

Obravnava bolnikov z zgodnjim jetrno celičnim karcinomom in klinično pomembno portalno hipertenzijo

Treatment of patients with early hepatocellular carcinoma and clinically significant portal hypertension

Andrej Hari*, Borut Štabuc

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

Slovenian Journal of Digestive Diseases / Gastroenterolog 2023; 1: 35–43

Ključne besede: kurativno zdravljenje; zagozditveni tlak v jetrni veni; elastografija jeter; varice, ki potrebujejo zdravljenje

Keywords: curative treatment, hepatic venous pressure gradient; liver elastography; varices needing treatment

IZVLEČEK

Pri bolnikih v zgodnjem stadiju jetroceličnega karcinoma lahko uporabimo kurativne metode zdravljenja rakave bolezni. Izbira in izvedba teh metod je glede na uveljavljene smernice pomembno odvisna od sočasne prisotnosti portalne hipertenzije. Članek ponuja pregled literature tega področja s prikazom sodobne diagnostične ocene klinično pomembne portalne hipertenzije. Predlagane so nekatere možnosti zdravljenja, ki lahko prispevajo k boljšemu nadzoru sindroma portalne hipertenzije v tej skupini bolnikov.

ABSTRACT

The early stage of hepatocellular carcinoma can be treated using curative treatment methods. According to the established guidelines, the choice and implementation of these methods significantly depend on the simultaneous presence of portal hypertension. The following article offers a literature overview of the field, presenting the modern diagnostic approach to clinically significant portal hypertension, and provides data on treatment options that may enhance the control of portal hypertension syndrome in this group of patients.

*doc. dr. Andrej Hari, dr. med., specialist interne medicine

Klinični oddelek za gastroenterologijo, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-mail: andrej.hari@kclj.si

UVOD

Zgodnji jetrno celični karcinom (HCC) je definiran na podlagi najpogosteje uporabljene razdelitve tega področja – Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) smernic. Na njeni podlagi lahko o zgodnjem HCC govorimo, kadar lezija spada v stadij 0 ali A. Portalna hipertenzija (PH) predstavlja najnevarnejši zaplet jetrne ciroze in je odgovorna za večino oblik dekompenzacije ciroze kot so krvavitev iz varic zgornjih prebavil, pojav ascitesa ali hepatične encefalopatije, in razvoj na jetrno okvaro vezane ledvične odpovedi. PH je definirana z razliko v tlakih med področjem portalne in jetrne vene. Kadar omenjena razlika preseže 10 mmHg, se pričnejo izražati dekompenzatorni zapleti, zato je ta stadij PH ocenjen kot klinično pomemben – klinično pomembna portalna hipertenzija (CSPH; 1).

CSPH in HCC kot zapleta jetrne ciroze imata velik vpliv na obolevnost in smrtnost bolnika. CSPH je neodvisno povezana z višjim tveganjem za pojav HCC, ne glede na stopnjo jetrne okvare ocenjene po CHILD seštevku. Prisotnost CSPH ali pojav dekompenzatornih zapletov lahko preprečijo uporabo kurativnih ali sistemskih oblik zdravljenja HCC. Obstoje ascitesa ali varic zgornjih prebavil sta neodvisno povezana z višjo umrljivostjo pri bolnikih s HCC. Velja tudi obratno, saj je prisotnost HCC negativen napovedni dejavnik za preživetje bolnika z varikozno krvavitvijo (1).

HCC je peti najpogostejši rak in četrti najpogostejši vzrok smrti povezane z rakavo boleznijo. Zaradi pogoste pozne diagnoze je ocenjeno petletno preživetje 10–20 %, in pomembno različno, kadar je bolezen odkrita v zgodnjem stadiju - do 70 % (2). Izboljšanje zdravljenja CSPH bi lahko privedlo do večje incidence HCC, saj bolniki s CSPH kot posledica jetrne ciroze živijo dlje (1). Kadar sta CSPH in HCC prisotna sočasno, postane zdravljenje obeh stanj zapleteno in težavno (3).

1. Bolniki s cirozo in kurativno možnostjo zdravljenja HCC

Bolniki z zgodnjo obliko HCC imajo potencialno možnost kurativnega zdravljenja. Osnovni kriterij izbire predstavlja lezija sama, ki mora biti solitarna in manjša od 2 cm ali v do 3 lezijah ne sme presegati velikosti 3 cm. Sočasno morajo takšni bolniki ustrezati kriterijem glede ocene seštevkov jetrne funkcije (CHILD A in MELD < 10 točk), imeti opravljen zanesljivo oceno stadija PH, prisotnega dovolj ohranjenega volumna preostalega jetrnega parenhima, in tehnično možnost izvedbe minimalno invazivnega radiointerventnega ali kirurškega posega (3). Bolnike, ki so glede na ožje ali razširjene Milanske kriterije kandidati za presaditev jeter se multidisciplinarno obravnava v sklopu konzilija, kjer ocenijo tveganje za recidiv bolezni v primeru operativnega zdravljenja. Kadar je tveganje za recidiv visoko in ni kontraindikacij za presaditev jeter predvidimo kurativno ali premostitveno zdravljenje HCC in bolnika sočasno vključimo v proces priprave na presaditev jeter (2). Jasno indikacijo za operativno zdravljenje je dolgo časa predstavljala majhna solitarna lezija in bolnik z naslednjimi pogoji: vrednost bilirubina < 15 mmol/L, odsotnost CSPH in število trombocitov v krvi > 100x10⁹/L. Kasneje se je indikacija ob napredku kirurških tehnik širila, pri čemer je glede na sodobne smernice pomembno ovrednotiti obseg operativne resekcije, preostanek volumna jetrnega parenhima (praviloma vsaj 40 % pri bolnikih s cirozo), jetrno funkcijo (CHILD A in MELD < 10 točk), bolnikove komorbidnosti in funkcionalni status in prisotnost CSPH. Priporoča se operativni poseg v visoko usposobljenih terciarnih centrih in oceno možnosti izvedbe laparaskopskega posega (4). Sočasno številna priporočila poudarjajo, da je ne glede na velikost lezije pomembno, da ne obstajajo znaki makrovaskularne invazije ali ekstrahepatične prisotnosti HCC (2). Za zdravljenje s katero izmed oblik regionalne ablacije se najpogosteje odločamo, kadar bolniki niso kandidati za presaditev jeter, je tovrstno zdravljenje tehnično izvedljivo, bi operativni poseg predstavljal preveliko tveganje za pojav dekompenzacije jetrne bolezni ali

