78, 80, 81]

7.1.3. Kérdés: Befolyásolja-e a reszekabilitást a HCC-laesiók elhelyezkedése?

Megállapítás:

Önmagában az elhelyezkedés nem befolyásolja a reszekabilitást. A túlélés, a gyógyulás, a műtéti indikáció szempontjából az elhelyezkedés nem releváns, csupán technikai kérdés. Centrális elhelyezkedésű (IV., V., VIII. szegmentumok) HCC esetén a reszekció problematikusabb, a reszekabilitást befolyásolhatja. Amennyiben megfelelő funkcionális kapacitással bíró májparenchyma marad vissza PVE után, úgy kiterjesztett jobb vagy bal hemihepatectomia javasolt. A mesohepatectomia észszerű alternatíva lehet, de komplex, technikailag nehezebb eljárás.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Bilobaris elhelyezkedés esetén reszekció 2 vagy 3 góc esetén javasolt, ha a legnagyobb góc mérete nem haladja meg a 3 cm-t.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Megfelelő májfunkció mellett és extrahepaticus betegség, nagyérérintettség kizárása után, szelektált esetekben a reszekciót intraoperatív RFA-val kombinálva, a bilobaris multiplex HCC esetében a beavatkozás jobb túlélést biztosít.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [74–76, 81–87]

7.1.4. Kérdés: Befolyásolja-e a reszekabilitást a HCC-laesiók makroér-inváziója és/vagy (tumor) thrombus megléte?

Megállapítás:

Makroér-invázió és tumorthrombus esetén májreszekció nem javasolt, csak egyéni mérlegelés alapján végezhető.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Vascularis érintettség mellett májreszekció csak limitálva, igen szelektált esetekben jöhet szóba.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [75, 76, 79, 88–93]

7.1.5. Kérdés: Milyen májfunkciós értékek szükségesek a reszekció elvégezhetőségéhez?

Megállapítás:

A sebészi reszekció elvégezhetőségének általános feltétele a kompenzált májműködés jelenléte. ALBI grade 3. és Child–Pugh C-stádiumban reszekció nem ajánlott.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

A máj funkciójának becslésére az indociánzöld-eliminációs ráta alkalmas, elsősorban major reszekció tervezése előtt ajánlható Child A- és ALBI grade 1. páciensek esetén. Child B-cirrrosis vagy ALBI grade 2. esetén major májreszekció általában nem javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [30, 94, 95]

7.1.6. Kérdés: Van-e jelentősége a portalis hypertensiónak a reszekció kiterjesztésekor?

Megállapítás:

A portalis hypertensio önmagában nem jelent abszolút kontraindikációt, azonban jelentősen csökkenti a műtét kiterjeszhetőségét. Portalis hypertensio jelenléte esetén az albuminszinttől és az indociánzöld-eliminációs rátától függően végezhető reszekció, maximum 1-2 szegmenst érintően (ALICE grade 2b).

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [30, 34, 96, 97]

7.2. Kérdés: Megmaradó volumenek (FLRV), májfunkció mérése?

7.2.1. Kérdés: Mi a volumenmeghatározás (volumetria) gold standardja (sFLV, kinetic growth rate meghatározás)?

Megállapítás:

A volumenmeghatározás egyértelműen hasznos a kiterjesztett májreszekciók, a többszakaszos májreszekciók és „beteg” májparenchyma esetén a major májreszekciók tervezése előtt. Egyéb major reszekció előtt szintén ajánlható, minor reszekciók előtt nem szükséges. 'Repeat' reszekciók előtt egyéni elbírálás szükséges, szintén a tervezett reszekció mértékétől függően. A legáltalánosabb a CT-volumetria, illetve szintén jól alkalmazható az MR-volumetria (ez utóbbi esetén a parenchyma állapotáról is bővebb információ nyerhető, illetve speciális kontrasztanyaggal funkcionális vizsgálat is végezhető egy ülésben). Az irodalmi adatok alapján azonban az egyik legfontosabb felismerés, hogy sajnos a volumen és a funkció nem mutat egyértelmű lineáris összefüggést. Bár az FLR-meghatározás során az MDCT- és MR-vizsgálatok egyenrangú módszerek, gold standard módszernek az MDCT-vizsgálat tekinthető.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Megállapítás:

Volumennövelő eljárások, műtétek esetén az FLR-számítás egyértelműen ajánlott.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Megállapítás:

A standardizált volumenmeghatározás, 'kinetic growth rate' szintén meghatározható, bizonyos esetekben segítheti a klinikai döntést, de evidencia vagy ajánlás jelenleg nem létezik.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [98–100]

7.2.2. Kérdés: Mennyi az elégséges residualis májvolumen ép májszövet vagy károsodott májparenchyma (NASH, fibrosis, cirrhosis) esetén?

Megállapítás:

A tervezett maradék májvolumen normális májparenchyma esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 20%, „károsodott” májparenchyma (NASH, steatosis, kemoterápia okozta toxikus betegség: SOS, CASH, cholestasis) esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 30%, cirrhosis esetén nagyobb kell, hogy legyen, mint 40%.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [101–103]

7.2.3. Kérdés: Milyen esetekben ajánlott a máj regionális funkciójának megítélése (például SPECT)?

Megállapítás:

Májreszekció előtt statikus funkcionális vizsgálatok alkalmazása minden esetben ajánlott. Cirrhosis esetén az ICG-vizsgálat és a Child–Pugh-pontrendszer használata ajánlott. A Tc-mebrofenin-SPECT- (SPECT/CT) vizsgálat az FLR becslésére is alkalmas. Határeseti/kétséges volumetriás vizsgálati értékeknél alkalmazása ajánlható. PVE, többszakaszos májreszekció és kiterjesztett reszekció, valamint ALPPS-műtét esetén a Tc-mebrofenin-SPECT/CT vizsgálat szintén javasolható. A vizsgálat speciális volta miatt azonban a hozzáférés a vizsgálathoz erősen limitált, így standard vizsgálatnak nem tekinthető. MR funkcionális vizsgálatlal elég információ még nem áll rendelkezésre, klinikai használata vizsgálatok keretében jön szóba. A volumetriás és a funkcionális vizsgálatokat a legcélravezetőbb egymást kiegészítve alkalmazni és értékelni.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [99, 104–106]

7.3. Kérdés: Reszekabilitást fokozó eljárások (vena portae oclusiós technikák: PVL/PVE, TA(C)E + PVE, two-stage, ALPPS)?

7.3.1. Kérdés: Melyek a PVO-technikák indikációi? Megállapítás:

PVO- (PVE/PVL) technikák preoperatív alkalmazása indokolt egy tervezett májreszekció esetében, amennyi-

ben a reszekciót követően a maradék májvolumen (sFLR) 20% alatt marad egészséges májszövet esetén; károsodott parenchyma esetén (kemoterápia, fibrosis) ez az arány 30%-ra, súlyos parenchymakárosodás esetén (cirrhosis, amely gyakran társul a HCC-hez, vagy súlyos cholestasis) akár 40%-ra módosul. Károsodott májparenchyma esetén (cirrhosis) funkcionális vizsgálatok végzendők (a maradék májszövet funkciójának megítéléséhez a SPECT előnyben részesítendő).

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [107–111]

7.3.2. Kérdés: PVL vagy PVE javasolt elsődlegesen?

Megállapítás:

Májhypertrophiát előidéző eljárások tekintetében – a PVE és a PVL összehasonlításában – az FLR-hypertrophia, a morbiditás, a mortalitás és a betegség progressziója vonatkozásában szignifikáns különbség nem állapítható meg.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Minimálinvazív jellege miatt általában PVE javasolható. A IV-es szegmentum portaocclusiós igénye esetén csak szelektív PVE jön szóba. Cirrhosis esetén törekedni kell a PVE alkalmazására a többlépcsős műtét megelőzése céljából.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [112]

7.3.3. Kérdés: Milyen hosszú legyen az interstage periódus PVO esetén?

Megállapítás:

PVO után általánosságban 2–6 hét hosszúságú várakozási időszak elegendőnek bizonyult a reszekció biztonságos kivitelezéséhez.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [111, 113]

7.3.4. Kérdés: Felléphet-e tumorprogresszió az interstage periódusban?

Megállapítás:

Az interstage periódus alatt tumorprogresszió léphet fel.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [109, 110, 114]

7.3.5. Kérdés: Mi a szekvenciális embolisációs kezelés előnye HCC esetében?

Megállapítás: A szekvenciális embolisatio előnye lehet a potenciális tumorprogresszió mérséklésével történő májhypertrophia és FLR-növekedés elérése, áttételek a májreszekciós ráta emelése.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [115, 116]

7.3.5.1 Kérdés: TAE + PVE vagy TACE + PVE?**Megállapítás:**

A TAE + PVE és a TACE + PVE hasonló várható eredménnyel alkalmazható kombinációs kezelés.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [117–119]

7.3.6. Kérdés: Van-e létjogosultsága a kétlépcsős májreszekciónak bilobaris HCC esetén?**Megállapítás:**

Nem cirrhoticus májparenchyma esetén, és amennyiben transzplantáció nem jön szóba vagy nem kivitelezhető, limitált bilobaris betegség esetén mérlegelhető terápiás opció az „ablatio + PVE + májreszekció” mellett.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: szakértői vélemény

7.3.7. Kérdés: Végezhető-e ALPPS HCC esetében?**Megállapítás:**

Az ALPPS elsődleges javallati körébe nem tartozik bele a HCC. Szelektált betegeknél, általában klinikai vizsgálat keretében, májsebészeti központokban jöhet szóba az ALPPS-műtét HCC esetén, elsősorban PVE ± TACE előkezelés sikertelensége vagy nem kivitelezhetősége esetén.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [120–123]

7.3.8. Kérdés: Van-e onkológiai lehetőség a tumorprogresszió csökkentésére a maradék máj hypertrophiájának időtartama alatt?**Megállapítás:**

PVE alkalmazásának esetén a TAE/TACE és a szisztémás terápia csökkentheti, illetve megelőzheti a tumoros progressziót.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: szakértői vélemény

7.4. Kérdés: Sebésztechnikai, reszekciós szél, 'repeat' reszekció, követés?**7.4.1. Kérdés: Javasolható-e laparoszkópos reszekció a HCC sebészi ellátására?****Megállapítás:**

A HCC laparoszkópos reszekciója megfelelő gyakorlat birtokában, májsebészeten jártas intézményben, intraoperatív UH használata mellett javasolható.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [124–126]

7.4.2.1. Kérdés: Van-e helye a laparoszkópiának major májreszekciók, illetve az I., IVa, VII. vagy VIII. szegmentum reszekciója esetén?**Megállapítás:**

Major reszekció és a „nehéz” (I., IVa, VII., VIII.) szegmentumokban elhelyezkedő tumor reszekciója csak nagy forgalmú, nyitott májműtétben is jártas májsebészeti centrumban javasolható a minor laparoszkópos műtétek tanulási periódusának lezárulta után.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [124–126]

7.4.2.2. Kérdés: HCC esetén mely betegcsoport a legalkalmasabb a laparoszkópos reszekcióra? Előnyben részesítendő-e a laparoszkópos műtét ezen betegek esetén?**Megállapítás:**

Laparoszkópos reszekcióra az 5 cm-nél kisebb, felszínen elhelyezkedő, könnyen megközelíthető solitaer HCC-tumorral bíró Child–Pugh A-állapotú betegek a legalkalmasabbak. Ezeknél a betegeknél a laparoszkópos műtét előnyben részesítendő.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [127]

7.4.3. Kérdés: Kötelező-e az anatómiai reszekció, vagy a nem anatómiás reszekció is elfogadható?**Megállapítás:**

HCC sebészi eltávolítása esetén a cél az R0-reszekció. Mind az anatómiai, mind a nonanatómiai reszekció elfogadható. Anatómiai reszekció után kisebb a lokális recidíva aránya, jobb a betegségmentes túlélés (DFS), az összesített túlélés (OS) nem különbözik.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 128–132]

7.4.4. Kérdés: Meghatározható-e a minimális ép reszekciós szél a pillanatnyilag rendelkezésre álló irodalmi adatok alapján?**Megállapítás:**

HCC reszekciója esetén a cél az R0-reszekció. Az „R” fogalma kettős: a) R-parenchymal, b) R-vascular. Az utóbbi esetben a tumor határa érfal (v. portae vagy v. hepatica ág). Az R-vascular tehát csak R1 lehet. Az R1-vascular túlélése azonos az R0-parenchymal túléléssel. A minimális ép „parenchymalis” reszekciós szél vastagsága nem egyértelmű, irodalmi adatok alapján a szélesebb ép szél túlélésbeli előnyt jelenthet. A tumort ellátó portalis terület reszekciója túlélési előnyt jelenthet.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [130, 133–137]

7.4.5. Kérdés: Van-e helye a májreszekciónak vena portae invázió esetén?**Megállapítás:**

A PV1,2-thrombus a portatörzs második oszlása alatt van, vagy azt eléri. A PV3-thrombus a jobb vagy a bal főágban, a PV4 a portatörzsben vagy mindkét főágban. PV1,2 esetében májreszekció indokolt. PV3,4 fennáll-

sakor thrombectomia, illetve venareszekció lehetséges. Mind európai, mind távol-keleti tanulmányok jó eredményekről számoltak be. Nem sebészi eljárásokkal történt összehasonlító metaanalízisek a sebészi módszer előnyére utalnak. PV-thrombus felfedezésekor, ha sebészi módszert választunk, mielőbbi műtét indokolt.

