

Trombofília a hepatocelulárny karcinóm

MUDr. Matej Hrnčár¹, MUDr. Juraj Chudej, PhD.², MUDr. Juraj Sokol, PhD.², MUDr. Dagmar Styková¹,
prof. MUDr. Ján Staško, PhD.², prof. MUDr. Peter Kubisz, DrSc.²

¹Onkologická klinika, Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta, Banská Bystrica

²Klinika hematológie a transfuziológie, Univerzitná nemocnica Martin, Jesseniova lekárska fakulta v Martine,
Univerzita Komenského v Bratislave, Martin

Trombofilné stavy sú vrodené alebo získané poruchy, patofyziologicky a štatisticky spojené so zvýšeným rizikom vzniku trombózy. Najvýznamnejšou klinickou manifestáciou trombofilie je žilový tromboembolizmus. Pojem trombofília v čase jeho vzniku opisoval tendenciu k familiárnej trombóze. Odvtedy bolo objasnených viacero defektov, ktoré zvyšujú predispozíciu na tromboembolickú chorobu. Predisponujúce defekty nie sú nutne príčinou alebo dôvodom na kontinuálne klinické poškodenie, sú však potrebné na oslabenie schopnosti zvládnuť isté zakolísania, ktoré sú indukované interakciami s vonkajším prostredím. Incidencia trombotických komplikácií u pacientov s malígnym ochorením je vyššia ako v bežnej populácii. Je málo údajov o spojitosti vrodenej trombofilie s malígnym ochorením. Väčšina súborov je malých a výsledky sú limitované na geografickú variabilitu, typ nádoru, jeho štádium a liečbu. Trombofília nemusí byť nežiaducim efektom malignity. Môže byť spojená aj s patogenézou nádorového ochorenia, pretože nádorové bunky profitujú z prokoagulačného prostredia vyššou schopnosťou rastu aj metastázovania. Hepatocelulárny karcinóm (HCC) patrí medzi šiesty najčastejší typ rakoviny a je treťou najčastejšou príčinou úmrtí spomedzi nádorových ochorení vôbec. Trombóza portálnej žily je častou komplikáciou HCC. Jej patomechanizmus môže byť dvojaký: buď nemalígneho pôvodu pri chronickom ochorení pečene, alebo v spojitosti s malignitou. Tento vysoký výskyt však pravdepodobne koreluje aj s inými faktormi. V prípade identifikácie rizikových faktorov pre vznik trombózy, by bolo možné znížiť jej incidenciu adekvátnou liečbou.

Kľúčové slová: trombofília, hepatocelulárny karcinóm, trombóza portálnej žily

Thrombophilia and hepatocellular carcinoma

Thrombophilia is congenital or acquired disorder associated with an increased risk of thrombosis. The most important clinical manifestation of thrombophilia is venous thromboembolism. Predisposing defects are not necessarily the cause or reason for continuous clinical damage, but are to handle certain conditions that are induced by interactions with the outside environment. Incidence of thrombotic complications in patients with malignant disease is higher than in the normal population. There is little data on the concordance of congenital thrombophilia with malignant disease. Thrombophilia may not be undesirable effect of malignancy. It can also be associated with the pathogenesis of a tumor disease because tumor cells benefit from the procoagulant environment with higher growth and metastasis. Hepatocellular carcinoma (HCC) belongs to the sixth most common type cancer and is the third most common cause of death among cancer patients at all. Thrombosis of the portal vein is a common complication HCC. Its pathomechanism may be twofold: of either non-malignant origin in chronic liver disease or in connection with malignancy. This high incidence, however, probably correlates with other factors. When identifying risk factors for thrombosis, it would be possible to reduce its incidence by adequate treatment.

Key words: thrombophilia, hepatocellular carcinoma, portal vein thrombosis

Vask. med., 2017, 9(2): 79–82

Trombofilné stavy

Prevalencia vrodenej trombofilie je 40 prípadov/100 000 obyvateľov, t. j. asi 5-krát vyššia ako prevalencia hemofilie. Najčastejšie príčiny vrodenej trombofilie a ich výskyt v zdravej populácii a u pacientov s trombózou sú uvedené v tabuľke 1. Na vrodenú predispozíciu na trombózu je potrebné myslieť pri výskyte tromboembolickej choroby (TECH) v mladom veku, pri neobjasnenej príčine trombózy alebo neúmernej závažnosti prejavov v porovnaní s rozpoznateľnou vyvolávajúcou príčinou, pri jej neobvyklých lokalizáciách, recidivujúcich príhodách a pri pozitívnej rodinnej anamnéze v zmysle tromboembolických príhod. Pri vrodenej trombofilii je však trombóza väčšinou iniciovaná vonkajším podnetom, ktorý naruší