bolnikovo smrtnost, in posebej, če gre za lezijo velikosti < 2 cm (2).

2. Ocena CSPH pri bolnikih s cirozo in kurativno možnostjo zdravljenja HCC

Iz zgoraj omenjenega hitro opazimo, da je pri odločitvi za kurativno in še posebej pri odločitvi za operativno zdravljenje HCC toliko bolj pomembna natančna opredelitev prisotnosti CSPH. Obstajata dva temeljna načina ocene prisotnosti CSPH. Prvi je opredelitev verjetnosti ali neposredni dokaz prisotnosti varic zgornjih prebavil, ki potrebujejo zdravljenje (VNT). Drugi je neposredna opredelitev prisotnosti CSPH. V nadaljevanju sta na kratko omenjeni obe področji z nekaterimi predlogi sodobne obravnave.

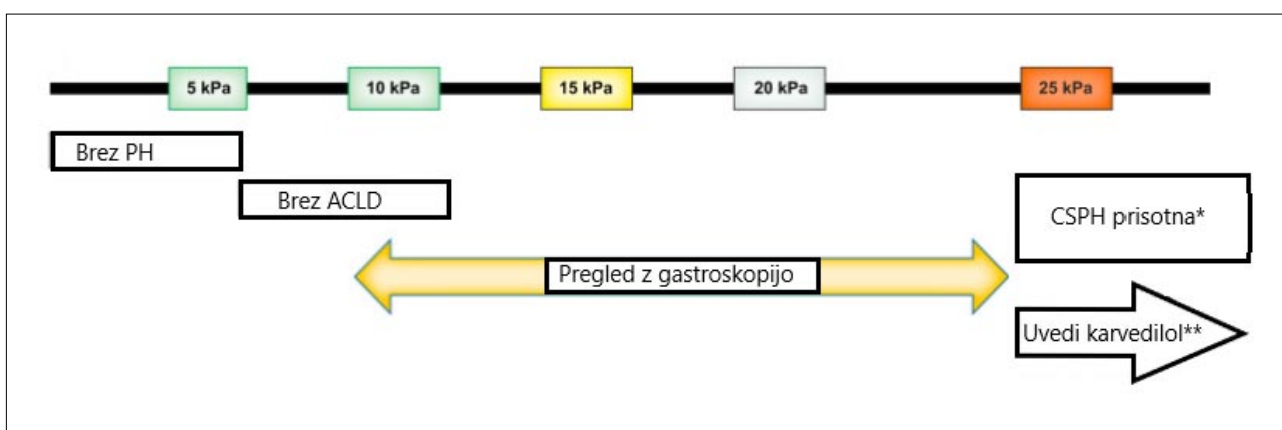
2.1. Ocena VNT

Bavene smernice so pred nekaj leti vpeljale možnost neinvazivne opredelitve prisotnosti VNT z modelom, ki vključuje elastografsko oceno trdote jeter (LSM) in števila trombocitov v krvi, in s tem dramatično zmanjšale potrebo po endoskopski preiskavi bolnikov z jetrno cirozo (1). Ker lahko HCC pomembno vpliva tako na rezultat LSM kot na število trombocitov, zaenkrat ni dokazov, da lahko področje Baveno

smernic prenesemo na področje vrednotenja VNT pri bolnikih s HCC (1). Na področje lahko kljub temu pristopamo iz pragmatičnega stališča (Slika 1). Korist uvajanja zdravljenja CSPH z neselektivnimi blokatorji receptorjev beta (NSBB) je smiselna z vidika preprečevanja varikozne krvavitve ali dekompenzacije z ascitesom in sočasni odsotnosti dokazov o superiornosti primarne profilakse VNT z ligaturami. Iz tega razloga lahko vse bolnike s HCC in vrednostjo LSM > 25 kPa obravnavamo kot da imajo de facto prisotno CSPH in uvajamo zdravljenje z NSBB iz vidika primarne profilakse, pri vseh preostalih bolnikih s HCC pa predlaga, da ob postavitvi diagnoze naredimo gastroskopijo in opredelimo prisotnost VNT. V primeru odsotnosti VNT priporočamo sledenje z endoskopijo zgornjih prebavil enkrat letno, saj imajo ti bolniki hitrejši progres CSPH zaradi vpliva HCC (1).