A vena hepatica, a vena cava inferior és a jobb pitvari thrombus thrombectomiája szóba jön egyedi mérlegelés alapján, ha a daganat R0-reszekciója elvégezhető. Nincs randomizált tanulmány, csak kis szériák vagy egyedi esetek.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 89, 92, 138–146]

7.4.6. Kérdés: R1-reszekció esetén re-reszekció szükséges-e?

Megállapítás:

Vascularis R1 esetén re-reszekció nem indokolt. Parenchymalis R1 után a lokális recidíva kétszer gyakoribb, mint R0 után, ezért fontos a beteg követése, majd az igazolt recidív/residualis tumor eltávolítása. R1-reszekció és ki nem mutatott recidíva esetén, ha a beteg operabilitása megfelelő, re-reszekció javasolt, szelektált esetekben „profilaktikus” májtranszplantáció megfontolható.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [132, 147, 148]

7.4.7. Kérdés: Hogyan kövessük a reszekción átessett betegeket?

Megállapítás:

Az első két évben 3 havonta javasolt a májfunkciók ellenőrzése, AFP- és UH-, CT- vagy MR- vizsgálat, majd 6 havonta. 5 éven túl is szükséges a követés, mert még ekkor is lehet számítani kiújulásra. Fontos hepatológus bevonása, a HBV, HCV antivirális kezelése.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [149–152]

7.4.8. Kérdés: Recidív HCC esetén végezhető-e re-reszekció (repeat resection)? Hány alkalommal?

Megállapítás:

A reszekciót követően gyakran alakul ki recidíva (50–70% öt éven belül). Ezen esetekben a májfunkciótól, az egyén teherbíró képességétől, a recidíva kiterjedtségétől függően szelektált esetekben érdemes ismételt reszekciót alkalmazni, különös tekintettel az egy éven túl kialakult recidívákra. Ez kb. a betegek 20%-át jelenti. A laparoszkópos módszer is megfontolandó. Ezen esetekben a várható 5 éves túlélés 18–30%. Ablatív kezelés és adott esetben transzplantáció képez még kezelési alternatívát a TACE- és a szisztémás kezelés mellett.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Nagyon szórványos irodalmi adatot találtunk csak, amelyek alapján azt lehet mondani, hogy óvatos szelekcióval, ha a fenti kritériumok teljesülnek, érdemesnek tűnik második, harmadik kiújulás esetén is reszekciót végezni, elfogadható várható prognózissal.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [153–155]

8. A májtranszplantáció szerepe a HCC kezelésében

8.1. Kérdés: Elfogadható-e az az állítás, hogy a májtranszplantáció megfelelő indikációval/bizonyos feltételek teljesülése esetén kuratív szándékú kezelésnek számít HCC esetén?

Megállapítás:

Igen. A májátültetés a választandó kuratív szándékú kezelés klinikailag szignifikáns portális hipertensio (CSPH) és/vagy dekompenzált májcirrhosis mellett kialakult korai stádiumú HCC esetén.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [156, 157]

8.1.1. Kérdés: Hogyan befolyásolja a laesio(k) mérete és száma a transzplantációs alkalmasságot?

Megállapítás:

A laesiók méretének és számának növekedésével a transzplantációs alkalmasság csökken. A HCC miatt végzett májátültetés szelekciójakor a fő szempont a legnagyobb tumorméret és az összes tumorátmérő preoperatív meghatározása.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [156, 157]

8.1.2. Kérdés: Melyik kritériumrendszer szerint javasolt a májtranszplantáció HCC esetén?

Megállapítás:

A milánói kritériumok (1 laesio <5 cm, vagy legfeljebb 3 laesio, mindegyik <3 cm; nincs extrahepaticus manifesztaáció; nincs macrovascularis invázió) jelentik jelenleg az elfogadott szelekciós rendszert HCC miatt végzett májátültetés esetén. Májtranszplantáció ajánlott azoknak a milánói kritériumokat teljesítő betegeknek, akiknél <10% rekurrencia és 70% 5 éves túlélés várható.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [156, 157]

8.1.3. Kérdés: Alkalmazhatók-e kiterjesztett kritériumok a HCC miatti májátültetés esetében?

Megállapítás:

Igen. A milánói kritériumoknál liberálisabb kritériumrendszerek közül csak az UCSF (1 laesio ≤6,5 cm, vagy legfeljebb 3 laesio, melyek közül a legnagyobb ≤4,5 cm, és az összátmérő ≤8 cm) prospektíven validált és muta-

tott hasonló eredményeket, így használható transzplantációs szelekciós rendszerként a milánói kritériumokat meghaladó HCC-betegek esetében Magyarországon is. Mindazonáltal a milánói kritériumokat meghaladó betegeknek lokoregionális kezelés valamely formájával történő „downstaging” javasolt. UCSF teljesítése esetén a beteg listára tehető és transzplantálható, de a várólistán történő várakozás ideje alatt lehetőség szerint „downstaging” javasolt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [158–159]

8.1.4. Kérdés: Mi jelent abszolút májtranszplantációs kontraindikációt HCC esetében?

Megállapítás:

A tumor extrahepaticus propagációja és a vena portaet vagy vena hepaticákat érintő macrovascularis invázió abszolút májtranszplantációs ellenjavallatot jelent HCC esetében.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [160]

8.1.5. Kérdés: Milyen egyéb speciális feltételek/kezelések szükségesek a máj alapbetegségének megfelelően HCC esetén transzplantáció előtt (absztinencia, vírusszám/HCV-kezelés, HBV-kezelés)?

Megállapítás:

ALD/HCC alapbetegségben májtranszplantációs várólistára helyezés egyéves igazolt absztinencia után lehetséges.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

HBV-, HBV/HDV-, HCV- és HBV/HCV-fertőzött, HCC-ben szenvedő, várólistán lévő betegek az aktuálisan érvényben lévő antivirális kezelési irányelvek vonatkoznak. Törekedni kell a vírusmentesség vagy minimális vírusszám elérésére.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 21, 161]

8.1.6. Kérdés: Alkalmazható-e a májátültetés „rescue” kezelésként HCC-rekurrencia esetén?

Megállapítás:

Igen. A HCC miatt végzett reszekciót követő rekurrencia okán végzett ún. „salvage”, vagy „rescue” májátültetés jelenleg is vita tárgyát képezi. Mindenesetre nem cirrhoticus máj reszekcióját követő intrahepaticus rekurrencia esetén, amennyiben nincs nyirokcsomó- vagy macrovascularis invázió, nem kontraindikált a májátültetés. Nem cirrhoticus májban kialakult irreszekábilis HCC-re a milánói és egyéb kritériumok nem alkalmazhatók, így macrovascularis invázió és extrahepaticus terjedés hiányában végezhető transzplantáció.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [20, 161, 162]

8.1.7. Kérdés: Alkalmazható-e a májátültetés „rescue” kezelésként PHLF kialakulása esetén?

Megállapítás:

Igen. PHLF kialakulása esetén a májátültetés szóba jön szelektált esetekben a King’s College kritériumai alapján, amennyiben a reszekció előtti állapot a milánói kritériumokat teljesítette, és R0-reszekció történt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [163]

8.2. Kérdés: Mely alapelvek alkalmazhatók a májvárólistán lévő, HCC-ben szenvedő betegek esetében?

Megállapítás:

Tekintettel arra, hogy a HCC miatt májvárólistán lévő betegek gyakrabban jobb májfunkcióval és így kisebb MELD-pontszámmal rendelkeznek, mint az előrehaladott cirrhotisban szenvedő betegek, általában kiterjesztett kritériumú (marginális) májgrafttal is transzplantálhatók. Az utóbbiak közé tartozik az élő donorból származó jobb lebeny, a kettéválasztott („splittelt”) graft, a steatoticus graft és a nem dobogó szívű halottból származó graft. A betegszelekció során a sürgősség és a hasznosság elvét figyelembe kell venni.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 164]

8.3. Kérdés: Mi a neoadjuváns pretranszplantációs kezelések szerepe a HCC miatt végzett májátültetésben?

Megállapítás:

A HCC miatt májvárólistán lévő betegeknek neoadjuváns lokoregionális kezelés javasolt a tumor progressziójának és a transzplantációt követő rekurrenciának a csökkentése érdekében. Célja a várólistáról való lekerülés megakadályozása (bridging), a milánói kritériumokat meghaladó HCC esetében pedig a tumor méretének/számának csökkentése („downstaging”).

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [165]

8.4. Kérdés: Alkalmazható-e az élő donoros májátültetés HCC-ben szenvedő betegek számára?

Megállapítás:

Igen. HCC miatt élő donoros májtranszplantáció szelektált esetekben elvégezhető, amennyiben a recipiens várható 5 éves túlélése hasonló az ugyanolyan stádiumú, cadavergrafttal transzplantált recipienséhez képest. A haszon és a kockázat pontos felmérése mind a recipiens, mind a donor esetében rendkívül fontos, a donor védelme elsődleges szempont. Élő donoros májátültetést specializált, tapasztalt centrumokban kell végezni.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*
Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [166]

8.5. Kérdés: *Hogyan kontrolláljuk a májtranszplantációban részesült betegeket (onkoradiológiai kontroll, nem transzplantációs szempontból)?*

Megállapítás:

A transzplantáció után 3 hónappal mellkasi, hasi, kismedencei CT- vagy MR-, 3 havonta AFP-kontroll, illetve rendszeres hasi UH-vizsgálat javasolt. Tekintettel arra, hogy a májtranszplantáció utáni HCC-rekurrencia főként extrahepaticus (leginkább tüdő), a transzplantáció után 6–12 havonta javasolt mellkasi, hasi, kismedencei CT- vagy MR-vizsgálat, továbbá AFP-ellenőrzés – 2 éven túl is. Amennyiben az explantált máj szövettani vizsgálati eredménye érinváziót igazol, az első évben 3 havonta javasolt mellkasi, hasi, kismedencei CT vagy MR.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [20, 164–167]

9. A (hő)ablatio szerepe a HCC kezelésében

9.1. Kérdés: *Milyen ablatiós technikák használhatók a gyakorlatban, illetve van-e elsőként választandó modalitás (hőablatio vs. etanol)?*

Megállapítás:

Percutan etanolinfiltráció, RFA, mikrohullám-ablatio, lézerablatio, cryoablatio, irreverzibilis elektroporáció, nagy intenzitású fókuszált ultrahang (HIFU). A thermoablatio az etanos infiltrációval szemben előnyben részesítendő. Randomizált kontrollvizsgálatokon alapuló metaanalízisek szerint RFA-val jobb eredmények érhetők el az OS, a DFS, valamint a rekurrencia tekintetében. A HIFU-kezelésről még nem állnak rendelkezésre randomizált vizsgálatok. Az eddigi adatok alapján OS tekintetében nincs különbség a rádiófrekvenciás és a mikrohullámú ablatio között, azonban nagyobb méretű laesiók esetében a mikrohullám-ablatio feltehetően hatékonyabb.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 168–171]

9.2. Kérdés: *Mik a kuratív szándékú (hő)ablatio feltételei cirrhoticus és nem cirrhoticus máj esetében?*

9.2.1. Kérdés: A laesio mérete?

Megállapítás:

BCLC 0. és BCLC A-stádiumú betegségben, sebészi beavatkozásra alkalmatlan betegekben az RFA az elsőként

választandó kezelés. BCLC 0. stádium, solitaer, 2 cm-nél kisebb elváltozás esetén, megtartott májfunkció (Child–Pugh A, szabad hasi folyadék nincs) mellett, optimális lokalizáció esetén az RFA akár elsőként választandó beavatkozás is lehet.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Műtétre vagy transzplantációra nem alkalmas 2–3 darab, 3 cm-nél kisebb, mélyen lévő laesiók esetén, illetve 3 cm-nél nagyobb vagy oligonodularis-multiplex (>3 darab, <3 cm) eltéréseknél elsősorban TACE javasolt. RFA helye nem egyértelmű.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [172, 173]

9.2.2. Kérdés: A laesio elhelyezkedése (felszín, ér-epe struktúrák)?

Megállapítás:

A vascularis képletek közelsége a hőablatio hatékonyságát a véráram hűtő hatása révén rontja. A kezelni kívánt területhez közel elhelyezkedő képletek (például epehólyag, gyomor, vastagbél) távoltartására hydrodissectio alkalmazható az ablatiót megelőzően.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

A közel elhelyezkedő képletek távoltartására pneumoperitoneum is használható.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Az epeúti sérülések szempontjából szignifikáns tényező a tumor elhelyezkedése, a már meglévő intrahepaticus epeúti tágulat, valamint az ascites. Az epeúti sérülések elkerülése csökkenthető, amennyiben az ablatiós zóna az epeutakat lehetőség szerint kíméli, illetve rendelkezésre állnak adatok, melyek szerint a direkt az epeutakba vezetett fiziológiás sóoldat perfundálásával is minimalizálhatók az epeúti szövődmények.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [174–178]

9.2.3. Kérdés: Makroér-invázió?

Megállapítás:

Az infiltratív növekvő, cirrhoticus májban már makroér-inváziót mutató szubtypus kezelési lehetőségei limitáltak, transzplantáció és sebészi megoldás a betegség előrehaladottsága miatt kevés esetben jön szóba. Az ablatiós technikák ugyanakkor a rossz prognózis ellenére kedvezően befolyásolhatják a túlélést.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [179–181]

9.2.4. Kérdés: Tumormorfológia?

Megállapítás:

A masszív szubtypus igen agresszív viselkedésű, a recidíva előfordulása magas. A HCC többi megjelenési formájától agresszívabb kezelést is igényel, melynek mi-

kéntjéről nagy esetszámú randomizált kontrollvizsgálatok adatai még nem állnak rendelkezésre.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [179–181]

9.3. Kérdés: *Ablatio alkalmazható-e előzetes szövettani verifikáció nélkül?*

Megállapítás:

Cirrhoticus májban a HCC diagnózisát csak noninvazív kritériumokra (képalkotó eljárások során látott jellegzetes kontrasztanyag-halmozási dinamika) nem javasolt alapozni, szövettani diagnózis szükséges.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10]

9.4. Kérdés: *Melyek az A0-ablatio követelményei?*

Megállapítás:

Az ablatiós szegély minimális kívánatos célértéke kuratív beavatkozás esetén >5 mm. A lokalizáció, a beavatkozást végző gyakorlatának szerepe veszt jelentőségéből navigációs eszköz rendelkezésre állása mellett. Stereotaxiás ablatio esetén a beavatkozást végzők gyakorlatától lényegében függetlenül az eredmény tekintetében nincs szignifikáns különbség az operátorok között.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [182–183]

9.5. Kérdés: *Eltér-e az ablatióban részesült betegek radiológiai kontrollja a sebészi reszekcióban részesített betegektől?*

Megállapítás:

Az ablatióban részesült betegek radiológiai kontrollja az onkológiai/sebészi elveknek megfelelően szükséges.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: szakértői vélemény

10. Kuratív szándékú kezelések – összegzés

10.1. Kérdés: *Elfogadható-e az az állítás a fentiek alapján (7–9. pont), hogy a májreszekció, a transzplantáció és a hőablatio megfelelő indikációval/bizonyos feltételek teljesülése esetén kuratív szándékú kezelésnek számítanak HCC esetén?*

Megállapítás:

Igen.