labilnú hemostatickú rovnováhu a naštartuje bludný kruh tromboembolických komplikácií (tzv. teória dvojitého zásahu). Spontánne vzniká trombóza len zriedka (asi u 0,4 % postihnutých osôb). Okrem vrodených (primárnych) trombofilných stavov sú známe aj získané (sekundárne), ku ktorým môže viesť množstvo ochorení a rizikových faktorov, ako sú vyšší vek, gravidita a šestonedelie, perorálne kontraceptíva, hormonálna substitučná liečba, operácia, trauma, popálenie, imobilizácia, malignita, srdcové zlyhanie, varixy dolných končatín a prekonaná TECH v anamnéze, nefrotický syndróm, diabetes mellitus, obezita, hypertenzia, nikotinizmus a iné nejednoznačne definované príčiny. Viaceré rizikové faktory venózneho tromboembolizmu majú kumulatívny efekt (1).

Trombofília a rakovina

Viac ako 140 rokov od Trousseauovho pozorovania spojitosti rakoviny s trombózou je preukázaná spojitosť tromboembolizmu s onkologickým ochorením. Na druhej strane spojitosť vrodenej trombofilie u pacientov s onkologickým ochorením nie je až taká jasná. Trombofília nemusí byť ako nežiaduci efekt malignity. Môže byť spojená aj s patogenézou nádorového ochorenia, pretože nádorové bunky profitujú z prokoagulačného prostredia vyššou schopnosťou rastu aj metastázovania. Incidencia trombotických komplikácií u pacientov s malignitou je vyššia ako v bežnej populácii. Je málo údajov o spojitosti vrodenej trombofilie s malígnym ochorením. Väčšina súborov je malých a výsledky sú limitované

Tabuľka 1. Primárne (vrodene) trombofilné stavy (10)

Genetické rizikové faktory pre vznik trombózy:	
Bežné:	Faktor V Leiden (1691A) Protrombín G20210A
Menej časté:	Deficit antitrombínu III Deficit proteínu C Deficit proteínu S
Zriedkavé:	Dysfibrinogémia

na geografickú variabilitu, typ nádoru, jeho štádium a liečbu. Podľa niektorých sa spája vznik tromboembolickej choroby s mutáciou faktoru V Leiden a mutáciou protrombínu G20210A u pacientov s malignitou. Existuje aj spojitosť s tromboembolickou chorobou a mutáciou MTHFR C677T. Otázka skriningu vrodeneho trombofilného stavu je zatiaľ nezodpovedaná, ako aj prípadný tromboprotetický prístup u týchto pacientov (2). Battiselli et al., na vzorke 121 pacientov s karcinómom žalúdka sponuje, že rizikové faktory trombofilie sú skôr na báze získanej, ako na genetickom podklade. Zdá sa, že mutácia protrombínu G20210A nie je kofaktor v patogenéze rakoviny žalúdka (3). Curigliano et al., analyzovali vplyv mutácie faktora V Leiden a mutácie protrombínu G20210A na vývoj hĺbkovej venózne trombózy spojenj s centrálnym venóznym katétrom u pacientok s lokálne pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka. Na kohorte 300 pacientok dokázali vysoké riziko vzniku hĺbkovej venózne trombózy spojenj s katétrom u týchto pacientok s mutáciou faktoru V Leiden liečených chemoterapiou (4). Ingrid Pabinger et al., prezentovali na American society of hematology (ASH) annual meeting 2012 poster, kde v štúdiu s vyše 900 pacientmi preukázali spojitosť mutácie faktoru V Leiden s rizikom vzniku TECH u pacientov s malignitou, hlavne u pacientov s novodiagnostikovanou malignitou (5). Viaceré štúdie hľadali spojitosť vrodene trombofilných stavov s patogenézou vzniku nádorového ochorenia. Malé štúdie s pacientmi s karcinómom prostaty, bronchogénym karcinómom a karcinómom spodiny ústnej nedokázali túto spojitosť. V súčasnosti nám chýbajú údaje o možnom vplyve vrodenej trombofilie na patogenézu nádorového ochorenia (6, 7, 8).

