

CANCERUL HEPATIC PRIMITIV (HEPATOCARCINOMUL)

EPIDEMIOLOGIE

Hepatocarcinomul (HCC) este un cancer relativ răspândit în lume, situându-se pe locul 5 ca incidență, cu 500.000 până la 1.000.000 de cazuri noi/an (1).

HCC reprezintă mai mult de 5% din toate cancerurile la nivel mondial (2). Incidența diferă după zonele geografice, fiind de 1-10 cazuri/100.000 locuitori/an în țările occidentale, de 10-20 cazuri/100.000 locuitori/an în Extremul Orient și de 20-80 cazuri/100.000 locuitori/an în Africa subsahariană (1).

Ultimele decenii au arătat o creștere a incidenței HCC în țările dezvoltate, în legătură cu creșterea frecvenței infecției cu virusul hepatitei C.

ETIOLOGIA HCC

Principali factori de risc pentru HCC (3-6) sunt:

Sexul. HCC este mai frecvent la sexul masculin cu o distribuție B/F care variază de la 2/1 la 6/1 (7).

Vârsta de apariție a HCC este în medie de 60-65 de ani pentru bărbați și cu 5 ani mai puțin pentru femei. Variaza în funcție de momentul apariției infecției virale primare și cu concomitanța existenței altor factori de risc.

Consumul cronic de alcool (evaluat subiectiv prin anamneză > 80 g/zi, 10 ani) crește de 5 ori riscul de HCC. În 32-45 % din cazuri la marii băutori, alcoolul poate fi cauză unică pentru HCC, având ca stadiu intermediar ciroza alcoolică. Alcoolul este cofactor de risc pentru HCC în hepatitele cronice virale: în hepatita B alcoolul accelerează hepatocarcinogeneza, iar în hepatita C precipită apariția cirozei hepatice. (8,9).

Tutunul, prin potențialul carcinogenetic al diferitelor componente care se metabolizează în ficat determină o incidență de 3 ori mai mare pentru HCC la fumătorii cronici comparativ cu nefumătorii (10 - 12).

Canabisul (Marijuana, Cannabis sativa) este un factor independent de precipitare a fibrozei, cu precădere la pacienții infectați viral C (12).

Aflatoxinele alimentare au rol în carcinogeneza hepatică probabil prin acțiune mutagenă; această acțiune se amplifică la persoanele infectate cu virus B.

Antioxidanții din dietă (selenium, retinoizi) inhibă experimental cancerul hepatic (13).

Contraceptivele orale au și în prezent rol controversat. Sunt acceptate ca și cofactor, în special dacă coexistă cu factori de risc majori.

Obezitatea, DZ tip II și insulino-rezistența. 90% din persoanele obeze (IMC > 30 kg/m²) au variate forme de ficat gras, de la steatoza hepatică simplă, la steatohepatită și ciroză hepatică. Evolutiv, HCC în aceste situații reprezintă stadiul terminal al steatohepatitei non alcoolice non-virale, la rândul său consecința obezității. Steatohepatita este prezentă în 90% din cazurile de obezitate și poate asocia și alte caracteristici ale sindromului X metabolic: DZ tip II, dislipidemie, HTA. Insulino-rezistența este

elementul fiziopatologic de bază al încărcării grase a ficatului (14). Pe acest fond apariția fibrozei severe are 3 factori predictivi independenți: obezitatea, prezența DZ și vârsta înaintată. HCC care apare pe fond de ciroză criptogenetică are incidență crescută a sindromului X metabolic comparativ cu HCC dezvoltat la pacienții cu ciroză hepatică de altă etiologie.

Alcoolul, tutunul și obezitatea sunt factori de risc independenți pentru HCC dar care acționează sinergic în hepatocarcinogenază (15).

Infecția virală B. Virusul B nu are efect direct oncogen sau citopatic în hepatocitul infectat. Apariția HCC la pacienții cu hepatită virală B este un proces multistadial și multifactorial. Riscul apariției HCC crește cu durata bolii și cu severitatea afectării hepatice, fiind dependent de statusul viral. Factorii legați de statusul viral cu rol în carcinogenază sunt: statusul HBe, nivelul viremiei, genotipul HBV, mutațiile care apar în timpul infecției cronice. Ag HBe este factor predictiv pentru HCC independent de nivelul transaminazelor sau de prezența cirozei hepatice. Riscul de HCC este de 6 ori mai mare în cazul HBe pozitiv, comparativ cu HBe negativ (16). Nivelul viremiei > 10 000 copii/ml (valoare de referință 300 copii/ml) crește semnificativ riscul de HCC, fiind factor de risc independent în apariția acestuia. Rolul genotipului HBV în apariția HCC este controversat. Genotipul C, comparativ cu B, este mai agresiv, în special în cazurile cu Ag HBe pozitiv (16-18).