Az ajánlás foka: teljes *egyetértés*

PALLIATÍV SZÁNDÉKÚ KEZELÉSEK

Palliatív szándékú kezelés esetén gyógyulási esélyt nem tudunk nyújtani, de a beteg élettartama meghosszabbítható.

Jelenleg palliatív szándékú eljárásnak minősülnek az endovascularis ablatiók és a szisztémás kezelés.

A konszenzus fontos megállapítása, hogy a kuratív szándékú terápia lehetőségének ismételt, rendszeres mérlegelése ajánlott a palliatív kezelés megkezdése esetén is, hiszen a kezelések mellett a betegség és a beteg is változhat.

11. Endovascularis ablatio

11.1. Kérdés: *Elfogadható-e az az állítás, hogy az endovascularis ablatio palliatív kezelésnek számít HCC esetén?*

Megállapítás:

Igen. Az endovascularis ablatio jelen ismereteink szerint palliatív kezelésnek minősül.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [184]

11.1.1. Kérdés: *Mi a TACE (transarterialis chemoembolisatio) szerepe?*

Megállapítás:

A BCLC staging rendszere alapján leginkább a BCLC B-stádiumú betegekben alkalmazandó.

Megállapítás:

BCLC A-stádiumú betegségben is, amikor a sebészi lehetőségek korlátozottak, nonkuratívak. Ilyenkor először választandó: rádiófrekvenciás, valamint mikrohullámú ablatio.

Megállapítás:

Az előbbi, ablatív kezelésekre alkalmatlan páciensekben jelent további terápiás lehetőséget a TACE.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [184]

11.1.2. Kérdés: *Mi a SIRT szerepe?*

Megállapítás:

Az evidenciák alapján a SIRT helye jelenleg nem határozható meg pontosan a HCC kezelése esetén. További klinikai vizsgálatok szükségesek a terápiás algoritmusokba való beillesztéséhez. BCLC 0., A-, B-stádiumú betegek esetén is felmerül mint kezelési lehetőség. A módszerrel szemben a TACE előnyben részesítendő (BCLC A–B stádiumban).

Mind BCLC A-stádiumú betegségben alternatívaként, mint pedig előrehaladottabb (BCLC C) vagy TACE-refrakter (BCLC B) betegségben alkalmazható eljárás.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [20, 185]

11.2. Kérdés: *Mik az endovascularis ablatio feltételei?*

Megállapítás:

A legjobb jelöltek az uni- vagy paucinodularis daganatos betegek vascularis invázió, metastasis nélkül, asymp-

maticus betegséggel, legfeljebb Child–Pugh B-stádiumban. Az ilyen betegekben a túlélés mediánja TACE után 40–50 hónap.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [186–188]

11.2.1. Kérdés: A laesiók mérete és száma?

Megállapítás:

BCLC A-stádiumú betegségben, megfelelő feltételekkel (a laesiók száma ≤ 3 , és méretük ≤ 3 cm, vagy egy laesio, mérete ≤ 5 cm) elsősorban a transzplantáció javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

A kisebb (≤ 3 cm) gócknál a hőablációs technikák is jó sikerarányal alkalmazhatók, amennyiben az eltérések nem erek vagy epeutak közvetlen közelében helyezkednek el.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

Ha ezek az indikációs feltételek nem teljesülnek, a TACE jó kezelési alternatíva.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

Ha a fenti indikációs feltételek nem teljesülnek, a TACE akár bridgingként is alkalmazható a transzplantációig.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

BCLC B-stádiumban (multinodularis betegség, 5–10 cm-es góck) a TACE az elsőként választandó kezelés.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

Sikertelen kezelést követően, TACE-refrakter állapotban a SIRT megpróbálható.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyétértés*

Megállapítás:

Előrehaladott (BCLC C-stádium), de májra korlátozott betegségben, megtartott májfunkció mellett, amennyiben a szisztémás kezelés nem kivitelezhető, a SIRT terápiás alternatívaként szintén használható.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 20, 185, 189, 190]

11.2.2. Kérdés: A laesiók elhelyezkedése?

Megállapítás:

Egyes források alapján a bilobarisan elhelyezkedő góck esetén DEB–TACE használatával jobb eredmények érhetők el, de összességében nincsenek érdemi különbségek a TACE- és a DEB–TACE-kezelések hosszabb távú eredményei között. Még nincs elegendő bizonyíték, hogy melyik a választandó kezelési forma, így ez a beavatkozást végző orvos egyedi elbírálásán alapszik.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 191]

11.2.3. Kérdés: Makroér-invázió?

Megállapítás:

A fő portaágak vagy a portafőtörzs inváziója kontraindikációt jelent a TACE-kezelés szempontjából. A hepatofugalis portaáramlás, valamint a portafőtörzs-thrombosis abszolút kontraindikációt jelent, azonban szegmentális, valamint szubsegmentális elzáródás esetén a szelektív/szuperszelektív kezelés elvégezhető.

A SIRT során alkalmazott ittrium mikrotestek arteria hepatica ágrendszerre gyakorolt embolisációs hatása elhanyagolható, vena portae thrombosis esetén is biztonságosan alkalmazhatók.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [192, 193]

11.2.4. Kérdés: Májfunkció?

Megállapítás:

A kezelés tervezésekor, betegválasztásnál figyelembe kell venni a beteg májfunkciós értékeit, a májparenchyma érintettségét. Child–Pugh B-stádium esetén, amennyiben a máj dekompenzált állapotban van, Child–Pugh C-stádiumban érdemi változás a TACE-kezelést követően nem várható.

Amennyiben a bilirubinszint meghaladja a $34 \mu\text{mol/l}$ -t, vagy a máj több mint 50%-a tumorosan érintett, jelentősen növekedhet a beavatkozás utáni decompensatio esélye.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [192, 193]

11.2.5. Kérdés: Meddig adható TACE?

11.2.5.1. Kérdés: Mi a teendő, ha TACE mellett a tumor regrediál (például reszekábilissá válik)?

Megállapítás:

Az arra alkalmas betegekben TACE mellett 48%-os, SIRT mellett 37%-os (az eltérés a beavatkozások között nem volt szignifikáns) sikerarányal végezhető el a „downstaging”, hogy megfeleljenek a milánói kritériumoknak, alkalmassá váljanak májtranszplantációra. A sikerarány egyéb modalitások, például ablatív, sebészeti beavatkozások kombinációjával tovább növelhető. A vizsgálat alapján az összesített recidívaarány 16%-os. Ez szigorúbb feltételek alapján kiválasztott betegekkel csökkenthető.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyétértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [194]

11.2.5.2. Kérdés: Mi a teendő, ha TACE mellett a tumor progrediál (például reszekábilissá válik)?

Megállapítás:

Minden TACE-kezelést követően restaging javasolt (ART-score alapján). Regresszió esetén kuratív terápia mérlegelése szükséges (stage migration). Amennyiben a lokoregionális terápiák elégtelennek bizonyulnak, a betegség progrediál (BCLC C-stádium), a szisztémás terápia bevezetése indokolt. Végstádiumú, BCLC D-betegségben „best supportive care” indokolt.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 20, 185, 195]

11.2.6. Kérdés: Van-e létjogosultsága az endovasculáris ablatio és a szisztémás terápia kombinálásának?

Megállapítás:

Fázis III. randomizált klinikai vizsgálatok alapján a TACE-val kombinált szisztémás terápia (sorafenib vagy brivanib) az önálló TACE-kezelésekkel szemben nem nyújtott érdemi klinikai hasznot.

A SIRT és a szisztémás kezelés kombinációjával jelenleg is folynak vizsgálatok (STOP-HCC trial).

Az angiogenezisgátlókkal történt kombinációs terápia (például sorafenib) terápiás hatékonysága az önálló TACE-kezelésekkel szemben nem bizonyult erősebbnek.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 20, 196, 197]

11.2.7. Kérdés: Van-e létjogosultsága az ablatió technikák kombinálásának (RFA + TACE stb.)?

Megállapítás:

A HCC kezelésében a TACE és az RFA kombinációját illetően az irodalom ellentmondásos. Az EASL (European Association for the Study of the Liver) ajánlása alapján mind a teljes, mind pedig a recidíva nélküli túlélés szignifikánsan javul az RFA-monoterápiához képest. Ez főleg a 3 cm-t meghaladó góccok esetén jelentős.

Az amerikai ajánlás (AASLD, American Association for the Study of Liver Diseases) ezt jelenleg még nem támasztja alá, további vizsgálatokat tart szükségesnek a korábban elkészült randomizált vizsgálatok, metaanalízisek alacsony elemszáma, gyenge bizonyítóereje miatt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10, 20, 198–200]

12. A szisztémás kezelés szerepe a HCC kezelésében

12.1. Kérdés: Elfogadható-e az az állítás, hogy a szisztémás kezelés palliatív kezelésnek számít HCC esetén?

Megállapítás:

A HCC kezelésére rendelkezésre álló szisztémás terápiák jelenleg kizárólag palliatív céllal javasolhatók.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [201]

12.2. Kérdés: Van-e létjogosultsága neoadjuváns szisztémás kezelésnek HCC esetén?

Megállapítás:

A HCC kezelése során a jelenlegi lehetőségek esetén nincs létjogosultsága a neoadjuváns szisztémás kezelés-

nek. A hagyományos sorafenibkezelés mellett elérhető terápiás válasz aránya csekély. Az újabb szerek (lenvatinib, immunterápia, atezolizumab + bevacizumab) esetén az elérhető regresszió aránya nagyobb ugyan, de jelenleg nem rendelkezünk megfelelő evidenciákkal ahhoz, hogy ezeket a kezeléseket neoadjuváns céllal ajánlani lehessen. Mindemellett, amennyiben az irreszekábilis HCC az alkalmazott palliatív célú szisztémás kezelés hatására reszekábilissá válik, javasolt a reszekció elvégzése.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [202]

12.3. Kérdés: Van-e létjogosultsága adjuváns szisztémás kezelésnek HCC esetén?

Megállapítás:

HCC esetén nem javasolható adjuváns szisztémás kezelés sem májtranszplantáció, sem májreszekció, sem pedig lokális ablatio után. Májtranszplantáció után a graftkilökődés gátlására alkalmazott mTOR-gátló sirolimus nem javította a kiújulásmentes túlélést fázis III. vizsgálatban. A sorafenib hasonlóképpen nem javította a kiújulásmentes túlélést májreszekciót vagy lokális ablatiót követően. Számos klinikai vizsgálat folyik PD1-gátlókkal (pembrolizumab, nivolumab) a HCC adjuváns kezelésére. Ezek eredményei a jelenlegi ajánlást megváltoztathatják.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [203–205]

12.3.1. Kérdés: Indokolt-e R0-, illetve R1-reszekciót követően adjuváns kezelés?

Megállapítás:

R0-reszekció esetén nem javasolt adjuváns kezelés (lásd a 12.3. magyarázatot). R1-reszekciót követően jelenleg nem áll rendelkezésre kellő evidencia az adjuváns terápiáról. A PD1-gátlókkal (pembrolizumab, nivolumab) folyó klinikai vizsgálatok R1-esetben is vizsgálják az adjuváns terápia eredményességét, az eredmények a jelenlegi ajánlást megváltoztathatják.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [204]

12.4. Kérdés: Mi a szisztémás kezelés szerepe a HCC palliatív kezelésében?

Megállapítás:

A szisztémás kezelés elsődleges célja a teljes túlélés és a progressziómentes túlélés meghosszabbítása elfogadható mellékhatások mellett.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [201]

12.4.1. Kérdés: Milyen kezelés alkalmazandó (sorafenib, regorafenib, egyéb)?

Megállapítás:

Jelenleg rendelkezésre álló hatékony kezelések: atezolizumab + bevacizumab, lenvatinib, sorafenib, valamint

regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab–nivolumab.

12.4.2. Kérdés: Első vonalbeli (first line) terápia? Megállapítás:

Az első vonalbeli kezelés standardja az atezolizumab + bevacizumab kombináció, a sorafenib vagy lenvatinib terápia. Utóbbi kettő különösen azoknak javasolt, akik atezolizumab + bevacizumab kezelésre nem alkalmasak.