2.2. Neposredna ocena prisotnosti CSPH

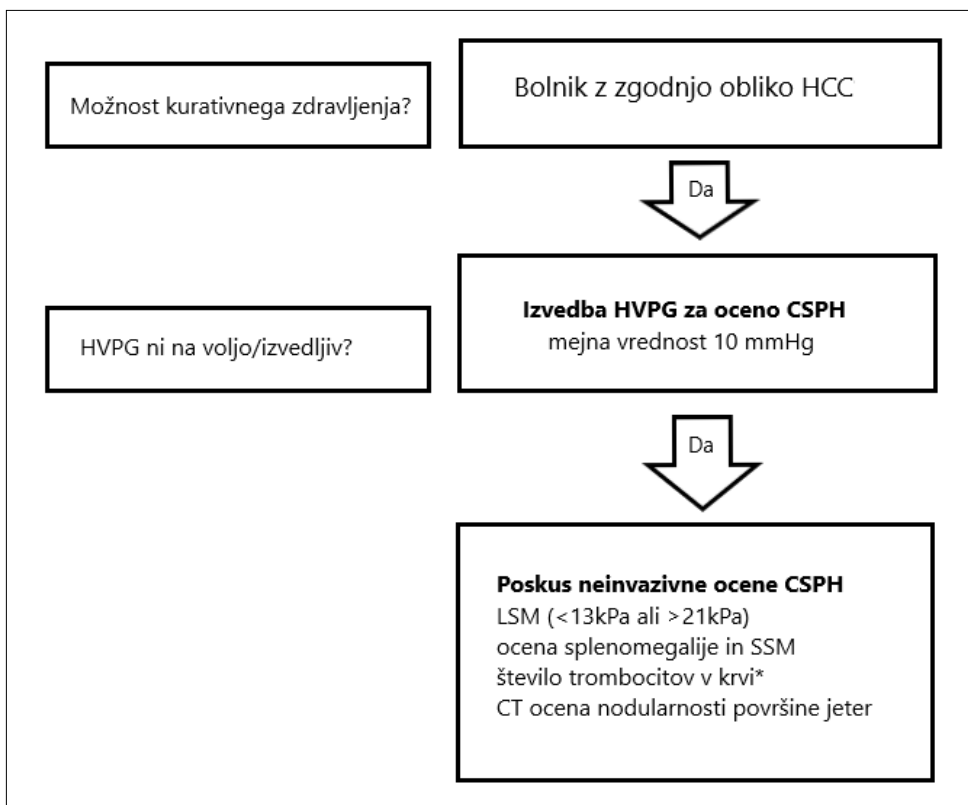
Ocena prisotnosti CSPH pri bolnikih s HCC je težavna iz več razlogov. Bolniki s HCC imajo pogosto pridružena stanja, ki vplivajo na stopnjevanje portalne hipertenzije kot so tromboze v portalnem venskem sistemu in sprememba žilne arhitekture jeter na račun tumorsko vodene angiogeneze ali lokalne tumorske infiltracije tkiva jeter. Na drugi strani so pogosto



Slika 1. Ocena varic, ki potrebujejo zdravljenje, pri bolnikih s HCC. PH – portalna hipertenzija. ACLD – napredovala stopnja kronične jetrne bolezni. kPa – kilopaskal. CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija. *velja za alkoholno, virusno in metabolično (indeks telesne mase < 25kg/m²) etiologijo kronične jetrne bolezni. ** lahko v kombinaciji z endoskopsko oskrbo varic

Figure 1. Evaluation of varices needing treatment in patients with HCC. PH – portal hypertension. ACLD – advanced chronic liver disease. kPa – kilopascal. CSPH – clinically significant portal hypertension. *Applies to alcoholic, viral and metabolic (body mass index < 25kg/m²) aetiology of chronic liver disease. ** or combined with endoscopic treatment of varices

prisotna stanja, ki onemogočajo uporabo Baveno smernic na področju CSPH, kot so vpliv HCC na poglobitev trombocitopenije ali tehnično neizvedljivost elastografske meritve zaradi tumorske mase v področju meritve. Morebitna makrovaskularna invazija tumorja lahko oslabi tudi napovedno vrednost referenčne invazivne metode, ki nam posredno številčno oceni portalni tlak (ang. HVPG – hepatic venous pressure gradient; 3). Pravilna ocena prisotnosti CSPH pri bolniku s HCC je tako težko definirano področje. Je pa ključen del ocene vsakega bolnika, saj vpliva tako na smrtnost bolnika in dekompenzacijo jetrne ciroze v zgodnjem in poznem obdobju po operativnem zdravljenju, kot tudi na jetrno odpoved vezano na operativni poseg (ang. PHLF – post hepatectomy liver failure; 3). Predlagan model obravnave prikazuje Slika 2.