Infecția virală C. Virusul C este factor dominant în HCC atât în țările vestice cât și în cele estice. Consumul concomitent de alcool, coinfectia cu alte virusuri etc contribuie la heterogenitatea acestei afecțiuni. Spre deosebire de infecția virală B, valoarea viremiei și genotipul virusului C nu reprezintă factori de risc independenți pentru HCC (19, 20).

Ciroza hepatică. Prevalența cirozei hepatice, indiferent de etiologia acesteia, variază între 80%-90% la pacienții cu HCC. Atât în infecția cronică cu virus B și C, cât și la consumatorii cronici de alcool, prezența cirozei hepatice crește riscul de HCC (21).

Factorii de risc pentru HCC asociați cirozei hepatice cu virus B sunt: vârsta peste 55 de ani, sexul masculin, severitatea afectării hepatice, viremia peste 10 000 copii/ml, Ag HBe pozitiv, genotipul C, asocierea altor carcinogeni (alcool, tutun)(22). Factorii de risc asociați carcinogenezei în ciroza hepatică cu virus C sunt: vârsta peste 55 ani, sexul masculin, asocierea porfiriei cutanea tarda, încărcarea cu fier, diabetul zaharat, steatoza hepatică, alcoolul, coinfecțiile virale.

HCC reprezintă o complicație frecventă a hemocromatozei ereditare (risc de 200 de ori mai mare comparativ cu populația generală)(23). Boala Wilson, deficitul de alfa 1 antitripsină, ciroza biliară primitivă, hepatita autoimună se complică rar cu HCC, în special atunci când sunt asociați și alți factori de risc (coinfecții virale)(24 - 26).

Recomandări (nivel B) :

Următoarele categorii de pacienți cu risc pentru HCC trebuie să fie supravegheați:

- bărbați peste 65 ani , consumatori de alcool , tutun , canabis;
- pacienți obezi , cu diabet zaharat tip II și insulinorezistență;
- infecții virale B , C ;
- ciroză hepatică indiferent de etiologie.

SCREENINGUL PENTRU HCC LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ

Metode de screening

Scopul final al metodelor de screening este scăderea mortalității, știut fiind faptul că descoperirea unui HCC simptomatic are supraviețuirea la 5 ani între 0-10 % în timp ce HCC mici pot fi vindcate cu o frecvență apreciabilă (6).

Se recomandă supravegherea următoarelor categorii de pacienți pentru descoperirea în timp util a unui HCC (grad de evidență B) (3-6):

- ciroză hepatică virală B și C;
- hepatită cronică C și B (la cei din urmă riscul de HCC depinde de severitatea fibrozei, inflamației și de nivelul ADN-ului viral);
- ciroză hepatică alcoolică;
- hemocromatoză genetică ;
- ciroză biliară primitivă.

Sintetic se poate considera că toți pacienții cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie, trebuie supravegheați pentru eventuala punere în evidență a unui HCC (27).

Principalele proprietăți ale testelor de screening sunt sensibilitatea și sensibilitatea crescute. În afara acestor două caracteristici obligatorii testele de screening trebuie să fie relativ simple, repetabile și nu foarte costisitoare.

Nivele de evidență

Nivel A - recomandări bazate pe metaanalize sau trialuri randomizate controlate;

Nivel B - recomandări bazate pe trialuri controlate sau alte studii cvasi-experimentale;

Nivel C - recomandări bazate pe studii descriptive, comparative, corelaționale, caz-control;

Nivel D - recomandări bazate pe rapoarte, opinii, experiența clinică a experților.

Testele de screening sunt :

Alfa fetoproteina (AFP)(valori normale : 10-20 ng /ml) are o sensibilitate sub 60-70% (5,6, 22). Valori > 400 ng / ml (mai recent peste 200 ng / ml)(6) sunt considerate patognomonice pentru HCC la pacienții cu risc. Cu toate acestea 2/3 din HCC cu dimensiuni sub 4 cm pot avea valori pentru AFP sub 200 și aproximativ 20 % din HCC nu produc AFP chiar dacă au dimensiuni mari (28).