A sorafenibbel szemben alkalmazott lenvatinibkezelésből a HBV-etiológiával rendelkező, a 200 ng/ml-nél magasabb AFP-értékkel bíró és a makroszkópos vena portae inváziót vagy extrahepaticus terjedést mutató, HCC-ben szenvedő betegek profitáltak a leginkább.

A sorafenib a leghatékonyabb a BCLC B-stádiumú, a HCV indukálta, valamint az extrahepaticus terjedést nem mutató HCC esetén.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [201, 206–210]

12.4.3. Kérdés: Másodvonalas (second line) terápia: regorafenib, cabozantinib, ramucirumab?

Megállapítás:

A regorafenib (multikinázgátló) a sorafenib mellett progressziót mutató HCC esetén javítja a teljes túlélést másodvonalban.

A cabozantinib (multikinázgátló) alkalmazása túlélési előnnyel társul másod- és harmadvonalban alkalmazva sorafenibre refrakter vagy intoleráns HCC-esetekben.

A ramucirumab (VEGFR2 elleni rekombináns monoklonális humán IgG1-antitest) hatékonysága igazolt másodvonalban sorafenibre refrakter vagy intoleráns esetekben, amennyiben a szérum-AFP ≥ 400 ng/ml.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Megállapítás:

A tirozin-kináz-gátlók (sorafenib, lenvatinib) másodvonalas alkalmazása javasolható, amennyiben nem alkalmazták ezeket az első vonalban.

A másodvonalas készítmények (regorafenib, cabozantinib, ramucirumab, nivolumab, pembrolizumab, nivolumab + ipilimumab) harmadvonalban is javasolhatók, amennyiben erre másodvonalban nem került sor.

A fenti javaslatok szakértői véleményeken alapszanak, klinikai vizsgálati eredmény nem támasztja alá őket.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [211–215]

12.4.4. Kérdés: Másodvonalas immunterápia: nivo, pembro, ipi/nivo?

Megállapítás:

A CheckMate 040 fázis 1/2. klinikai vizsgálatban nivolumab, valamint az ipilimumab/nivolumab kombináció alkalmazása során kedvező terápiás választ eredményezett és a reagáló betegekben tartós választ láttak korábban sorafenibkezelésben részesülő betegek esetén.

A pembrolizumabot a KEYNOTE-224 fázis II. klinikai vizsgálatban sorafenibet követően alkalmazták, kedvező válaszarányt és tartós terápiás választ igazoltak.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [216, 217]

12.4.5. Kérdés: Kemoterápia?

Megállapítás:

HCC kezelésében citosztatikus vagy citotoxikus kemoterápia nem javasolt. A rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokban az aktív kart (cisplatin/interferon/doxorubicin/fluorouracil, tubulingátló molekula T138067, nolatrexed és leucovorin/fluorouracil/oxaliplatin) doxorubicinnel hasonlították össze, túlélési előny nem volt igazolható.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [218–220]

12.4.6. Kérdés: Milyen hatással lehet a szisztémás kezelésre a genetikai vizsgálat?

Megállapítás:

Terápiás konzekvencia hiányában a molekuláris profilvizsgálatok alkalmazása nem javasolt a HCC ellátásának rutinyakorlatában (1).

HCC esetén a mikroszatellita-instabilitás (MSI-H/dMMR) aránya 3%, a magas tumormutációs arány (TMB) 7%-ban fordul elő (2). A fenti esetekben tumoragnosztikus kezelésként pembrolizumab indítható. Ennek a stratégiának a pontos szerepe a HCC kezelésében még nem tisztázott.

Az NTRK fúziós gén HCC esetén igen ritka. Kimutatása esetén NTRK-inhibitorok (entrectinib, larotrectinib) használata javasolt.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [221, 222]

12.4.7. Kérdés: Milyen modalitással követendő a terápiás válasz (CT, MR, PET/CT)?

Megállapítás:

Alapvetően a betegség diagnózisakor és a stádium-meghatározáskor alkalmazott képalkotó modalitással célszerű követni a betegséget. A mindennapi gyakorlatban a kontrasztanyaggal végzett CT javasolható a leginkább, a terápiás válasz megítélésére a RECIST 1.1 alkalmazása javasolt.

PET/CT nem javasolt HCC esetében.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [223]

12.4.8. Kérdés: Hogyan időzítsük a kontrollvizsgálatokat?

Megállapítás:

A kontrollvizsgálatokat 8 hetente javasolt elvégezni a HCC szisztémás kezelése során.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [223]

12.4.9. Kérdés: Mi a teendő, ha a tumor regrediál a kezelés alatt? (TACE? Sebészet? RFA?)

Megállapítás:

A szisztémás kezelés során tapasztalt regressziót követően mérlegelendő lehet reszekció vagy ablatiós kezelés elvégzése a BCLC-stádiumnak megfelelően.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [202]

12.4.10. Kérdés: Mi a teendő, ha a tumor progrediál a kezelés alatt? (Szisztémáskezelés-váltás?)

Megállapítás:

Tumorprogresszió esetén a következő vonalbeli szisztémás kezelésre történő váltás javasolt. Ez a való életben gyakorlatilag két vonalat jelent, harmadvonalú szisztémás kezelésre igen ritkán kerül sor.

Másodvonalas kezelésekre vonatkozó evidenciák kizárólag megelőző sorafenibkezelés esetén állnak rendelkezésre.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [10]

12.4.11. Kérdés: Milyen tumormarkerral kövessük a reszekált HCC-betegeket?

Megállapítás:

Sem a HCC diagnózisára, sem az utánkövetésre nem áll rendelkezésre egyértelműen javasolható tumormarker. A mindennapi gyakorlatban elterjedten alkalmazzák a szérum-AFP-meghatározást, a betegek jelentős részénél azonban egyáltalán nem emelkedett a tumormarker értéke, másik részüknél csupán előrehaladott állapotban válik emelkedetté.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, erős *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [224]

13. Extrahepaticus metastasisok

Extrahepaticus áttéttel bíró HCC esetén sem kuratív szándékú beavatkozás, sem lokoregionális kezelés, sem cytoreduktív műtét nem ajánlott a gyenge onkológiai eredmények miatt. Általában szisztémás kezelés javasolható.

13.1. Kérdés: Mi a teendő nyirokcsomó-, tüdő-, peritonealis és egyéb távoli metastasisok megléte esetén?

Megállapítás:

Szisztémás kezelés javasolt.

Nem cirrhoticus máj esetén a regionális lymphadenectomia elvégezhető, amelynek elsősorban prognosztikai jelentősége van. Fibrolamellaris HCC esetén egyértelműen javasolt a lymphadenectomia.

Tüdő-, mellékvese-, csont-, izom- vagy agyi metastasis esetén csak egészen kivételesen jöhet szóba sebészeti kezelés, amelytől legfeljebb életminőség-javulás várható.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [225, 226]

13.1.1. Kérdés: Van-e létjogosultsága a HIPEC-nek peritonealis carcinosis esetén?

Megállapítás:

Általában nincs. Egészen kivételes esetben, ha egyéb távoli metastasis nem mutatható ki, felmerülhet a CRS-HIPEC lehetősége. A legjobb eredmény azon noncirrhoticus, kevésbé kiterjedt metachron peritonealis metastasisok esetén várható, amelyeknél teljes cytoreduktio érhető el.

Az ajánlás foka: gyenge ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [227, 228]

14. Van-e létjogosultsága a sugárterápiának és a protonterápiának a HCC ellátásában?

Egyelőre ezek szerepe nem pontosan definiált, kevés evidencia áll rendelkezésre, így jelenleg egyedi esetekben, a májrák kezelésében tapasztalt onkoteam véleménye alapján, leginkább klinikai vizsgálat keretében ajánlható.

14.1. Kérdés: A primer tumor ellátása?

Megállapítás:

Műtetre és egyéb, lokális terápiára nem alkalmas válogott primer HCC esetén ($\leq 5-6$ cm, 1-3 májgóc, Child-Pugh A- és B-cirrrosis mellett) az SBRT (stereotactic body radiation therapy) formájában alkalmazott külső foton-sugárkezelés hatásos és kevés mellékhatással járó definitív, lokális ablatív eljárás.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Transzplantációra váró betegek esetén progressziógátás, tumormegkisebbités céljából az SBRT formájában alkalmazott külső sugárkezelés biztonságos áthidaló kezelés lehet.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Megállapítás:

Vena portae thrombosis esetén SBRT formájában alkalmazott külső foton-sugárterápiával magas arányban érhető el daganatmegkisebbedés és a vena portae áramlás javulása, így javíthatja más kezelések kivitelezhetőségét.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlások alapjául szolgáló irodalom: [229-234]

14.2. Kérdés: Van-e létjogosultsága a protonterápiának a HCC ellátásában?

Megállapítás:

A jelenleg kísérleti stádiumban lévő, a napi gyakorlat számára nehezen hozzáférhető protonterápia a későbbiekben hatékony eszköz lehet a HCC ellátásában.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [235-239]

14.3. Kérdés: *Van-e létjogosultsága a sugárterápiának a HCC metastasisainak ellátásában?*

Megállapítás:

A sugárterápia hatékony palliatív eszköz lehet a HCC metastasisainak ellátásában, legfeljebb az életminőség javítása céljából. Jelenleg nincsenek standard kezelési módszerek a metastasisok kezelésére.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [240–255]

14.4. Kérdés: *Van-e létjogosultsága a sugárterápia és az egyéb ablatiós technikák kombinálásának a primer HCC ellátásában?*

Megállapítás:

A TACE után SBRT formájában alkalmazott külső foton-sugárkezelés válogatott esetekben (tumorméret ≥ 3 cm, inkomplett válasz) javíthatja a lokális kontrollt és a túlélési eredményeket.

Az ajánlás foka: közepes ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [256–258]

15. A tercier prevenció kérdései – a HCC kuratív kezelésén (reszekció, RFA) átesett betegek követése

15.1. Kérdés: *A HCC miatt kuratív kezelésen átesett betegek rendszeres surveillance-a szükséges-e?*

Megállapítás:

Igen, a HCC miatt kuratív kezelésen (ablatio, reszekció) átesett betegek továbbra is nagy kockázatúnak tekintendők a korai rekurrencia gyakorisága miatt, ezért rendszeres surveillance-uk javasolt.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [259–261]

15.2. Kérdés: *Reszekción vagy ablatián átesett betegek követésére milyen képalkotó modalitás javasolt, és milyen gyakorisággal?*

Megállapítás:

Reszekción vagy ablatián átesett betegek követésére CT- vagy MR-vizsgálat javasolt az első évben 3 havonta, azt követően 6 havonta.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [262, 263]

15.3. Kérdés: *Transzplantáción átesett betegek követésére milyen vizsgálatok javasoltak?*

Megállapítás:

A transzplantáció után 3 hónappal mellkasi, hasi, kismencedei CT vagy MRI, 3 havonta AFP-kontroll, illetve rendszeres hasi UH-vizsgálat javasolt.

Tekintettel arra, hogy a májtranszplantáció utáni HCC-rekurrencia főként extrahepaticus (leginkább tüdő), a transzplantáció után 6–12 havonta javasolt mellkasi, hasi, kismencedei CT- vagy MR-vizsgálat, továbbá AFP-ellenőrzés, 2 éven túl is.

Amennyiben az explantált máj szövettani vizsgálati eredménye érinváziót igazol, az első évben 3 havonta javasolt mellkasi, hasi, kismencedei CT vagy MR.

Az ajánlás foka: erős ajánlás, teljes *egyetértés*

Az ajánlás alapjául szolgáló irodalom: [264, 265]

**MEGBESZÉLÉS –
A MAGYAR KONSZENZUS**

Az 1. ábrán látható a HCC kezelési algoritmusát magában foglaló magyar konszenzus.

Az algoritmus újdonsága a korábban alkalmazott sémákhoz képest az, hogy nagyobb hangsúlyt fektet a kuratív szándékú kezelésekre felé történő besorolásra, valamint figyelembe veszi azt, hogy a beteg és a betegsége változni képes, és a változás (változtatás) alapján a beteg terápiájának – a magyar konszenzusalgoritmus szerinti – újraértékelését javasolja.

A megfelelő kezelés megválasztásához először a beteg alkalmasságát kell vizsgálni.