Slika 2. Poenostavljen model ocene CSPH pri bolniku z zgodnjo obliko HCC. HCC – jetrno celični karcinom. HVPG – ocena razlike tlakov v jetrni veni. CSPH – klinično pomembna portalna hipertenzija. LSM – elastografska ocena trdote jeter. SSM – elastografska ocena trdote vranice. kPa – kilopascalov. mmHg – milimetrov živega srebra. * v enoti število x 10⁹/L krvi

Figure 2. Simplified CSPH assessment in a patient with early HCC. HCC – hepatocellular carcinoma. HVPG – hepatic vein pressure gradient. CSPH – clinically significant portal hypertension. LSM – liver stiffness measurement. SSM – spleen stiffness measurement. kPa – kilopascals. mmHg – millimetres of mercury. * unit x 10⁹/L of blood

Kot metodo izbora za oceno prisotnosti CSPH pri bolniku s HCC priporočamo izvedbo HVPG, kjer je glavna omejitev predvsem dostopnost do preiskave (2). Metoda je posebej zanesljiva na področju majhnega solitarnega HCC, saj lahko opredeli CSPH tudi pri 50 % bolnikov, ki endoskopsko ne kažejo VNT, prav tako pa je superiorna za oceno CSPH v primerjavi s kombinacijo števila trombocitov in velikostjo vranice (5). CSPH je opredeljena z mejno vrednostjo HVPG > 10 mmHg. Omenjena mejna vrednost je glede na študijske podatke povezana s šestkrat višjim tveganjem za pojav HCC, z večjo smrtnostjo in pojavom dekompenzacije ciroze po operativnem zdravljenju HCC in kot neposredna negativna povezava s petletnim preživetjem brez recidiva bolezni (11, 12). HVPG v obliki izvedene parne primerjalne meritve nam omogoča tudi oceniti učinek in odziv zdravljenja CSPH ob uvedbi terapije z NSBB (2).

nja CSPH ob uvedbi terapije z NSBB (2).

Če HVPG ni na voljo, lahko za opredelitev prisotnosti CSPH uporabimo elastografsko oceno LSM v kombinaciji in/ali z modelom velikosti vranice, števila trombocitov v krvi, gastrokopijo in elastografsko oceno trdote vranice (SSM; 2). Visoko izključitveno občutljivost modela dosežemo s kombinacijo LSM < 13 kPa, število trombocitov > 100 x 10⁹/L in odsotnost splenomegalije. Na drugi strani lahko visoko potrditveno specifičnost dosežemo pri LSM > 21 kPa, število trombocitov < 100 x 10⁹/L in prisotnost splenomegalije

(5, 8, 9). Podoben študijski model ocenjuje, da imajo bolniki z LSM < 20 kPa in številom trombocitov > 150 x10⁹/L verjetno nizko tveganje za pojav CSPH (2). Pomembna omejitev tovrstnih modelov je dejstvo, da trenutno nobena izmed vključenih metod ne kaže zanesljive povezave na področju ocene učinkovitosti zdravljenja CSPH z NSBB (6).

V literaturi kaže dobro klinično uporabnost tudi metoda ocene nodularnosti površine jeter, ki se je skupaj z LSM, premerom vranice in številom trombocitov izkazala za učinkovito pri opredelitvi CSPH pri bolnikih s HCC. Zanesljivost takšnega modela je bila > 75 % in bi lahko predstavljala metodo izbora v centrih, kjer HVPG ni na voljo (10). Podobne rezultate je pokazala tudi CT volumska ocena jeter in vranice, kjer so lahko opustili do 35 % predvidenih HVPG meritev z uporabo tki. VI indeksa (produkt volumske ocene vranice in volumskega razmerja ocene hipertrofije levega jetrnega režnja (11).

Določeno vrednost v oceni tveganja za pojav jetrne dekompenzacije po opravljeni operaciji ima verjetno tudi vrednost AFP v krvi. Predlagane mejne vrednosti so – visoko tveganje pri več AFP > 400 ng/ml in majhno tveganje pri AFP < 25 ng/ml (2).

V literaturi sicer obstaja precejšnja diskrepanca glede tega, v kakšni meri naj bi opredelitev prisotnosti CSPH vodila nadaljnjo odločitev med različnimi kurativnimi možnostmi zdravljenja.

Verjetno so bolniki s solitarnim HCC, prisotno CSPH in odsotnimi kontraindikacijami primerni kandidati za oceno možnosti presaditve jeter (5). Če CSPH ni prisotna, verjetno na odločitev glede operativnega zdravljenja HCC vpliva predvsem patohistološki stadij jetrne ciroze, pri čemer so dokazali pomembno več zapletov pri bolnikih s patohistološko oceno stadija Laenec B in C, kot pa Laenec A (12).

Opravljen večja metaanaliza je poskusila oceniti razlike med ablacijo in operativnim zdravljenjem pri bolnikih z zgodnjim ali zelo zgodnjim HCC, in pri tem ugotovila, da je bila večina opravljenih študij

tega področja slabe ali celo zelo slabe kvalitete, mnogokrat brez opredelitve prisotnosti CSPH in njenega vpliva na odločitev o zdravljenju (13). Starejši metaanalizi tega področja sta zanesljivo opredelili vpliv CSPH na post operativno smrtnost bolnika in zaplete ter smrtnost, vezano na dekompenzacijo jetrne ciroze, in predlagali, da opredelitev stadija CSPH pomembno vpliva na odločitev, ali so bolniki s HCC dejansko kandidati za operativno zdravljenje (14, 15). Študijska spoznanja namigujejo, da lahko ob odlični kirurški tehniki operativno sicer zdravimo tudi natančno izbrane bolnike s CSPH. Navajajo primerljivo število težje potekajočih post operativnih zapletov vključno z 90 dnevno smrtnostjo, kot tudi dolgoročni izhod glede preživetja bolnika in ponovitve bolezni (8, 16). Laparoskopska tehnika je po podatkih iz literature tista, ki je pri bolnikih s HCC in CSPH povzročila po posegu pomembno manj dekompenzacij jetrne ciroze. Kot posledico izbire tovrstne tehnike na drugi strani omenjajo podaljšan operativni čas, večjo perioperativno izgubo krvi in daljšo pričakovano hospitalizacijo (17, 18). Randomizirana študija na manjšem številu bolnikov, ki so jo naredili Lim C in soavtorji, je laparoskopskemu zdravljenju HCC pri bolnikih s CSPH pripisala pozitivne lastnosti v krajšem opazovanem post operativnem obdobju, saj so vse dekompenzacije jetrne ciroze v skupini bolnikov s CSPH lahko rešili z ustaljenim medikamentoznim zdravljenjem. Na drugi strani so opazili pomembne razlike v večletnem opazovanem obdobju, saj je bilo v skupini HCC in CSPH prisotno večje število recidivov bolezni in višja umrljivost ter frekvenca dekompenzacij jetrne ciroze (19).