Trombofilia a hepatocelulárny karcinóm

Trombóza portálnej žily je častou komplikáciou HCC. V jej patomechanizme zohrávajú

Tabuľka 2. Príčiny familiárnej trombózy (10)

A. zvýšená tvorba fibrínu
zvýšená prokoagulačná aktivita
znižená aktivita inhibítorov koagulácie
B. porucha fibrinolýzy
zniženie profibrinolytických faktorov
zvýšenie hladiny inhibítorov fibrinolýzy
C. abnormálny fibrín (vrodene dysfibrinogénia)

úlohu nemaligne príčiny ako chronické ochorenie pečene, ale aj maligne príčiny. Tento vysoký výskyt však pravdepodobne koreluje aj s inými faktormi. Faktory ako hyperhomocysteinémia (9), rezistencia voči aktivovanému proteínu C (APC) sú opisované ako dôležitý faktor vzniku HVT (10, 11). Navyše APC rezistencia hrá dôležitú úlohu vo vzťahu k trombóze u onkologického pacienta (12, 13). Efekt mutácie faktoru V Leiden (FVL) je takisto signifikantný (14). Na druhej strane, protrombotické stavy pri portálnej trombóze majú vplyv na nádorovú patogenézu (15, 16, 17). Genetické poruchy ako deficiencia proteínu C, S, antitrombínu, FVL mutácia a mutácia protrombínu G20210A sú spájané s vyšším výskytom portálnej trombózy (18, 19, 20, 21, 22, 23). Niektoré práce sa venujú vrodenej trombofilii v zmysle jej spojitosti s výskytom hepatocelulárneho karcinómu. Skupina pod vedením Maria D'Amico potvrdila takmer 3-násobne vyššiu prítomnosť vrodene trombofilných mutácií u pacientov s HCC oproti pacientom s cirhózou (OR 95 % CI): 3,28 (1,97 – 5,47) a oproti zdravej kontrole (CI 95 %): 2,92 (1,58 – 5,39). Prítomnosť PAI1 4G-4G bola 5x vyššia u HCC ako u zdravej kontrolnej skupiny OR (95 % CI): 5,10 (2,07 – 12,50). Takisto prítomnosť mutácie protrombínu G20210A bola signifikantne vyššia u pacientov s HCC, zatiaľ čo prítomnosť mutácie FVL bola rovnaká ako u zdravej kontroly (24). Samonakis s kolegami študoval vrodene trombofilné stavy u pacientov s HCC v porovnaní so zdravou kontrolou a pacientmi s cirhózou pečene. Plazmatické hladiny proteínu C, proteínu S, antitrombínu a lipoproteínu (a) boli signifikantne znížené u pacientov s HCC a u pacientov s cirhózou oproti zdravej kontrole. Hladina homocysteínu bola významne vyššia u pacientov s HCC ako u pacientov s cirhózou a u zdravých jedincov. Prevalencia APC rezistencie, mutácie faktoru V Leiden a mutácie protrombínu G20210A nebola signifikantne odlišná v rámci troch sledovaných skupín, i keď nesignifikantne boli tieto mutácie častejšie, čo môže naznačovať možný súvis v patogenéze portálnej trombózy (24).

Tabuľka 3. Rizikové faktory vrodenej trombofilie (10)

Ďalšie rizikové faktory vrodenej trombofilie:
Hyperhomocysteinémia
APC rezistencia (bez FV Leiden)
Vysoké hladiny koagulačného faktora VII, IX, XI
Vysoké hladiny TAFI
Mutácie v trombomodulínovom géne
Mutácie v EPCR géne
Deficit plazminogénu alebo dysplazminogénia
Defekt tkanivového aktivátora plazminogénu (tPA)
Nadprodukcia inhibítora tkanivového aktivátora plazminogénu (PAI-1)
Deficit TFPI
Deficit kofaktora heparínu II (HCII)
Zvýšená koncentrácia glykoproteínu bohatého na histidín (HRPG)
Zvýšená koncentrácia lipoproteínu (a) LP(a)
Syndróm lepivých doštičiek (sticky platelet syndrome)

Tabuľka 4. Získané trombofilné stavy

Sekundárne (získané) – sú prítomné faktory alebo stavy slúžiace ako vonkajšie podnety, ktoré narušia hemostatickú rovnováhu.
Vyskytujú sa pri:
– iných ochoreniach (artériová hypertenzia, diabetes mellitus, ateroskleróza, hepatopatia, nádory, zápal, sepsa, nefrotický syndróm...)
– fyziologických stavoch (gravidita, šestonedelie...)
– užívaní liekov (perorálne kontraceptíva, cytotatiká...)