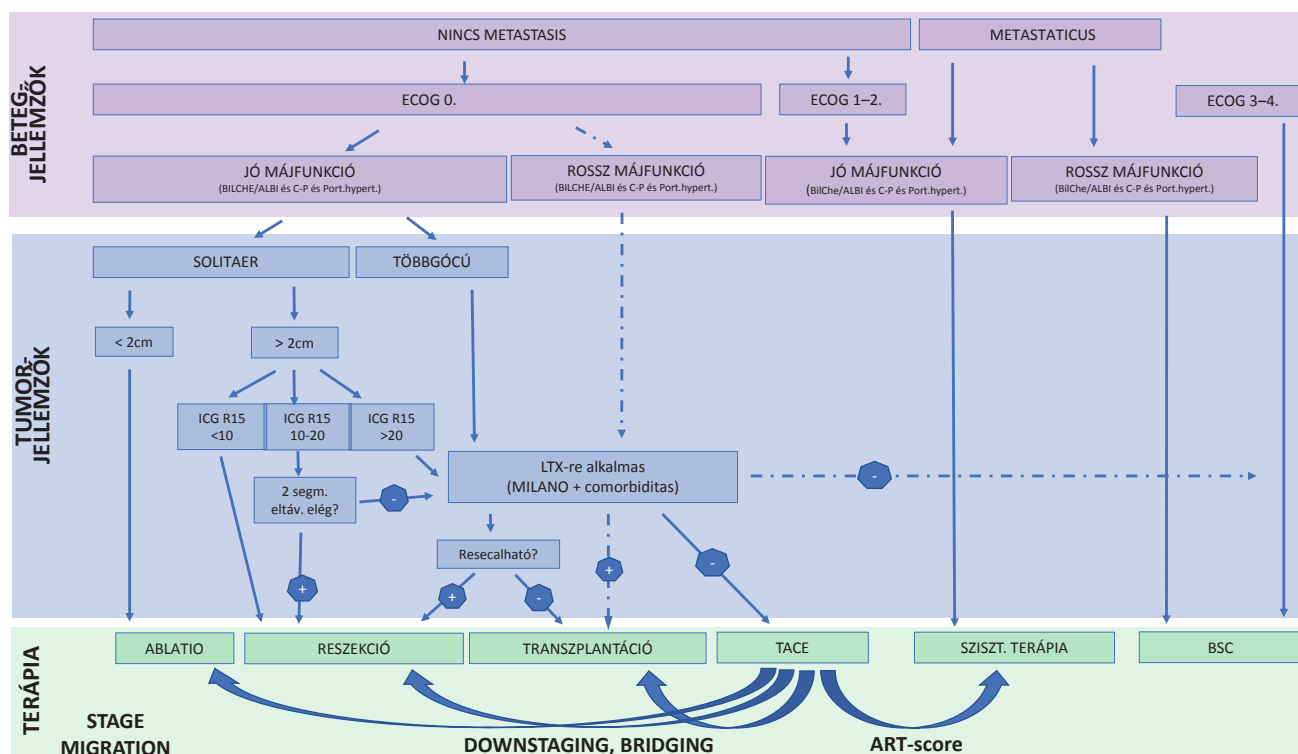
A beteg ECOG-statusának felmérése mellett a máj funkcióját is csoportokba soroljuk. Az utóbbira az ALBI- és a BILCHE-score-ok mellett a hagyományos Child–Pugh-score ajánlott. A kuratív szándékú kezelésekre közti választáshoz szükséges a portalis hypertensio noninvazív, esetlegesen invazív meghatározása is.

A tumor(ok) jellemzőinek vizsgálatakor, amennyiben metastaticus HCC-t észlelünk, úgy a máj funkciójától függően csak szisztémás kezelés vagy 'best supportive care' (BSC) jön szóba.

Amennyiben metastasis nincs, úgy először a kuratív lehetőségek mérlegelése javasolt.

A kuratív kezelésekre megválasztásában is fontos betegszelektív kritérium a máj működése. Általánosságban elmondható, hogy amennyiben rossz májfunkcióval és/vagy portalis hypertensióval állunk szemben, de a tumor jellemzői alapján kuratív kezelés választható, és a milánói kritériumok teljesülnek, úgy a májtranszplantáció felé tereljük a beteget, hiszen ez a beavatkozás egyszerre két betegséget is gyógyíthat: a májrákot és a cirrhosist.

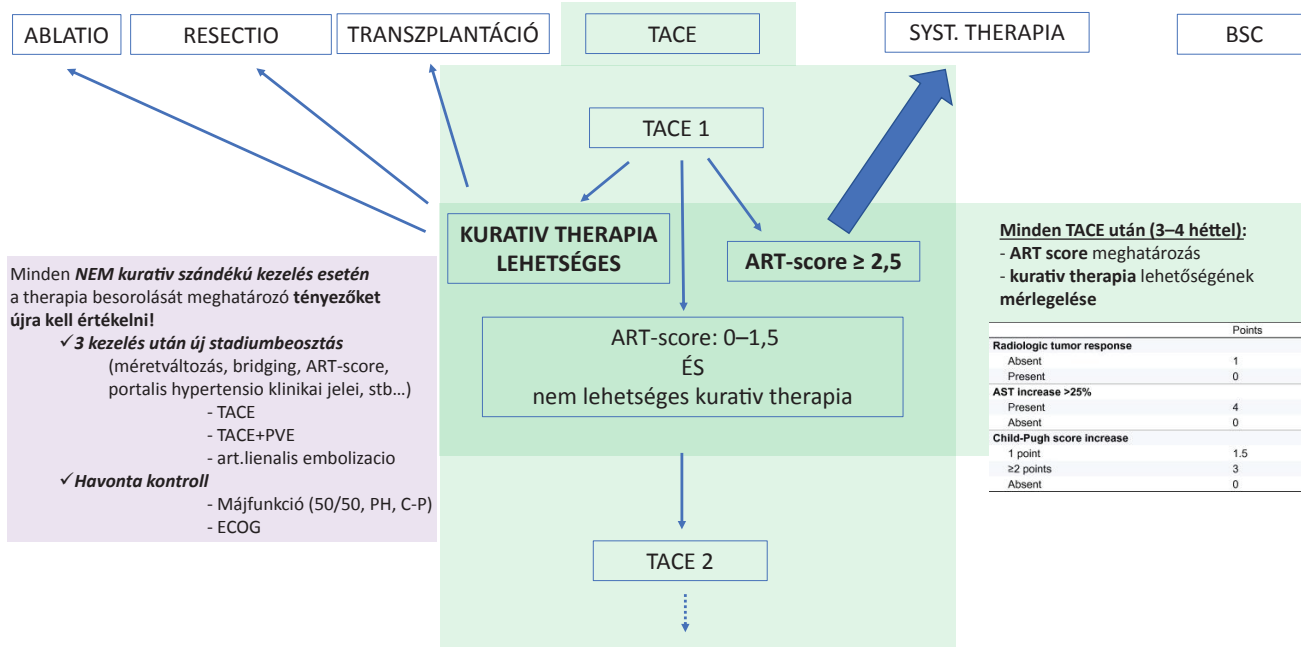
Jó májfunkciójú betegek esetén, amennyiben solitaer és 2 cm-nél kisebb daganatról van szó, úgy hőablatio vá-



1. ábra | A HCC kezelési algoritmusát magában foglaló magyar konszenzus

ALBI = albumin/bilirubin arány; ART-score = TACE-újrakezelést értékelő pontrendszer; BILCHE-score = bilirubin-kolinészteráz-pontrendszer; BSC = legjobb támogató ellátás; ECOG-status = a beteg általános állapotát kifejező mutatószámok; HCC = hepatocellularis carcinoma; ICG = indociánzöld; LTX = májtültetés; TACE = transzkatéteres transarterialis chemoembolisatio

STAGE MIGRATION



2. ábra | „Stage migration” a HCC kezelése esetén

ALBI = albumin/bilirubin arány; ART = TACE-újrakezelést értékelő pontrendszer; BILCHE score = bilirubin-kolinészteráz-pontrendszer; BSC = legjobb támogató ellátás; ECOG-status = a beteg általános állapotát kifejező mutatószámok; HCC = hepatocellularis carcinoma; ICG = indociánzöld; LTX = májtültetés; TACE = transzkatéteres transarterialis chemoembolisatio

lasztása ajánlott, mivel ilyen méret esetén az ablatio után az OS és a DFS is a májreszekcióhoz hasonló, de minimális invazivitása miatt előnyben részesítendő.

Jó májfunkció mellett észlelt, 2 cm-nél nagyobb tumor esetén májreszekciót ajánlott végezni.

Amennyiben a HCC nagyobb, mint 5 cm, úgy a reszekció előtt a daganat szelektív TACE-kezelése javasolható, de előkezelés nélkül is végezhető reszekció, a beteg májfunkcióját, a maradék májszövet funkcióját, a parenchymavesztés mértékét, az esetleges maradék máj hipertrofizálásának szükségességét is mérlegelve, egyedi döntés alapján. Talán nem szükséges ismét hangsúlyozni, hogy ilyen kérdésekben a HCC kezelésében nagy tapasztalattal bíró onkoteam döntsön.

Többgócú, de a milánói kritériumokon belül eső (akár bilobaris) tumorok esetén a rossz májfunkcióval bíró betegeket transzplantációra ajánlott irányítani.

Jó májfunkciójú betegeknél, többgócú, de a milánói kritériumokon belül lévő (akár bilobaris) tumorok esetén inkább májreszekció ajánlható. Ebben az esetben a transzplantáció is elvégezhető, de ajánlásunk szerint a transzplantációt a donorhiány miatt inkább a rossz májfunkciójú betegeknél javasoljuk, hiszen náluk reszekció csak magas szövődmenyarányal végezhető. Májreszekció előtt a májfunkció alapos vizsgálata rendkívül fontos. Ilyenkor az 'indocyanine green clearance' (ICG-) teszt elvégzése ajánlott.

A transzplantációra nem alkalmas, többgócú, de még jó májfunkciójú betegeknél TACE-kezelés ajánlható. TACE-kezelés során ajánlott figyelembe venni a „stage migration” jelenséget (2. ábra). Ez azt jelenti, hogy minden TACE-kezelés után ART-score-meghatározás javasolt [266]. A tumorválasz elmaradása és/vagy a májfunkció romlása esetén szisztémás kezelés következzen ajánlásunk szerint. Legalább 3 TACE-kezelés után a beteg stádiumát újra kell értékelni, és amennyiben lehetséges, a beteget a kuratív kezelések felé javasolt irányítani. A rossz májfunkciójú, főként cirrhoticus betegek általános állapota (akár májfunkciója is!) javulhat megfelelő táplálásterápia alkalmazása, illetve nem daganatos betegségeknek a társszakkák (hepatológia, kardiológia, nefrológia stb.) bevonásával történő kezelésével. A javuló ECOG-status mellett a megkezdett kezelést a betegek jobban tolerálják, illetve akár kuratív kezelésre is alkalmassá válhatnak.

Ezek alapján úgy tűnhet, hogy az endovascularis ablatív kezeléseket az ajánlás háttérbe szorítja, de a magyar (európai/amerikai) adatokat ismerve a HCC-betegek többségét ebben a stádiumban észleljük, így a legtöbb beteget valószínűleg a vasculáris intervenció radiológusok fogják kezelni.

Sajnos amennyiben a rossz májműködés miatt TACE-kezelés nem végezhető, úgy a beteg általában szisztémás kezelésre sem alkalmas, csak BSC jön szóba. Ez azonban hepatológus bevonásával történjen, hiszen ahogy koráb-

ban már említettük, megfelelő terápia és még nem végálapotú máj esetén a májfunkció bizonyos esetekben javulhat.

Anyagi támogatás: A konferencia létrejöttéhez a Bayer Hungary Kft. nyújtott anyagi támogatást.

A cikk végleges változatát a levelező szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Külön köszönet illeti a Bayer Hungária Kft.-t a konferencia létrejöttéhez nyújtott önzetlen segítségéért.

IRODALOM

- [1] Lesurtel M, Perrier A, Bossuyt PM et al. An independent jury-based consensus conference model for the development of recommendations in medico-surgical practice. *Surgery*. 2014; 155: 390–397.
- [2] Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. [grade system: Classification of quality of evidence and strength of recommendation]. *Cir Esp*. 2014; 92: 82–88.
- [3] Sarasin FP, Giostra E, Hadengue A. Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with child-pugh class a cirrhosis. *Am J Med*. 1996; 101: 422–434.
- [4] Sherman M. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014; 28: 783–793.
- [5] Diaz-Gonzalez A, Forner A. Surveillance for hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016; 30: 1001–1010.
- [6] Trevisani F, Santi V, Gramenzi A et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: Is it effective in intermediate/advanced cirrhosis? *Am J Gastroenterol*. 2007; 102: 2448–2457; quiz 2458.
- [7] Chen CJ, Yang HI, Iloeje UH et al. Hepatitis b virus DNA levels and outcomes in chronic hepatitis b. *Hepatology*. 2009; 49: S72–84.
- [8] Wong VW, Janssen HL. Can we use hcc risk scores to individualize surveillance in chronic hepatitis b infection? *J Hepatol*. 2015; 63: 722–732.
- [9] Yang HI, Yuen MF, Chan HL et al. Risk estimation for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b (reach-b): Development and validation of a predictive score. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 568–574.
- [10] European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. Easl clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018; 69: 182–236.
- [11] Kim MN, Kim SU, Kim BK et al. Increased risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis b patients with transient elastography-defined subclinical cirrhosis. *Hepatology*. 2015; 61: 1851–1859.
- [12] Lok AS, Seeff LB, Morgan TR et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis c-related advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2009; 136: 138–148.