3. PHLF in CSPH

V literaturi posebno mesto med oblikami jetrne odpovedi zavzema jetrna odpoved v povezavi z opravljenim hepatektomijo (PHLF). Po definiciji International Study Group of Liver Surgery (ISGLS) PHLF predstavlja vsakršen porast vrednosti INR ali bilirubina na peti operativni dan ali po njem. V klinični delitvi je sestavljena iz treh stadijev, ki kažejo pomembne razlike v simptomih, kliničnem poteku in smrtnosti (Tabela 1). Klinično pomembna (visoka)

gradusa sta gradus 2 in 3. Sledi kratek pregled literature s področja možnosti predoperativne ocene pojava PHLF kot posledica CSPH.

Tabela 1. Klinični gradusi jetrne odpovedi v povezavi s hepatektomijo
Table 1. Clinical grades of post hepatectomy liver failure

Gradus	Klinični opis	Smrtnost
1	Oslabljena jetrna funkcija	0 %
2	Odmik od predvidenega post operativnega poteka Brez potrebe po intenzivnem zdravljenju	12 %
3	Več organska okvara, ki potrebuje intenzivno zdravljenje	54 %

V različnih študijah nastanka PHLF visokega gradusa so omenjeni podobni preiskovalni moduli, ki jih uporabljajo za oceno prisotnosti CSPH. Slednje posredno kaže na tesno patofiziološko povezavo med prisotnostjo CSPH in nastankom PHLF. Tako verjetno povečano tveganje za PHLF kateregakoli gradusa predstavljajo vsi bolniki z LSM > 14kPa, bolniki s prisotnimi varicami zgornjih prebavil, in bolniki s prisotno splenomegalijo in številom trombocitov < 100 x 10⁹/L (20). Višja vrednost LSM je kazala značilno negativno povezavo s pojavom PHLF (21–23). Verjetno bi za oceno tovrstnega tveganja bila uporabna tudi ocena nodularnosti jetrne površine s CT preiskavo (2).

Pomemben podatek za oceno nastanka PHLF predstavlja izračun ALBI (Albumin-Bilirubin) seštevka. Glede na številne študije in opravljene metaanalize, je PHLF visokega gradusa značilno povezana z višino ALBI seštevka (2, 24). Posamezne študije so uporabile in predlagale različne računalniške modele in normograme, ki so ALBI seštevku dodali še druge karakteristike bolnikov, kot so – število trombocitov, vrednost ALT, obseg resekcije jeter, oceno zunaj celičnega volumna jeter s CT, LSM, MELD – in jih statistično zanesljivo povezali s PHLF visokega gradusa (25–27). Takšna obravnava bi lahko po mnenju številnih avtorjev pomembno izboljšala predoperativno

oceno jetrnega funkcijskega stanja, kjer se v priporočilih pogosto še zmeraj predlaga test IG-R15, ki uporablja indocianin zelenilo kot marker jetrne presnovne sposobnosti. Tovrstni test izven azijskega geografskega področja redko uporabljamo za rutinsko predoperativno oceno bolnika s HCC (9, 23, 28).

4. Bolniki s CSPH in kurativnim zdravljenjem HCC izven BCLC smernic

Omenjeno področje predstavlja posamezne kohortne študijske podatke in kot tako ni definirano z multicentričnimi študijami ali metaanalizami. Če so bolniki s HCC kandidati za operativno zdravljenje, ocenjujemo, da imajo bolniki s HCC in CSPH podobno prognozo preživetja in recidiva bolezni tako v BCLC A kot v BCLC B stadiju bolezni (29). Berardi B in soavtorji so izdelali študijski model ocene post operativne smrtnosti pri bolnikih s CHILD B in opravljeno kirurško resekcijo HCC, ki se nanaša na 90 dnevno post operativno obdobje. Pomembna podatka za povišano tveganje sta bila major hepatektomija in odprta operacija (30). Sorodna študija je opredelila normogram, ki bi omogočal skrbno izbiro operativnega zdravljenja nekaterih CHILD B bolnikov s HCC. Petletno preživetje in recidiv bolezni sta se v tej skupini gibala pri približno 50 % (31). Zanimivo je tudi poročanje de Almeida AZ in soavtorjev, ki so ocenjevali koristi in kontraindikacije bolnikov izven BCLC A za kirurško resekcijo HCC. Opredelili so tri glavne kontraindikacije (multifokalno bolezen, prisotnost CSPH, invazijo tumorja v portalni venski sistem), in ugotovili, da so imeli bolniki dober klinični izhod v primeru prisotnosti ene same kontraindikacije. Prisotnost vseh treh kontraindikacij ni prinesla nobene koristi operativnega zdravljenja. Prisotnost dveh kontraindikacij je potrebovala zelo natančno preučitev primera, praviloma pa je prisotnost CSPH izključila možnost major hepatektomije (32).