Ultrasonografia efectuată de un examinator cu experiență și cu un echipament echografic performant pune în evidență cu ușurință leziuni mari. Ultrasonografia poate decela leziuni între 3 -5 cm într-un procent de 85-95 %. În mod obișnuit pe un ficat cirotic, neomogen, un nodul cu dimensiuni în jur de 1 cm (hipo, hiper, izoechogen sau cu echogenitate mixtă) este evidențiat greu. Odată evidențiat, va fi urmărit și va beneficia de explorări complementare. Metoda are o sensibilitate de 60-80 % în detectarea leziunilor mici (între 1-2 cm) (4, 29).

Combinarea dozării AFP cu examinarea ultrasonografică ar trebui să îmbunătățească frecvența descoperirii unui HCC (4). Ghidul AASLD 2005 consideră

combinarea acestor două metode fără un suport solid întrucât, cu toate că frecvența detecției HCC crește, cresc și costurile și rezultatele fals pozitive (6).

În concluzie examinarea ultrasonografică performantă este suficientă ca test screening la pacienții cirofici (grad de evidență B). Ghidul american recomandă dozarea AFP ca test screening dacă ecografia nu este de bună calitate sau nu este accesibilă (grad de evidență B)(6).

Intervalul ideal între examinările ecografice nu este cunoscut în prezent. Intervalul de 6 luni (timpul de dublare a dimensiunilor tumorii) pare să fie optim, realist și ușor de realizat (grad de evidență B)(6). Cu toate acestea supraviețuirea nu este influențată dacă examinarea se efectuează la 3 , 6 sau 12 luni (3,6). De menționat că acest interval nu trebuie redus la pacienții cu risc crescut (grad de evidență C) (6).

Computer tomografia efectuată ca test de screening la 6 – 12 luni crește extrem de mult costurile screeningului, iradiază pacientul (3,6) și are o sensibilitate care variază între 44 – 86 % (30).

Rezonanța magnetică are aceleași dezavantaje ca și examinarea CT iar sensibilitatea metodei variază între 33-77 % (31).

RECOMANDĂRI:

- **examinarea ecografică este recomandată ca test screening în HCC (nivel B);**
- **AFP este recomandată numai dacă ultrasonografia nu poate fi folosită (nivel B);**
- **metoda combinată (AFP plus examinarea ultrasonografică), CT, RMN nu îmbunătățesc supraviețuirea, cresc costurile și nu sunt recomandate ca test screening (nivel C);**
- **intervalul optim, dar nu ideal, de repetare a ultrasonografiei este de 6 luni (nivel C).**

DIAGNOSTICUL DE HCC

Diagnosticul HCC se face în două situații particulare :

1. Pacient cunoscut cirotic care la un test screening descoperă ecografic un nodul . În cele mai multe cazuri nodulul este un HCC dar diagnosticul diferențial cu nodulul de regenerare trebuie cuantificat.

2. Pacient fără antecedente hepatice cunoscute căruia, la un examen imagistic (ecografie, CT , RMN), i se pune în evidență un nodul hepatic.

Dacă există suspiciune imagistică de HCC se încearcă (clinic, biologic, endoscopic, imagistic) punerea în evidență a unei ciroze hepatice, context în care posibilitatea ca acest nodul să fie HCC crește.

Diagnosticul de HCC se face prin metode imagistice, combinate sau nu cu dozarea AFP, și prin examen histopatologic; ierarhizarea metodelor de examinare invazive sau neinvazive este dată în primul rând de mărimea formațiunii tumorale.

Consensurile existente (3-6) propun următoarea modalitate de examinare.

Metode invazive

- leziuni nodulare < 2 cm: examen histopatologic și / sau citologie prin biopsie echo sau CT ghidată, indiferent dacă nodulul este sau nu vascularizat.

Metode neinvazive

- leziuni nodulare > 2 cm pe ficat cirotic - două modalități :

A. criterii imagistice : două tehnici imagistice coincidente (echografie, CT sau RMN cu contrast , arteriografie), care să demonstreze arterialitatea leziunii cu „wash out” în timp portal la un cirotic cu nodul hepatic > 2 cm;

B. criterii combinate : folosesc o tehnică imagistică care să demonstreze hipervascularizația arterială a formațiunii nodulare + AFP > 400 ng / ml . RMN –ul are performanțe superioare CT –ului în depistarea și caracterizarea nodulilor hepatici , fiind folosit în cazul în care examinarea CT- ului nu reușește să aducă suficiente elemente diagnostice (5).

Stadializarea unui HCC, care pare a fi tratabil, se face cu ajutorul unui CT spiral performant, în secțiuni subțiri, folosind obligator substanțe de contrast (care permit depistarea eventualelor metastaze intrahepatice). RMN-ul dinamic poate înlocui CT-ul spiral, metoda aleasă depinzând de posibilitățile și experiența locală (3).