- [13] Masuzaki R, Tateishi R, Yoshida H et al. Risk assessment of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis c patients by transient elastography. *J Clin Gastroenterol.* 2008; 42: 839–843.
- [14] Singh S, Fujii LL, Murad MH et al. Liver stiffness is associated with risk of decompensation, liver cancer, and death in patients with chronic liver diseases: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 1573–1584 e1571–1572; quiz e1588–1579.
- [15] Dongiovanni P, Romeo S, Valenti L. Hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver: Role of environmental and genetic factors. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 12945–12955.
- [16] Marengo A, Rosso C, Bugianesi E. Liver cancer: Connections with obesity, fatty liver, and cirrhosis. *Annu Rev Med.* 2016; 67: 103–117.
- [17] Paradis V, Zalinski S, Chelbi E et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: A pathological analysis. *Hepatology.* 2009; 49: 851–859.
- [18] Wong SW, Ting YW, Chan WK. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease-related hepatocellular carcinoma and its implications. *JGH Open.* 2018; 2: 235–241.
- [19] Bolondi L. Screening for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *J Hepatol.* 2003; 39: 1076–1084.
- [20] Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the american association for the study of liver diseases. *Hepatology.* 2018; 68: 723–750.
- [21] Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018; 29: iv238–iv255.
- [22] Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2004; 130: 417–422.
- [23] Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet.* 2018; 391: 1301–1314.
- [24] Peng Y, Qi X, Guo X. Child-pugh versus meld score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e2877.
- [25] Foerster F, Mittler J, Darstein F et al. Recipient liver function before liver transplantation influences post-transplantation survival in patients with hcc. *Eur J Intern Med.* 2018; 55: 57–65.
- [26] Kim Y, Kim K, Jang I. Analysis of mortality prognostic factors using model for end-stage liver disease with incorporation of serum-sodium classification for liver cirrhosis complications: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e17862.
- [27] Donadon M, Costa G, Cimino M et al. Safe hepatectomy selection criteria for hepatocellular carcinoma patients: A validation of 336 consecutive hepatectomies. The bilche score. *World J Surg.* 2015; 39: 237–243.
- [28] Fagenson AM, Gleeson EM, Pitt HA et al. Albumin-bilirubin score vs model for end-stage liver disease in predicting post-hepatectomy outcomes. *J Am Coll Surg.* 2020; 230: 637–645.
- [29] Pinato DJ, Sharma R, Allara E et al. The albi grade provides objective hepatic reserve estimation across each bclc stage of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017; 66: 338–346.
- [30] Kokudo T, Hasegawa K, Shirata C et al. Assessment of preoperative liver function for surgical decision making in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer.* 2019; 8: 447–456.
- [31] Schwarz C, Plass I, Fitschek F et al. The value of indocyanine green clearance assessment to predict postoperative liver dysfunction in patients undergoing liver resection. *Sci Rep.* 2019; 9: 8421.
- [32] Nishio T, Taura K, Koyama Y et al. Prediction of posthepatectomy liver failure based on liver stiffness measurement in patients with hepatocellular carcinoma. *Surgery.* 2016; 159: 399–408.
- [33] Procopet B, Fischer P, Horhat A et al. Good performance of liver stiffness measurement in the prediction of postoperative hepatic decompensation in patients with cirrhosis complicated with hepatocellular carcinoma. *Med Ultrason.* 2018; 20: 272–277.
- [34] Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology.* 2015; 61: 526–536.
- [35] Hackl C, Schlitt HJ, Renner P et al. Liver surgery in cirrhosis and portal hypertension. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 2725–2735.
- [36] Boleslawski E, Petrovai G, Truant S et al. Hepatic venous pressure gradient in the assessment of portal hypertension before liver resection in patients with cirrhosis. *Br J Surg.* 2012; 99: 855–863.
- [37] Liu HT, Li ZC, Li C et al. Letter: Elevated hbv DNA predicts poor survival in hepatocellular carcinoma after hepatic resection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2021; 53: 201–202.
- [38] Shimoda M, Tago K, Kato M et al. Prognostic factors after curative resection for single-lesion hepatocellular carcinoma in patients with normal liver function: A historical cohort study. *Dig Surg.* 2017; 34: 281–288.
- [39] Yang T, Lu JH, Zhai J et al. High viral load is associated with poor overall and recurrence-free survival of hepatitis b virus-related hepatocellular carcinoma after curative resection: A prospective cohort study. *Eur J Surg Oncol.* 2012; 38: 683–691.
- [40] Singal AG, Lim JK, Kanwal F. Aa clinical practice update on interaction between oral direct-acting antivirals for chronic hepatitis c infection and hepatocellular carcinoma: Expert review. *Gastroenterology.* 2019; 156: 2149–2157.
- [41] Vibert E, Schwartz M, Olthoff KM. Advances in resection and transplantation for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2020; 72: 262–276.
- [42] Manthravadi S, Paleti S, Pandya P. Impact of sustained viral response postcurative therapy of hepatitis c-related hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer.* 2017; 140: 1042–1049.
- [43] Beste LA, Green PK, Berry K et al. Effectiveness of hepatitis c antiviral treatment in a USA cohort of veteran patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2017; 67: 32–39.
- [44] Prenner SB, VanWagner LB, Flamm SL et al. Hepatocellular carcinoma decreases the chance of successful hepatitis c virus therapy with direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2017; 66: 1173–1181.
- [45] Sohn W, Paik YH, Kim JM et al. Hbv DNA and hbsag levels as risk predictors of early and late recurrence after curative resection of hbv-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21: 2429–2435.
- [46] Elsayes KM, Hooker JC, Agrons MM et al. 2017 version of li-rads for ct and mr imaging: An update. *Radiographics.* 2017; 37: 1994–2017.
- [47] Lee YJ, Lee JM, Lee JS et al. Hepatocellular carcinoma: Diagnostic performance of multidetector ct and mr imaging—a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2015; 275: 97–109.
- [48] Trinchet JC, Chaffaut C, Bourcier V et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology.* 2011; 54: 1987–1997.
- [49] Chotipanich C, Kunawudhi A, Promteangtrong C et al. Diagnosis of hepatocellular carcinoma using c11 choline pet/ct: Comparison with f18 fdg, contrastenhanced mri and mdct. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2016; 17: 3569–3573.
- [50] Forner A, Vilana R, Ayuso C et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2008; 47: 97–104.

- [51] Mullhaupt B, Durand F, Roskams T et al. Is tumor biopsy necessary? *Liver Transpl.* 2011; 17 Suppl 2: S14–25.
- [52] Sparchez Z, Mocan T. Contemporary role of liver biopsy in hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol.* 2018; 10: 452–461.
- [53] Zhang L, Cai Z, Rodriguez J et al. Fine needle biopsy of malignant tumors of the liver: A retrospective study of 624 cases from a single institution experience. *Diagn Pathol.* 2020; 15: 43.
- [54] Chernyak V, Fowler KJ, Kamaya A et al. Liver imaging reporting and data system (li-rads) version 2018: Imaging of hepatocellular carcinoma in at-risk patients. *Radiology.* 2018; 289: 816–830.
- [55] Cabibbo G, Enea M, Attanasio M et al. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010; 51: 1274–1283.
- [56] de Freitas LBR, Longo L, Santos D et al. Hepatocellular carcinoma staging systems: Hong kong liver cancer vs barcelona clinic liver cancer in a western population. *World J Hepatol.* 2019; 11: 678–688.
- [57] Guglielmi A, Ruzzenente A, Pachera S et al. Comparison of seven staging systems in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma in a cohort of patients who underwent radiofrequency ablation with complete response. *Am J Gastroenterol.* 2008; 103: 597–604.
- [58] Vitale A, Saracino E, Boccagni P et al. Validation of the bclc prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients. *Transplant Proc.* 2009; 41: 1260–1263.
- [59] Chang L, Wang Y, Zhang J et al. The best strategy for hcc patients at each bclc stage: A network meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017; 8: 20418–20427.
- [60] Galle PR, Tovoli F, Foerster F et al. The treatment of intermediate stage tumours beyond tace: From surgery to systemic therapy. *J Hepatol.* 2017; 67: 173–183.
- [61] Bai DS, Zhang C, Chen P et al. The prognostic correlation of afp level at diagnosis with pathological grade, progression, and survival of patients with hepatocellular carcinoma. *Sci Rep.* 2017; 7: 12870.
- [62] Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase iii studies. *J Hepatol.* 2017; 67: 999–1008.
- [63] Chan MY, She WH, Dai WC et al. Prognostic value of preoperative alpha-fetoprotein (afp) level in patients receiving curative hepatectomy- an analysis of 1,182 patients in hong kong. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 52.
- [64] Hameed B, Mehta N, Sapisochin G et al. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/ml as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the milan criteria. *Liver Transpl.* 2014; 20: 945–951.
- [65] Park H, Park JY. Clinical significance of afp and pivka-ii responses for monitoring treatment outcomes and predicting prognosis in patients with hepatocellular carcinoma. *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 310427.
- [66] Xing H, Yan C, Cheng L et al. Clinical application of protein induced by vitamin k antagonist-ii as a biomarker in hepatocellular carcinoma. *Tumour Biol.* 2016.
- [67] Zhang D, Liu Z, Yin X et al. Prognostic value of pivka-ii in hepatocellular carcinoma patients receiving curative ablation: A systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers.* 2018; 33: 266–274.
- [68] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D et al. The 2019 who classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020; 76: 182–188.
- [69] Chang PE, Ong WC, Lui HF et al. Is the prognosis of young patients with hepatocellular carcinoma poorer than the prognosis of older patients? A comparative analysis of clinical characteristics, prognostic features, and survival outcome. *J Gastroenterol.* 2008; 43: 881–888.
- [70] Durand F, Levitsky J, Cauchy F et al. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019; 70: 745–758.
- [71] Kozyreva ON, Chi D, Clark JW et al. A multicenter retrospective study on clinical characteristics, treatment patterns, and outcome in elderly patients with hepatocellular carcinoma. *Oncologist.* 2011; 16: 310–318.
- [72] Tandon P, Garcia-Tsao G. Prognostic indicators in hepatocellular carcinoma: A systematic review of 72 studies. *Liver Int.* 2009; 29: 502–510.
- [73] Wu G, Wu J, Wang B et al. Importance of tumor size at diagnosis as a prognostic factor for hepatocellular carcinoma survival: A population-based study. *Cancer Manag Res.* 2018; 10: 4401–4410.
- [74] Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2016; 150: 835–853.
- [75] European Association For The Study Of The L, European Organisation For R, Treatment Of C. Easl-eortc clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2012; 56: 908–943.
- [76] Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2018; 67: 358–380.
- [77] Kokudo N, Hasegawa K, Akahane M et al. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The japan society of hepatology 2013 update (3rd jsh-hcc guidelines). *Hepatol Res.* 2015; 45.
- [78] Korean Liver Cancer A, National Cancer C. 2018 korean liver cancer association-national cancer center korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. *Gut Liver.* 2019; 13: 227–299.
- [79] Omata M, Cheng AL, Kokudo N et al. Asia-pacific clinical practice guidelines on the management of hepatocellular carcinoma: A 2017 update. *Hepatol Int.* 2017; 11: 317–370.
- [80] Yau T, Tang VY, Yao TJ et al. Development of hong kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2014; 146: 1691–1700 e1693.
- [81] Zhou J, Sun HC, Wang Z et al. Guidelines for diagnosis and treatment of primary liver cancer in china (2017 edition). *Liver Cancer.* 2018; 7: 235–260.
- [82] Chen XP, Qiu FZ, Lau WY et al. Mesohepatectomy for hepatocellular carcinoma: A study of 256 patients. *Int J Colorectal Dis.* 2008; 23: 543–546.
- [83] de'Angelis N, Pascal G, Salloum C et al. Central hepatectomy versus extended hepatectomy for malignant tumors: A propensity score analysis of postoperative complications. *World J Surg.* 2016; 40: 2745–2757.
- [84] Hu RH, Lee PH, Chang YC et al. Treatment of centrally located hepatocellular carcinoma with central hepatectomy. *Surgery.* 2003; 133: 251–256.
- [85] Jacobs M, McDonough J, ReMine SG. Resection of central hepatic malignant lesions. *Am Surg.* 2003; 69: 186–189; discussion 189–190.
- [86] Mehrabi A, Mood ZA, Roshanaei N et al. Mesohepatectomy as an option for the treatment of central liver tumors. *J Am Coll Surg.* 2008; 207: 499–509.
- [87] Melendez J, Ferri E, Zwillman M et al. Extended hepatic resection: A 6-year retrospective study of risk factors for perioperative mortality. *J Am Coll Surg.* 2001; 192: 47–53.
- [88] Costentin CE, Decaens T, Laurent A et al. Sorafenib vs surgical resection for hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion: A propensity score analysis. *Liver Int.* 2017; 37: 1869–1876.
- [89] Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y et al. Survival benefit of liver resection for hepatocellular carcinoma associated with portal vein invasion. *J Hepatol.* 2016; 65: 938–943.