5. Bolniki s CSPH in premostitvenimi oblikami zdravljenja HCC

CSPH je znan in pomemben negativni napovedni dejavnik pri odločitvi za TACE (ang. Transcatheter

arterial chemoembolization) tako na področju popolnega odgovora na terapijo, kot na preživetje bolnika (33). TACE pogosto uporabljamo kot premostitveno obliko zdravljenja pri bolnikih, ki so kandidati za presaditev jeter (3). Za oceno vpliva CSPH na pojav dekompenzacije po terapiji s TACE si lahko pomagamo s kombinacijo prisotnosti varic zgornjih prebavil in številom trombocitov $< 100 \times 10^9/L$ ali z uporabo HVPG (33, 34). Prisotnost CSPH v tej skupini bolnikov je sicer pričakovano velika (okrog 70 % prevalenca). Iz tega razloga se svetuje, da se zdravljenje s TACE opravi kadar koristi terapije na področju preživetja bolnika presega njena tveganja oziroma je terapija onkološko smiselna (35). HVPG bi lahko potencialno uporabili za oceno stanja CSPH po zdravljenju s TACE. V študiji Scheiner B in soavtorjev je ponavljanje TACE vodilo v pomembno in trajno povišanje HVPG. Glede na te rezultate bi lahko bila uporaba HVPG vodilo, kdaj raje preiti na sistemsko zdravljenje (36). Sorodna študija Wang T-ja in soavtorjev je na podlagi ocene učinka DEB-TACE (ang. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization) ocenila, da bi bila slednja bolj primerna dolgoročna terapija kot TACE, saj ima ugodnejši vpliv na hemodinamiko v področju jeter. Omenjen učinek je bil primerjalno še bolj izrazit v skupini bolnikov, ki so imeli prisotno CSPH že pred začetkom zdravljenja bolezni (37).

6. HCC in bolniki brez jetrne ciroze

Pomembno področje predstavljajo bolniki s HCC in NAFLD/NASH, ki imajo pomembno višje tveganje za peri- in post operativne zaplete, saj napredovala stopnja jetrne steatoze ovira regeneracijo jetrnega tkiva, povzroča subklinično sinusoidalno ali predhepatično obliko CSPH in s tem lahko vodi v dekompenzacijo jetrne funkcije. Verjetno na pojav dekompenzacije pomembno vplivajo komponente metabolnega sindroma, bolniki tega področja pa najpogosteje umirajo zaradi pojava sepse in kardiovaskularnih oziroma pljučnih zapletov (2). Skupina pod vodstvom Berardi G predlaga oceno teh bolnikov z normogramom, ki zagotavlja okrog 70 % uspešno napoved pojava dekompenzacije jetrne bolezni (38).

LSM pri NALFD/NASH s predlagano mejno vrednostjo 9,5 kPa bi lahko bila uporabna za oceno kandidatov za major poseg pri HCC. Pri napovedi izhoda minor posegov pa je glede na dostopno analizo imela najboljšo napovedno vrednost kombinacija LSM in CHILD seštevka (39).

Natančna stratifikacija pojava dekompenzacije jetrne bolezni na podlagi stopnje jetrne steatoze, aktivnosti steatohepatitisa in prisotnosti subklinične sinusoidalne ali predhepatične oblike CSPH na področju bolnikov s HCC – NAFLD/NASH bi bila verjetno iz kliničnega vidika upravičena in predstavlja pomembno področje študij prihodnosti.

7. Zdravljenje CSPH pri bolnikih s HCC

Terapijo z NSBB pri bolnikih s HCC uvajamo, kadar ni izrazitih kontraindikacij. Kot terapija izbora v primarni profilaksi priporočamo karvedilol. Kot je že navedeno v članku (poglavje 2.1) je korist uvajanja zdravljenja z NSBB pomembna predvsem z vidika preprečevanja varikozne krvavitve ali dekompenzacije z ascitesom (1). Izvedba parne meritve HVPG (pred in po uvedbi terapije) nam omogoča oceniti bolnikov odziv na zdravljenje in opraviti presojo, ali lahko CSPH zdravimo s terapijo drugega ali tretjega reda (statin, doksazosin; 2). Ker zaenkrat še ni dokazov o uporabi karvedilola na področju dekompenzirane jetrne ciroze, se v tej skupini bolnikov uvaja zdravljenje s propranololom. Priporočamo kombinirano zdravljenje (ligature in NSBB) na področju sekundarne profilakse varikozne krvavitve (1).

Številne nejasnosti ostajajo na področju bolnikov s HCC in zdravljenja CSPH s TIPS. Glede na obsežno retrogradno študijo, je TIPS v tej skupini bolnikov varna in učinkovita terapevtska možnost (40). Pred posegom je pomembno opredeliti pričakovano preživetje bolnika, jasne indikacije za poseg in tehnično možnost izvedbe TIPS mimo HCC (1).

V primeru nujnih indikacij (npr. neobvladana varikozna krvavitev) verjetno ne zdravimo bolnikov s TIPS, ki so starejši od 70 let, so izven Milanskih kri-

terijev, imajo centralno lokalizacijo HCC, znano kardiopatsko situacijo in/ali obstoječo/ponavljajočo hepatično encefalopatijo, in tiste s CHILD > 13 točk. Na drugi strani so pravilna izbira zdravljenja tega področja bolniki, ki imajo jasno indikacijo za zdravljenje s TIPS in so sočasno znotraj Milanskih kriterijev, in kjer bomo z omenjenim zdravljenjem izboljšali preživetje in/ali omogočili premostitev do načrtovane presaditve jeter (3).