Manažment pacientov s HCC a HVT

Pacienti s HVT sú väčšinou v pokročilejšom klinickom štádiu ochorenia alebo majú menej liečebných možností ako pacienti bez HVT a v skorších štádiách. Priemerné celkové prežívanie pacientov s HVT a HCC liečených symptomatickou liečbou je 2 – 4 mesiace oproti 10 – 24 mesiacom u pacientov bez HVT. Trombus v hlavnej portálnej žile je prognosticky horší ako trombóza ramien portálnej žily. Liečebné možnosti HCC sú limitované HVT.

Chirurgický manažment

Pre vhodných pacientov je transplantácia pečene definitívnym a kuratívnyim riešením liečby cirhózy ako aj hepatocelulárneho karcinómu. Vo všeobecnosti je transplantácia pečene však kontraindikovaná pre vysoké riziko rekurencie nádorového ochorenia (25, 26, 27). Resekcia pečene je takisto problematická pre technické ťažkosti a je spojená s horšími výsledkami. V súbore 406 pacientov s HCC s HVT, ktorí podstúpili parciálnu hepatektómiu, jednoročné prežívanie bolo 34 % a 3-ročné len 13 % s DFS 13 a 5 % (28). V ďalšom súbore so 438 pacientmi, ktorí

podstúpili resekciu, sa potvrdilo vyššie riziko rekurencie pri trombóze hlavného ramena portálnej žily ako pri periférnejších ramenách. 1-ročná rekurencia (79 % vs. 45 %). Najrozšírenejší stagingový systém HCC – Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) nefavorizuje resekciu v prípade portálnej HVT, zatiaľ čo ázijské pracoviská preferujú resekciu, čo je spôsobené najčastejším rizikovým faktorom (hepatitída B), pri ktorom je zachovaná lepšia funkcia pečene ako pri iných rizikových faktoroch.

Systémová liečba

Sorafenib ako multikinázový inhibítor, ktorý je cieleň voči bunkovej proliferácii a angiogéne, vykazuje aktivitu a zlepšuje celkové prežívanie vrátane pacientov s portálnou trombózou. V súčasnosti je liečba sorafenibom jediná možná u pacientov s HCC a HVT podľa odporúčaní AASLD (American Association for the Study of Liver Disease) a EASL (European Association for Study of the Liver). Metaanalýzy potvrdili podobný benefit na prežívanie u pacientov s portálnou trombózou ako u pacientov bez trombózy, s podobným toxickým profilom. Najčastejším nežiaducim účinkom sorafenibu bol syndróm ruka-noha, hnačky a únava.

Transartériová chemoembolizácia (TACE)

TACE je liečbou prvej voľby u pacientov s HCC v stredne pokročilom štádiu ochorenia. Efektivita TACE je založená pri HCC na intenzívnej neoangiogénnej aktivite. Aplikácia cytotoxického liečiva s následnou embolizáciou má silný cytotoxický a ischemický účinok. Indikované je kombinované podanie chemoterapeutika s následnou embolizáciou. Pri konvenčnej chemoembolizácii sa podáva emulzia chemoterapeutika s lipiodolom supraselektívne do ložísk v pečeni a následne sa aplikuje embolizačný prostriedok na zabezpečenie vaskulárnej stagnácie. Historicky bola považovaná portálna trombóza za kontraindikáciu TACE pre riziko pečenej nekrózy a zhoršenie pečenej funkcie v nadväznosti na embolizačný efekt TACE. V poslednom období sa však vykonáva čoraz častejšie selektívna až supraselektívna embolizácia ložísk HCC, ktorá je spojená s lepším celkovým prežívaním pacientov a je považovaná za bezpečnú aj pri portálnej trombóze (29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36). Celkové prežívanie varíovalo medzi 7,0 – 10,2 mesiacmi. V prospektívnej nerandomizovanej štúdií na 164 pacientoch Luo s kolegami porovnával TACE s použitím lipiodolu a konzervatívnu liečbu u pacientov s portálnou trombózou. 12

a 24-mesačné prežívanie bolo signifikantne predĺžené v skupine pacientov s TACE (30,9% a 9,2%), resp. (3,8 % a 0 %), a benefit bol u pacientov s trombózou hlavného kmeňa ako aj vetiev portálnej žily (36). V súčasnosti je považované TACE za bezpečnú metódu u selektovanej populácie s portálnou trombózou, hlavne u pacientov s dobre zachovanou funkciou pečene a u pacientov, kde je možná supraselektívna aplikácia farmaka, to znamená u pacientov s malými ložiskami.