- [90] Kokudo T, Hasegawa K, Yamamoto S et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein tumor thrombosis. *J Hepatol.* 2014; 61: 583–588.
- [91] Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T et al. Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg.* 2001; 233: 379–384.
- [92] Pawlik TM, Poon RT, Abdalla EK et al. Hepatectomy for hepatocellular carcinoma with major portal or hepatic vein invasion: Results of a multicenter study. *Surgery.* 2005; 137: 403–410.
- [93] Zhong JH, Rodriguez AC, Ke Y et al. Hepatic resection as a safe and effective treatment for hepatocellular carcinoma involving a single large tumor, multiple tumors, or macrovascular invasion. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94: e396.
- [94] Johnson PJ, Berhane S, Kagebayashi C et al. Assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach—the albi grade. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 550–558.
- [95] Wang YY, Zhong JH, Su ZY et al. Albumin-bilirubin versus child-pugh score as a predictor of outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg.* 2016; 103: 725–734.
- [96] Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg.* 2009; 250: 922–928.
- [97] Kokudo T, Hasegawa K, Amikura K et al. Assessment of preoperative liver function in patients with hepatocellular carcinoma – the albumin-indocyanine green evaluation (alice) grade. *PLoS One.* 2016; 11: e0159530.
- [98] D’Onofrio M, De Robertis R, Demozzi E et al. Liver volumetry: Is imaging reliable? Personal experience and review of the literature. *World J Radiol.* 2014; 6: 62–71.
- [99] Rassam F, Olthof PB, Bennink RJ et al. Current modalities for the assessment of future remnant liver function. *Visc Med.* 2017; 33: 442–448.
- [100] Vauthey JN, Chaoui A, Do KA et al. Standardized measurement of the future liver remnant prior to extended liver resection: Methodology and clinical associations. *Surgery.* 2000; 127: 512–519.
- [101] Adams RB, Aloia TA, Loyer E et al. Selection for hepatic resection of colorectal liver metastases: Expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2013; 15: 91–103.
- [102] Kishi Y, Abdalla EK, Chun YS et al. Three hundred and one consecutive extended right hepatectomies: Evaluation of outcome based on systematic liver volumetry. *Ann Surg.* 2009; 250: 540–548.
- [103] Shindoh J, Tzeng CW, Aloia TA et al. Optimal future liver remnant in patients treated with extensive preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2013; 20: 2493–2500.
- [104] Chapelle T, Op De Beeck B, Huyghe I et al. Future remnant liver function estimated by combining liver volumetry on magnetic resonance imaging with total liver function on (99m) tc-mebrofenin hepatobiliary scintigraphy: Can this tool predict post-hepatectomy liver failure? *HPB (Oxford).* 2016; 18: 494–503.
- [105] de Graaf W, van Lienden KP, Dinant S et al. Assessment of future remnant liver function using hepatobiliary scintigraphy in patients undergoing major liver resection. *J Gastrointest Surg.* 2010; 14: 369–378.
- [106] Schroeder RA, Marroquin CE, Bute BP et al. Predictive indices of morbidity and mortality after liver resection. *Ann Surg.* 2006; 243: 373–379.
- [107] Aoki T, Kubota K. Preoperative portal vein embolization for hepatocellular carcinoma: Consensus and controversy. *World J Hepatol.* 2016; 8: 439–445.
- [108] Giglio MC, Giakoustidis A, Draz A et al. Oncological outcomes of major liver resection following portal vein embolization: A systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2016; 23: 3709–3717.
- [109] Glantzounis GK, Tokidis E, Basourakos SP et al. The role of portal vein embolization in the surgical management of primary hepatobiliary cancers. A systematic review. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43: 32–41.
- [110] Szijarto A, Fulop A. [surgical treatment of primary liver malignancies]. *Magy Onkol.* 2018; 62: 14–25.
- [111] van Lienden KP, van den Esschert JW, de Graaf W et al. Portal vein embolization before liver resection: A systematic review. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013; 36: 25–34.
- [112] Isfordink CJ, Samim M, Braat M et al. Portal vein ligation versus portal vein embolization for induction of hypertrophy of the future liver remnant: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol.* 2017; 26: 257–267.
- [113] Ribero D, Abdalla EK, Madoff DC et al. Portal vein embolization before major hepatectomy and its effects on regeneration, resectability and outcome. *Br J Surg.* 2007; 94: 1386–1394.
- [114] Abulkhir A, Limongelli P, Healey AJ et al. Preoperative portal vein embolization for major liver resection: A meta-analysis. *Ann Surg.* 2008; 247: 49–57.
- [115] Aoki T, Imamura H, Hasegawa K et al. Sequential preoperative arterial and portal venous embolizations in patients with hepatocellular carcinoma. *Arch Surg.* 2004; 139: 766–774.
- [116] Ronot M, Cauchy F, Gregoli B et al. Sequential transarterial chemoembolization and portal vein embolization before resection is a valid oncological strategy for unilobar hepatocellular carcinoma regardless of the tumor burden. *HPB (Oxford).* 2016; 18: 684–690.
- [117] Brown KT, Do RK, Gonen M et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol.* 2016; 34: 2046–2053.
- [118] Meyer T, Kirkwood A, Roughton M et al. A randomised phase ii/iii trial of 3-weekly cisplatin-based sequential transarterial chemoembolisation vs embolisation alone for hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer.* 2013; 108: 1252–1259.
- [119] Xie ZB, Ma L, Wang XB et al. Transarterial embolization with or without chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Tumour Biol.* 2014; 35: 8451–8459.
- [120] Chan AC, Poon RT, Chan C et al. Safety of alpps procedure by the anterior approach for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2016; 263: e14–16.
- [121] Chan ACY, Chok K, Dai JWC et al. Impact of split completeness on future liver remnant hypertrophy in associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (alpps) in hepatocellular carcinoma: Complete-alpps versus partial-alpps. *Surgery.* 2017; 161: 357–364.
- [122] Lopez-Lopez V, Robles-Campos R, Brusadin R et al. Alpps for hepatocarcinoma under cirrhosis: A feasible alternative to portal vein embolization. *Ann Transl Med.* 2019; 7: 691.
- [123] Serenari M, Zanello M, Schadde E et al. Importance of primary indication and liver function between stages: Results of a multicenter italian audit of alpps 2012-2014. *HPB (Oxford).* 2016; 18: 419–427.
- [124] Abu Hilal M, Aldrighetti L, Dagher I et al. The southampton consensus guidelines for laparoscopic liver surgery: From indication to implementation. *Ann Surg.* 2018; 268: 11–18.
- [125] Ciria R, Cherqui D, Geller DA et al. Comparative short-term benefits of laparoscopic liver resection: 9000 cases and climbing. *Ann Surg.* 2016; 263: 761–777.
- [126] Scuderi V, Barkhatov L, Montalti R et al. Outcome after laparoscopic and open resections of posterosuperior segments of the liver. *Br J Surg.* 2017; 104: 751–759.
- [127] El-Gendi A, El-Shafei M, El-Gendi S et al. Laparoscopic versus open hepatic resection for solitary hepatocellular carcinoma less than 5 cm in cirrhotic patients: A randomized controlled study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2018; 28: 302–310.

- [128] Li SQ, Huang T, Shen SL et al. Anatomical versus non-anatomical liver resection for hepatocellular carcinoma exceeding milan criteria. *Br J Surg*. 2017; 104: 118–127.
- [129] Marubashi S, Gotoh K, Akita H et al. Anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2015; 102: 776–784.
- [130] Shindoh J, Makuuchi M, Matsuyama Y et al. Complete removal of the tumor-bearing portal territory decreases local tumor recurrence and improves disease-specific survival of patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2016; 64: 594–600.
- [131] Yamamoto T, Yagi S, Uryuhara K et al. Clinical factors that affect the outcomes after anatomical versus non-anatomical resection for hepatocellular carcinoma. *Surg Today*. 2017; 47: 193–201.
- [132] Zhao J, Li W, Mao J. Early versus late recurrence of centrally located hepatocellular carcinoma after mesohepatectomy: A cohort study based on the strobe guidelines. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98: e15540.
- [133] Aoki T, Kubota K, Hasegawa K et al. Significance of the surgical hepatic resection margin in patients with a single hepatocellular carcinoma. *Br J Surg*. 2020; 107: 113–120.
- [134] Donadon M, Terrone A, Procopio F et al. Is r1 vascular hepatectomy for hepatocellular carcinoma oncologically adequate? Analysis of 327 consecutive patients. *Surgery*. 2019; 165: 897–904.
- [135] Tsilimigras DI, Sahara K, Moris D et al. Effect of surgical margin width on patterns of recurrence among patients undergoing r0 hepatectomy for t1 hepatocellular carcinoma: An international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg*. 2020; 24: 1552–1560.
- [136] Yang P, Si A, Yang J et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with hbv-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion. *Surgery*. 2019; 165: 721–730.
- [137] Zhong FP, Zhang YJ, Liu Y et al. Prognostic impact of surgical margin in patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96: e8043.
- [138] Cerrito L, Annicchiarico BE, Iezzi R et al. Treatment of hepatocellular carcinoma in patients with portal vein tumor thrombosis: Beyond the known frontiers. *World J Gastroenterol*. 2019; 25: 4360–4382.
- [139] Chen XP, Qiu FZ, Wu ZD et al. Effects of location and extension of portal vein tumor thrombus on long-term outcomes of surgical treatment for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 940–946.
- [140] Kokudo T, Hasegawa K, Matsuyama Y et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma associated with hepatic vein invasion: A Japanese nationwide survey. *Hepatology*. 2017; 66: 510–517.
- [141] Peng SY, Wang XA, Huang CY et al. Better surgical treatment method for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 4527–4535.
- [142] Pesi B, Ferrero A, Grazi GL et al. Liver resection with thrombectomy as a treatment of hepatocellular carcinoma with major vascular invasion: Results from a retrospective multicentric study. *Am J Surg*. 2015; 210: 35–44.
- [143] Pesi B, Giudici F, Moraldi L et al. Hepatocellular carcinoma on cirrhosis complicated with tumoral thrombi extended to the right atrium: Results in three cases treated with major hepatectomy and thrombectomy under hypothermic cardiocirculatory arrest and literature review. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 83.
- [144] Yoshidome H, Takeuchi D, Kimura F et al. Treatment strategy for hepatocellular carcinoma with major portal vein or inferior vena cava invasion: A single institution experience. *J Am Coll Surg*. 2011; 212: 796–803.
- [145] Zhang XP, Wang K, Li N et al. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017; 17: 902.
- [146] Zhang Y, Wu Z, Wang K et al. Long-term survival after anterior approach right hepatectomy combined with inferior vena cava thrombectomy using trans-diaphragmatic intrapericardial inferior vena cava occlusion: A case report and review of the literature. *BMC Surg*. 2019; 19: 122.
- [147] Mise Y, Hasegawa K, Shindoh J et al. The feasibility of third or more repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2015; 262: 347–357.
- [148] Yang PC, Ho CM, Hu RH et al. Prophylactic liver transplantation for high-risk recurrent hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2016; 8: 1309–1317.
- [149] Ahn SH, Kim SH, Choi GH et al. The optimal follow-up period in patients with above 5-year disease-free survival after curative liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Korean Surg Soc*. 2013; 85: 269–274.
- [150] Dimitroulis D, Damaskos C, Valsami S et al. From diagnosis to treatment of hepatocellular carcinoma: An epidemic problem for both developed and developing world. *World J Gastroenterol*. 2017; 23: 5282–5294.
- [151] Hatzaras I, Bischof DA, Fahy B et al. Treatment options and surveillance strategies after therapy for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014; 21: 758–766.
- [152] He W, Zheng Y, Zou R et al. Long- versus short-interval follow-up after resection of hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. *Cancer Commun (Lond)*. 2018; 38: 26.
- [153] Kishi Y, Shimada K, Nara S et al. Role of hepatectomy for recurrent or initially unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2014; 6: 836–843.
- [154] Lacaze L, Scotte M. Surgical treatment of intra hepatic recurrence of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol*. 2015; 7: 1755–1760.
- [155] Xia Y, Li J, Liu G et al. Long-term effects of repeat hepatectomy vs percutaneous radiofrequency ablation among patients with recurrent hepatocellular carcinoma: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol*. 2020; 6: 255–263.
- [156] Mazzaferro V, Bhoori S, Sposito C et al. Milan criteria in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An evidence-based analysis of 15 years of experience. *Liver Transpl*. 2011; 17 Suppl 2: S44–57.
- [157] Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334: 693–699.
- [158] Yao FY, Ferrell L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001; 33: 1394–1403.
- [159] Yao FY, Xiao L, Bass NM et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Validation of the UCSF-expanded criteria based on preoperative imaging. *Am J Transplant*. 2007; 7: 2587–2596.
- [160] Andreou A, Bahra M, Schmelzle M et al. Predictive factors for extrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2016; 30: 819–827.
- [161] Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol*. 2012; 13: e11–22.
- [162] de Haas RJ, Lim C, Bhangui P et al. Curative salvage liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2018; 67: 204–215.
- [163] Otsuka Y, Duffy JP, Saab S et al. Postresection hepatic failure: Successful treatment with liver transplantation. *Liver Transpl*. 2007; 13: 672–679.
- [164] European Association for the Study of the Liver. Electronic address. *EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation*. *J Hepatol*. 2016; 64: 433–485.