Na področju elektivnega ali izkustvenega TIPS po epizodi varikoznih krvavitev, priporočamo zdravljenje bolnikov, ki imajo pričakovano dolgo preživetje (1).

Na področju elektivnega TIPS in zdravljenja CSPH ali njenih zapletov je pomemben natančen pregled primera in odločitev o zdravljenju na podlagi naslednjih informacij. Te so tehnična možnost izvedbe TIPS mimo HCC, bolnik je kandidat za minimalno invazivno lokoregionalno terapijo (ablacija, radioterapija), bolnik je kandidat za premostitveno zdravljenje HCC do presaditve jeter. Sledi terapija s TIPS pri HCC, kjer bi lahko znižali tveganje zdravljenja glede CSPH in/ali odpravili ascites in/ali omogočili znižanje BCLC stadija HCC s TACE ali radioembolizacijo do presaditve jeter. Verjetno je v takšnih primerih terapija s TACE ali radioembolizacijo superiorna zaradi manjšega tveganja za pojav jetrne dekompenzacije po posegu (1).

TIPS lahko pri bolnikih s HCC BCLC B in C uspešno in v velikem odstotku izboljša naslednje parametre – ascites, vrednost bilirubina in INR in pojav varikozne krvavitve (1). V študiji Yan H in soavtorjev so dokazali tudi zmanjšanje smrtnosti teh bolnikov v primeru izboljšanja CHILD seštevka po vstavitvi TIPS (41). Zdravljenje simptomov CSPH s TIPS pri bolnikih z napredovalim HCC bi bilo lahko posebej učinkovito pri bolnikih z refraktarnim ascitesom, saj v teoriji omogoča zmanjšanje stadija bolezni in potencialno izboljša možnosti zdravljenja bolnika (42).

Pomembno področje bolnikov s cirozo in HCC predstavlja področje mišične mase in funkcije, ki neposredno vpliva na bolnikov funkcionalni status in je

morda negativno povezana s prisotnostjo CSPH (3). Analiza Yang J in soavtorjev je opredelila, da je sarkopenija poleg odprte operacije glavni razlog večjih post operativnih zapletov po resekciji HCC (43). Interventne študije zdravljenja, ki bi bilo namenjeno izboljšanju mišične mase in funkcije pri bolnikih s HCC, tako predstavljajo obetajoče in pomembno raziskovalno področje prihodnosti.

Literatura

1. Thabut D, Kudo M. Treatment of portal hypertension in patients with HCC in the era of Baveno VII. *J Hepatol* 2023; 78(3):658-662.
2. Allaire M, Goumard C, Lim C, et al. New frontiers in liver resection for hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 4(2):100134.
3. Allaire M, Rudler M, Thabut D. Portal hypertension and hepatocellular carcinoma: Des liaisons dangereuses ... *Liver Int* 2021; 41(8):1734-1743.
4. Azoulay D, Ramos E, Casellas-Robert M, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *JHEP Rep* 2020; 3(1):100190.
5. Hernandez-Gea V, Turon F, Berzigotti A, et al. Management of small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: focus on portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2013; 28(19):1193-9.
6. Maurice J, Pinzani M. The stratification of cirrhosis. *Hepatol Res* 2020; 50(5):535-541.
7. Zhu P, Liao W, Zhang WG, et al. A Prospective Study Using Propensity Score Matching to Compare Long-term Survival Outcomes After Robotic-assisted, Laparoscopic, or Open Liver Resection for Patients with BCLC Stage 0-A Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg* 2023; 277(1):e103-e111.
8. Zheng Y, Wang K, Zhou J, et al. Portal hypertension predicts short-term and long-term outcomes after hepatectomy in hepatocellular carcinoma patients. *Scand J Gastroenterol* 2018; 53(12):1562-1568.
9. Serenari M, Han K, Ravaioli F, et al. A nomogram based on liver stiffness predicts postoperative complications in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2020; 73(4):855-862.
10. Souhami A, Sartoris R, Rautou P, et al. Similar performance of liver stiffness measurement and liver surface nodularity for the detection of portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2020; 2(5):100147.
11. Romero-Cristóbal M, Clemente-Sánchez A, Ramón E, et al. CT-derived liver and spleen volume accurately diagnose clinically significant portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep* 2022; 5(3):100645.
12. Zhang EL, Li J, Li J, et al. Sub-Classification of Cirrhosis Affects Surgical Outcomes for Early Hepatocellular Carcinoma Independent of Portal Hypertension. *Front Oncol* 2021; 11:671313.
13. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, et al. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 28(3):CD011650.
14. Choi SB, Kim HJ, Song TJ, et al. Influence of clinically significant portal hypertension on surgical outcomes and survival following hepatectomy for hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2014; 21(9):639-47.
15. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, et al. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2015; 61(2):526-36.
16. Cortese S, Tellado JM. Impact and outcomes of liver resection for hepatocellular carcinoma in patients with clinically significant portal hypertension. *Cir Cir* 2022; 90(5):579-587.