Záver

Spojitosť tromboembolizmu s onkologickým ochorením je známa už viac ako jedno storočie. Poznáme viacero patomechanizmov ako nádor vplýva na vznik trombózy. Na druhej strane, spojitosť vrodenej trombofilie u pacientov s onkologickým ochorením nie je až taká jasná. Existujú indície, že niektoré vrodené trombofilné stavy sú spojené s častejším výskytom nádorového ochorenia. Čo sa týka hepatocelulárneho karcinómu, je dokázané, že pacienti s trombózou portálnej žily majú horšiu prognózu ako pacienti bez trombózy. V prípade zníženia rizika vzniku trombózy adekvátnou prevenciou, by bolo možné pozitívne ovplyvniť prežívanie podaním dostatočne účinnej liečby. Na to je ale potrebné identifikovať skupinu pacientov, ktorí by profitovali z preventívnych opatrení, pretože paušálne podávanie antitrombotickej liečby v súčasnosti nie je indikované u pacientov s HCC (riziko krvácania pri cirhóze, koagulopatiách).

Literatúra

- Kubisz P. Poruchy hemostázy. In: Kubisz P, et al. *Hematológia a transfuziológia*. Bratislava, Praha, Grada 2006:159–216.
- Horowitz N, Brenner B. *Thrombophilia and cancer. Pathophysiol Haemost Thromb*. 2008;36(3–4):131–6. doi: 10.1159/000175151.
- Battistelli S, Stefanoni M, Genovese A, Vittoria A, Cappelli R, Roviello F. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A in patients with gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2006;12(26):4179–4180.
- Curigliano G, et al. Factor v leiden mutation in patients with breast cancer with a central venous catheter: risk of deep vein thrombosis. *Support Cancer Ther*. 2006;3(2):98–102. doi: 10.3816/SCT.2006.n.005.
- Pabinger I, et al. Factor V Leiden Mutation Increases the Risk of Venous Thromboembolism in Cancer Patients – Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *ASH* 2012.
- Somayehsadat G, et al. Risk of prostate cancer and thrombosis-related factor polymorphisms. *Biochemical reports*. 2014;2:53–56.
- Ismail Savafli, et al. The Frequency of Factor V Leiden Mutation in Patients with Lung Cancer. *Turkish Respiratory Journal*. 2003;4(3):113–115.
- Eleftherios Vairaktaris, et al., Are Factor V and Prothrombin Mutations Associated with Increased Risk of Oral Cancer? Anticancer research. 2005;25:2561–2566.
- den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Hyperhomocysteine-

mia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med*. 1996;334:759–762.