- [165] Llovet JM, Mas X, Aponte JJ et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut*. 2002; 50: 123–128.
- [166] Yamaoka Y, Washida M, Honda K et al. Liver transplantation using a right lobe graft from a living related donor. *Transplantation*. 1994; 57: 1127–1130.
- [167] Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR et al. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (commit) group. *Transplantation*. 2017; 101: S1–S56.
- [168] Cho YK, Kim JK, Kim MY et al. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology*. 2009; 49: 453–459.
- [169] Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K et al. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Hepatol*. 2010; 52: 380–388.
- [170] Izzo F, Granata V, Grassi R et al. Radiofrequency ablation and microwave ablation in liver tumors: An update. *Oncologist*. 2019; 24: e990–e1005.
- [171] Shiina S, Sato K, Tateishi R et al. Percutaneous ablation for hepatocellular carcinoma: Comparison of various ablation techniques and surgery. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 2018: 4756147.
- [172] Cho YK, Kim JK, Kim WT et al. Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: A markov model analysis. *Hepatology*. 2010; 51: 1284–1290.
- [173] Cucchetti A, Piscaglia F, Cescon M et al. Cost-effectiveness of hepatic resection versus percutaneous radiofrequency ablation for early hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2013; 59: 300–307.
- [174] Bhagavatula SK, Chick JF, Chauhan NR et al. Artificial ascites and pneumoperitoneum to facilitate thermal ablation of liver tumors: A pictorial essay. *Abdom Radiol (NY)*. 2017; 42: 620–630.
- [175] Buy X, Tok CH, Szwarc D et al. Thermal protection during percutaneous thermal ablation procedures: Interest of carbon dioxide dissection and temperature monitoring. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2009; 32: 529–534.
- [176] Ohnishi T, Yasuda I, Nishigaki Y et al. Intraductal chilled saline perfusion to prevent bile duct injury during percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2008; 23: e410–415.
- [177] Raman SS, Aziz D, Chang X et al. Minimizing diaphragmatic injury during radiofrequency ablation: Efficacy of intraabdominal carbon dioxide insufflation. *AJR Am J Roentgenol*. 2004; 183: 197–200.
- [178] Song I, Rhim H, Lim HK et al. Percutaneous radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma abutting the diaphragm and gastrointestinal tracts with the use of artificial ascites: Safety and technical efficacy in 143 patients. *Eur Radiol*. 2009; 19: 2630–2640.
- [179] Nault JC, Nkontchou G, Nahon P et al. Percutaneous treatment of localized infiltrative hepatocellular carcinoma developing on cirrhosis. *Ann Surg Oncol*. 2016; 23: 1906–1915.
- [180] Sarpel U, Ayo D, Lobach I et al. Inverse relationship between cirrhosis and massive tumours in hepatocellular carcinoma. *HPB (Oxford)*. 2012; 14: 741–745.
- [181] Ziol M, Pote N, Amaddeo G et al. Macrotrabecular-massive hepatocellular carcinoma: A distinctive histological subtype with clinical relevance. *Hepatology*. 2018; 68: 103–112.
- [182] Laimer G, Schullian P, Jaschke N et al. Minimal ablative margin (mam) assessment with image fusion: An independent predictor for local tumor progression in hepatocellular carcinoma after stereotactic radiofrequency ablation. *Eur Radiol*. 2020; 30: 2463–2472.
- [183] Widmann G, Schullian P, Haidu M et al. Stereotactic radiofrequency ablation (srfa) of liver lesions: Technique effectiveness, safety, and interoperator performance. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35: 570–580.
- [184] Han K, Kim JH. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma treatment: Barcelona clinic liver cancer staging system. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 10327–10335.
- [185] Vogel A, Cervantes A, Chau I et al. Hepatocellular carcinoma: Esmo clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019; 30: 871–873.
- [186] Burrel M, Reig M, Forner A et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization (tace) using drug eluting beads. Implications for clinical practice and trial design. *J Hepatol*. 2012; 56: 1330–1335.
- [187] Malagari K, Pomoni M, Moschouris H et al. Chemoembolization with doxorubicin-eluting beads for unresectable hepatocellular carcinoma: Five-year survival analysis. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2012; 35: 1119–1128.
- [188] Takayasu K, Arii S, Kudo M et al. Superselective transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Validation of treatment algorithm proposed by japanese guidelines. *J Hepatol*. 2012; 56: 886–892.
- [189] Chow PKH, Gandhi M, Tan SB et al. Sirvenib: Selective internal radiation therapy versus sorafenib in asia-pacific patients with hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2018; 36: 1913–1921.
- [190] Vilgrain V, Pereira H, Assenat E et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (sarah): An open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017; 18: 1624–1636.
- [191] Lammer J, Malagari K, Vogl T et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: Results of the precision v study. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33: 41–52.
- [192] Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2002; 35: 1164–1171.
- [193] Silva JP, Berger NG, Tsai S et al. Transarterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: A systematic review and meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2017; 19: 659–666.
- [194] Parikh ND, Waljee AK, Singal AG. Downstaging hepatocellular carcinoma: A systematic review and pooled analysis. *Liver Transpl*. 2015; 21: 1142–1152.
- [195] Hucke F, Sieghart W, Pinter M et al. The art-strategy: Sequential assessment of the art score predicts outcome of patients with hepatocellular carcinoma re-treated with tace. *J Hepatol*. 2014; 60: 118–126.
- [196] Kudo M, Han G, Finn RS et al. Brivanib as adjuvant therapy to transarterial chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma: A randomized phase iii trial. *Hepatology*. 2014; 60: 1697–1707.
- [197] Lencioni R, Llovet JM, Han G et al. Sorafenib or placebo plus tace with doxorubicin-eluting beads for intermediate stage hcc: The space trial. *J Hepatol*. 2016; 64: 1090–1098.
- [198] Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS et al. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: A prospective randomized trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31: 426–432.
- [199] Wang X, Hu Y, Ren M et al. Efficacy and safety of radiofrequency ablation combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinomas compared with radiofrequency ablation alone: A time-to-event meta-analysis. *Korean J Radiol*. 2016; 17: 93–102.

- [200] Jezi R, Pompili M, La Torre MF et al. Radiofrequency ablation plus drug-eluting beads transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of single large hepatocellular carcinoma. *Dig Liver Dis.* 2015; 47: 242–248.
- [201] Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359: 378–390.
- [202] Akateh C, Black SM, Conteh L et al. Neoadjuvant and adjuvant treatment strategies for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol.* 2019; 25: 3704–3721.
- [203] Brown ZJ, Greten TF, Heinrich B. Adjuvant treatment of hepatocellular carcinoma: Prospect of immunotherapy. *Hepatology.* 2019; 70: 1437–1442.
- [204] Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (storm): A phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1344–1354.
- [205] Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C et al. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation.* 2016; 100: 116–125.
- [206] Bruix J, Cheng AL, Meinhardt G et al. Corrigendum to „prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase iii studies” [J Hepatol 67 (2017) 999–1008]. *J Hepatol.* 2018; 69: 990–991.
- [207] Cheng AL, Kang YK, Chen Z et al. 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.* 2009; 10: 25–34.
- [208] Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2020; 382: 1894–1905.
- [209] Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018; 391: 1163–1173.
- [210] Salem R, Li D, Sommer N et al. Characterization of response to atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib for hepatocellular carcinoma: Results from the imbrave150 trial. *Cancer Med.* 2021.
- [211] Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al. Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2018; 379: 54–63.
- [212] Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (resorce): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017; 389: 56–66.
- [213] Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: Asco guideline. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 4317–4345.
- [214] Llovet JM, Villanueva A, Marrero JA et al. Trial design and endpoints in hepatocellular carcinoma: Aasld consensus conference. *Hepatology.* 2021; 73 Suppl 1: 158–191.
- [215] Zhu AX, Kang YK, Yen CJ et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (reach-2): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019; 20: 282–296.
- [216] Yau T, Kang YK, Kim TY et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib: The checkmate 040 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: e204564.
- [217] Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (keynote-224): A non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 940–952.
- [218] Gish RG, Porta C, Lazar L et al. Phase iii randomized controlled trial comparing the survival of patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with nolatrexed or doxorubicin. *J Clin Oncol.* 2007; 25: 3069–3075.
- [219] Qin S, Bai Y, Lim HY et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from asia. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 3501–3508.
- [220] Yeo W, Mok TS, Zee B et al. 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.* 2005; 97: 1532–1538.
- [221] Eso Y, Shimizu T, Takeda H et al. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: Toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol.* 2020; 55: 15–26.
- [222] Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC et al. Genetic landscape and biomarkers of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1226–1239 e1224.
- [223] Lencioni R, Llovet JM. Modified recist (mrecist) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis.* 2010; 30: 52–60.
- [224] Marrero JA, Feng Z, Wang Y et al. Alpha-fetoprotein, des-gamma carboxyprothrombin, and lectin-bound alpha-fetoprotein in early hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology.* 2009; 137: 110–118.
- [225] Bartsch F, Heinrich S, Roth W et al. [lymphadenectomy in oncological visceral surgery-part I: Hepatobiliary tumors and pancreatic cancer]. *Chirurg.* 2019; 90: 423–438.
- [226] Berger Y, Spivack JH, Heskel M et al. Extrahepatic metastasectomy for hepatocellular carcinoma: Predictors of long-term survival. *J Surg Oncol.* 2016; 114: 469–474.
- [227] Ji ZH, An SL, Li XB et al. Long-term progression-free survival of hepatocellular carcinoma with synchronous diffuse peritoneal metastasis treated by crs+hipec: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98: e14628.
- [228] Settmacher U, Schule S. [surgical treatment of peritoneal malignancies]. *Chirurg.* 2018; 89: 661–662.
- [229] Jang WI, Bae SH, Kim MS et al. A phase 2 multicenter study of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Safety and efficacy. *Cancer.* 2020; 126: 363–372.
- [230] Kang J, Nie Q, Du R et al. Stereotactic body radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *Mol Clin Oncol.* 2014; 2: 43–50.
- [231] Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Radiother Oncol.* 2019; 131: 135–144.
- [232] Sapisochin G, Barry A, Doherty M et al. Stereotactic body radiotherapy vs. Tace or rfa as a bridge to transplant in patients with hepatocellular carcinoma. An intention-to-treat analysis. *J Hepatol.* 2017; 67: 92–99.
- [233] Shui Y, Yu W, Ren X et al. Stereotactic body radiotherapy based treatment for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein tumor thrombosis. *Radiat Oncol.* 2018; 13: 188.
- [234] Xi M, Zhang L, Zhao L et al. Effectiveness of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein and/or inferior vena cava tumor thrombosis. *PLoS One.* 2013; 8: e63864.
- [235] Bush DA, Smith JC, Slater JD et al. Randomized clinical trial comparing proton beam radiation therapy with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: Results of an interim analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016; 95: 477–482.
- [236] Hata M, Tokuuye K, Sugahara S et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma patients with severe cirrhosis. *Strahlenther Onkol.* 2006; 182: 713–720.

- [237] Mizumoto M, Oshiro Y, Okumura T et al. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: A review of the university of tsukuba experience. *Int J Part Ther.* 2016; 2: 570–578.
- [238] Sugahara S, Oshiro Y, Nakayama H et al. Proton beam therapy for large hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76: 460–466.
- [239] Yoo GS, Yu JI, Park HC. Proton therapy for hepatocellular carcinoma: Current knowledges and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 3090–3100.
- [240] Casamassima F, Livi L, Masciullo S et al. Stereotactic radiotherapy for adrenal gland metastases: University of florence experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012; 82: 919–923.
- [241] He J, Zeng ZC, Tang ZY et al. Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. *Cancer.* 2009; 115: 2710–2720.
- [242] Jiang W, Zeng ZC, Zhang JY et al. Palliative radiation therapy for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29: 197–205.
- [243] Jung IH, Yoon SM, Kwak J et al. High-dose radiotherapy is associated with better local control of bone metastasis from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2017; 8: 15182–15192.
- [244] Jung J, Yoon SM, Park HC et al. Radiotherapy for adrenal metastasis from hepatocellular carcinoma: A multi-institutional retrospective study (krog 13–05). *PLoS One.* 2016; 11: e0152642.
- [245] Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y et al. Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 57 patients. *Am J Gastroenterol.* 1998; 93: 2167–2171.
- [246] Ogino A, Hirai T, Serizawa T et al. Clinical features of brain metastases from hepatocellular carcinoma using gamma knife surgery. *Acta Neurochir (Wien).* 2018; 160: 997–1003.
- [247] Park JW, Chen M, Colombo M et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: The bridge study. *Liver Int.* 2015; 35: 2155–2166.
- [248] Ratanatharathorn V, Powers WE, Moss WT et al. Bone metastasis: Review and critical analysis of random allocation trials of local field treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 44: 1–18.
- [249] Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. *Liver Int.* 2005; 25: 261–265.
- [250] Sun T, He J, Zhang S et al. Simultaneous multitarget radiotherapy using helical tomotherapy and its combination with sorafenib for pulmonary metastases from hepatocellular carcinoma. *Oncotarget.* 2016; 7: 48586–48599.
- [251] Wang S, Wang A, Lin J et al. Brain metastases from hepatocellular carcinoma: Recent advances and future avenues. *Oncotarget.* 2017; 8: 25814–25829.
- [252] Watanabe J, Nakashima O, Kojiro M. Clinicopathologic study on lymph node metastasis of hepatocellular carcinoma: A retrospective study of 660 consecutive autopsy cases. *Jpn J Clin Oncol.* 1994; 24: 37–41.
- [253] Zeng ZC, Tang ZY, Fan J et al. Consideration of role of radiotherapy for lymph node metastases in patients with hcc: Retrospective analysis for prognostic factors from 125 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2005; 63: 1067–1076.
- [254] Zhang H, Chen Y, Hu Y et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy improves short-term survival for abdominal lymph node metastases from hepatocellular carcinoma. *Ann Palliat Med.* 2019; 8: 717–727.
- [255] Zhou LY, Zeng ZC, Fan J et al. Radiotherapy treatment of adrenal gland metastases from hepatocellular carcinoma: Clinical features and prognostic factors. *BMC Cancer.* 2014; 14: 878.
- [256] Honda Y, Kimura T, Aikata H et al. Stereotactic body radiation therapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 28: 530–536.
- [257] Jacob R, Turley F, Redden DT et al. Adjuvant stereotactic body radiotherapy following transarterial chemoembolization in patients with non-resectable hepatocellular carcinoma tumours of ≥ 3 cm. *HPB (Oxford).* 2015; 17: 140–149.
- [258] Paik EK, Kim MS, Jang WI et al. Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. *Radiat Oncol.* 2016; 11: 22.
- [259] Llovet JM, Zucman-Rossi J, Pikarsky E et al. Hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16018.
- [260] Sasaki Y, Yamada T, Tanaka H et al. Risk of recurrence in a long-term follow-up after surgery in 417 patients with hepatitis b- or hepatitis c-related hepatocellular carcinoma. *Ann Surg.* 2006; 244: 771–780.
- [261] Shan QY, Hu HT, Feng ST et al. Ct-based peritumoral radiomics signatures to predict early recurrence in hepatocellular carcinoma after curative tumor resection or ablation. *Cancer Imaging.* 2019; 19: 11.
- [262] Crocetti L, de Baere T, Lencioni R. Quality improvement guidelines for radiofrequency ablation of liver tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2010; 33: 11–17.
- [263] Lencioni R, Montal R, Torres F et al. Objective response by mrecist as a predictor and potential surrogate end-point of overall survival in advanced hcc. *J Hepatol.* 2017; 66: 1166–1172.
- [264] Dioguardi Burgio M, Ronot M, Fuks D et al. Follow-up imaging after liver transplantation should take into consideration primary hepatocellular carcinoma characteristics. *Transplantation.* 2015; 99: 1613–1618.
- [265] Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; S45–46.
- [266] Yin W, Ye Q, Wang F et al. Art score and hepatocellular carcinoma: An appraisal of its applicability. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2016; 40: 705–714.

(Sziártó Attila dr.,

Budapest, Üllői út 78., 1082

e-mail: szijarto.attila@med.semmelweis-univ.hu)