17. Casellas-Robert M, Lim C, Lopez-Ben S, et al. Laparoscopic Liver Resection for Hepatocellular Carcinoma in Child-Pugh A Patients with and Without Portal Hypertension: A Multicentre Study. *World J Surg* 2020; 44(11):3915-3922.
18. Guo Z, Hong Y, Tu B, et al. Laparoscopic liver resection for hepatocellular carcinoma complicated with significant portal hypertension: A propensity score-matched survival analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2022; S1499-3872(22)00050-9.
19. Lim C, Osseis M, Lahat E, et al. Safety of laparoscopic hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal hypertension: interim analysis of an open prospective study. *Surg Endosc* 2019; 33(3):811-820.
20. Wang J, Zhang Z, Shang D, et al. Noninvasively Assessed Portal Hypertension Grade Predicts Post-Hepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Multicenter Study. *Front Oncol* 2022; 12:934870.
21. Chen X, Kuang M, Hu Z, et al. Prediction of post-hepatectomy liver failure and long-term prognosis after curative resection of hepatocellular carcinoma using liver stiffness measurement. *Arab J Gastroenterol* 2022; 23(2):82-88.
22. Shi Y, Long H, Zhong X, et al. The value of liver stiffness measured by two-dimensional shear wave elastography for predicting symptomatic post-hepatectomy liver failure in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 2022; 150:110248.
23. Qiu T, Fu R, Ling W, et al. Comparison between preoperative two-dimensional shear wave elastography and indocyanine green clearance test for prediction of post-hepatectomy liver failure. *Quant Imaging Med Surg* 2021; 11(5):1692-1700.
24. Marasco G, Alemanni LV, Colecchia A, et al. Prognostic Value of the Albumin-Bilirubin Grade for the Prediction of Post-Hepatectomy Liver Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* 2021; 10(9):2011.
25. Cho HJ, Ahn JH, Sim MS, et al. Risk Prediction Model Based on Magnetic Resonance Elastography-Assessed Liver Stiffness for Predicting Posthepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Gut Liver* 2022; 16(2):277-289.
26. 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(3):272-277.
27. Fu R, Qiu T, Ling W, et al. Comparison of preoperative two-dimensional shear wave elastography, indocyanine green clearance test and biomarkers for post hepatectomy liver failure prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1):142.
28. Zou H, Yang X, Li Q, et al. A Comparative Study of Albumin-Bilirubin Score with Child-Pugh Score, Model for End-Stage Liver Disease Score and Indocyanine Green R15 in Predicting Posthepatectomy Liver Failure for Hepatocellular Carcinoma Patients. *Dig Dis* 2018; 36(3):236-243.
29. Xia F, Huang Z, Zhang O, et al. Clinically significant portal hypertension (CSPH) on early-stage HCC following hepatectomy: What's the impact? *Eur J Surg Oncol* 2023; 49(4):771-779.
30. Berardi B, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72(1):75-84.
31. Berardi G, Morise Z, Sposito C, et al. Development of a nomogram to predict outcome after liver resection for hepatocellular carcinoma in Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol* 2020; 72(1):75-84.
32. de Almeida AZ, Fonseca GM, Pirola Kruger JA, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma beyond the BCLC: are multinodular disease, portal hypertension, and portal system invasion real contraindications? *J Gastrointest Oncol* 2022; 13(6):3123-3134.
33. Kim NH, Lee T, Cho YK, et al. Impact of clinically evident portal hypertension on clinical outcome of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2018; 33(7):1397-1406.
34. Khisti R, Patidar Y, Garg L, et al. Correlation of baseline Portal pressure (hepatic venous pressure gradient) and Indocyanine Green Clearance Test with Post-transarterial Chemoembolization Acute Hepatic Failure. *J Clin Exp Hepatol* 2019; 9(4):447-452.
35. Müller L, Hahn F, Mähringer-Kunz A, et al. Prevalence and clinical significance of clinically evident portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *United European Gastroenterol J* 2022; 10(1):41-53.
36. Scheiner B, Ulbrich G, Mandorfer M, et al. Short- and long-term effects of transarterial chemoembolization on portal hypertension in patients with hepatocellular carcinoma. *United European Gastroenterol J* 2019; 7(6):850-858.
37. Wang T, Du Y, Sun Y, et al. Drug-eluting bead transarterial chemoembolization could improve the hepatic hemodynamic of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective cohort study. *J Gastrointest Oncol* 2023; 14(1):302-311.
38. Berardi G, Ratti F, Sposito C, et al. Model to predict major complications following liver resection for HCC in patients with metabolic syndrome. *Hepatology* 2023. Ahead of print.
39. Long H, Zhong X, Su L, et al. Liver Stiffness Measured by Two-Dimensional Shear Wave Elastography for Predicting Symptomatic Post-hepatectomy Liver Failure in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2022; 29(1):327-336.
40. Qiu B, Zhao M, Yue Z, et al. Combined transjugular intrahepatic portosystemic shunt and other interventions for hepatocellular carcinoma with portal hypertension. *World J Gastroenterol* 2015; 21(43):12439-47.
41. Yan H, Qiu Z, Xiang Z, et al. TIPS improves outcomes in patients with HCC and symptomatic portal hypertension: a multi-institution experience. *Cancer Imaging* 2022; 22(1):13.
42. Yan H, Wang G, Zhu W, et al. Feasibility and clinical value of TIPS combined with subsequent antitumor treatment in HCC patients with refractory ascites. *Transl Oncol* 2020; 13(12):100864.
43. Yang J, Chen K, Zheng C, et al. Impact of sarcopenia on outcomes of patients undergoing liver resection for hepatocellular carcinoma. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2022; 13(5):2383-2392.