- Svensson PJ, Dahlback B. Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*. 1994;330:517–522.
- Dahlback B. Inherited thrombophilia: Resistance to activated protein C as a pathogenic factor of venous thromboembolism. *Blood*. 1995;85:607–614.
- Haim N, Lanir N, Hoffman R, Haim A, Tsalik M, Brenner B. Acquired activated protein C resistance is common in cancer patients and is associated with venous thromboembolism. *Am J Med*. 2001;110:91–96.
- Paspatis GA, Sfyridaki A, Papanikolaou N, Triantafyllou K, Livadiotaki A, Kapsoritakis A, Lydataki N. Resistance to activated protein C, factor V Leiden and the prothrombin G20210A variant in patients with colorectal cancer. *Pathophysiol Haemost thromb*. 2002;32:2–7.
- Pihusch R, Danzl G, Scholz M, Harich D, Pihusch M, Lohse P, Hiller E. Impact of thrombophilic gene mutations on thrombosis risk in patients with gastrointestinal carcinoma. *Cancer*. 2002;94:3120–3126.
- Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S, Guillin MC, Casadevall N, Briere J, Erlinger S, Valla DC: Factor V Leiden related Budd-Chiari syndrome. *Gut*. 2001;8:264–268.
- Janssen HL, Meinardi JR, Vleggaar FP, van Uum SH, Haagsma EB, van Der Meer FJ, van Hattum J, Chamuleau RA, Adang RP, Vandenbroucke JP, van Hoek B, Rosendaal FR. Factor V Leiden mutation, prothrombin gene mutation, and deficiencies in coagulation inhibitors associated with Budd-Chiari syndrome and portal vein thrombosis: Results of a case-control study. *Blood*. 2000;96:2364–2368.
- Mahmoud AE, Elias E, Beauchamp N, Wilde JT. Prevalence of the factor V Leiden mutation in hepatic and portal vein thrombosis. *Gut*. 1997;40:798–800.
- Fisher NC, Wilde JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S, and antithrombin in portal vein thrombosis: a secondary phenomenon? *Gut*. 2000;46:534–539.
- Egesel T, Buyukaskik Y, Dundar SV, Gurgey A, Kirazli S, Bayraktar Y. The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol*. 2000;30:66–71.
- Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, Marmo R, Ames PR, Balzano A. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31:345–348.
- Chamouard P, Pencreach E, Maloisel F, Grunebaum L, Ardizzone JF, Meyer A, Gaub MP, Goetz J, Baumann R, Uring-Lambert B, Levy S, Dufour P, Hauptmann G, Oudet P. Frequent factor II G20210A mutation in idiopathic portal vein thrombosis. *Gastroenterology*. 1999;116:144–148.
- Romero Gomez M, Suarez Garcia E, Lopez Lacomba D, Marchante I, Grande L, Castro Fernandez M. Antiphospholipid antibodies are related to portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterology*. 2000;31:237–240.
- Cillo U, Vitale A, Bassanello M, Boccagni P, Brolese A, Zanusi G, Burra P, Fagioli S, Farinati F, Rugge M, D'Amico DF. Liver transplantation for the treatment of moderately or well-differentiated hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2004; 239: 150–159.
- Samonakis DN, Koutroubakis IE, Sfiridaki A, et al. *Dig Dis Sci*. 2004;49:854.
- Gondolesi GE, Roayaie S, Muñoz L, Kim-Schluger L, Schiano T, Fishbein TM, Emre S, Miller CM, Schwartz ME. Adult living donor liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma: extending UNOS priority criteria. *Ann Surg*. 2004;239:142–149.
- Shimada M, Takenaka K, Gion T, Fujiwara Y, Kajiyama K, Maeda T, Shirabe K, Nishizaki T, Yanaga K, Sugimachi K. Prognosis of recurrent hepatocellular carcinoma: a 10-year surgical experience in Japan. *Gastroenterology*. 1996;111:720–726.
- Shi J, Lai EC, Li N, Guo WX, Xue J, Lau WY, Wu MC, Cheng SQ. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2073–2080.

28. Pinter M, Hucke F, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, Stauber R, Grünberger B, Müller C, Kölblinger C, Peck-Radosavljevic M, Sieghart W. Advanced-stage hepatocellular carcinoma: transarterial chemoembolization versus sorafenib. *Radiology*. 2012;263:590–599.
29. Chung GE, Lee JH, Kim HY, Hwang SY, Kim JS, Chung JW, Yoon JH, Lee HS, Kim YJ. Transarterial chemoembolization can be safely performed in patients with hepatocellular carcinoma invading the main portal vein and may improve the overall survival. *Radiology*. 2011;258:627–634.
30. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer*. 1997;79:2087–2094.
31. Luo J, Guo RP, Lai EC, Zhang YJ, Lau WY, Chen MS, Shi M. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: a prospective comparative study. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:413–420.
32. Niu ZJ, Ma YL, Kang P, Ou SQ, Meng ZB, Li ZK, Qi F, Zhao C. Transarterial chemoembolization compared with conservative treatment for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: using a new classification. *Med Oncol*. 2012;29:2992–2997.
33. Kim KM, Kim JH, Park IS, Ko GY, Yoon HK, Sung KB, Lim YS, Lee HC, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Reappraisal of repeated transarterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein invasion. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:806–814.
34. Dai QS, Gu HL, Ye S, Zhang YJ, Lin XJ, Lau WY, Peng ZW, Chen MS. Transarterial chemoembolization vs. Conservative treatment for unresectable infiltrating hepatocellular carcinoma: A retrospective comparative study. *Mol Clin Oncol*. 2014;2:1047–1054.
35. Leng JJ, Xu YZ, Dong JH. Efficacy of transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis: a meta-analysis. *ANZ J Surg*. 2014; Epub ahead of print.
36. Xue TC, Xie XY, Zhang L, Yin X, Zhang BH, Ren ZG. Transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol*. 2013;13:60.

MUDr. Matej Hrnčár

Onkologická klinika SZU
Fakultná nemocnica s poliklinikou F. D. Roosevelta
Nám. L. Svobodu 1, 974 01 Banská Bystrica
mahncar@gmail.com