Unele forme de HCC (forme difuze, infiltrante - ce reprezintă până la 10-15 % din tumorile hepatice primitive maligne) sunt dificil de diagnosticat în absența leziunilor focale vizibile imagistic. Pot apare imagistic cu aspect intens heterogen +/- tromboză portală segmentară sau globală, împreună cu valori mari (diagnostice) ale AFP.

În suspiciunea de HCC biopsia din nodul se va face doar atunci când criteriile clasice (imagistice +/- AFP) nu au pus diagnosticul (32,33). Biopsia echoghidată (sau CT ghidată) se va face cu ac fin (fine needle biopsy = FNA : ace cu diametrul exterior sub 1 mm) sau va fi de tip “ core biopsy “(ace având diametrul peste 1 mm). Biopsia unei leziuni suspecte pentru HCC se evită dacă leziunea pare a fi operabilă (grad de recomandare B), din cauza riscului de diseminare (“ seeding “), care apare în 1-3 % din cazuri(4).

Consensul AASLD 2005 a adus unele modificari față de consensul EASL 2000, cu privire la diagnosticul HCC. Valoarea diagnostică a AFP a scăzut la 200 ng / ml; această valoare împreună cu decoperirea unei mase imagistice arterializate, este sugestivă pentru diagnostic. Un al doilea element de noutate îl reprezintă aspectul imagistic de hipervascularizație arterială împreună cu “ wash out - ul “ în faza precoce sau tardivă venoasă, care permite ca diagnosticul să se pună doar printr-o singură metodă imagistică (CT sau RMN dinamic) și nu obligator prin două tehnici radiologice (consensul EASL). Se consideră că examinarea imagistică trebuie făcută cu aparatură performantă de către radiologi dedicați evaluării hepatice (6).

Studii de echografie cu contrast (contrast enhance ultrasonography =CEUS , folosind Sonovue) hepatic din ultimii ani, prin rezultatele obținute, au indicat că și această tehnică poate fi folosită ca mijloc neinvaziv de diagnostic al HCC(6).

RECOMANDĂRI.Consensul AASLD precizează :

- **nodulii sub 1 cm găsiți pe ficat cirotic vor fi supravegheați echografic la 3 – 6 luni, iar dacă aceștia nu își sporesc dimensiunile timp de doi ani , ulterior se monitorizează la fel ca și celelalte cazuri de ciroză;**

- nodulii între 1-2 cm se vor evalua prin două tehnici imagistice dinamice (CT, CEUS, RMN), iar dacă au un aspect vascular tipic (hipervascularizație arterială cu “wash out” în faza portală), vor fi tratați ca HCC. Dacă cele două tehnici nu vor da rezultate concordante, biopsia ghidată a nodulului va fi indicată;
- pentru nodulii peste 2 cm (pe ficat cirotic) este nevoie de o investigație imagistică dinamică. Dacă apare un “pattern” vascular tipic (arterializarea tumorii și “wash out” venos tipic) se consideră nodulul HCC și se tratează (grad de evidență B).

Ideal este stabilirea extensiei tumorale în vederea deciziei terapeutice corecte. Pentru stadiile avansate de HCC, în care terapia agresivă nu își are rostul, se consideră suficientă evaluarea echografică. În cazul în care se propune o tehnică de tratament invazivă (chiar chirurgie sau transplant) evaluarea va folosi tehnici performante care completează examenul clinic, dozarea AFP și examinarea echografică (3,5). CT toraco-abdominală (sau RMN plus CT toracic) cu injecție de substanță de contrast stabilește: morfologia tumorală (leziune, număr, mărime); vascularizația portală și hepatică; interesarea altor organe sau a ganglionilor limfatici. CT cerebrală și scintigrafia osoasă se vor efectua dacă există semne clinice relevante în acest sens. Dacă se intervine chirurgical se indică consultul interclinic cu anestezistul (funcția respiratorie, gazometrie, EKG, echocardiografie).

STADIALIZAREA HEPATOCARCINOAMELOR

În mod clasic, HCC se poate clasifica prin **sistemul TNM** (clasificarea TNM nu este recomandată în HCC întrucât suferă modificări periodice, se bazează pe alterări morfologice și nu cuantifică adecvat prognosticul) sau prin **clasificarea Okuda** (cuantifică dimensiunile imagistice ale tumorii, funcția hepatică – ascita, albuminemia și supraviețuirea fără tratament).

Stadializarea Okuda :

- mărimea tumorii > 50 % din ficat
- ascita (decelată clinic)
- albumina serică < 3 mg / dl.

Criteria	Stadii	Supraviețuirea fără tratament
1. mărimea tumorii > 50 % din ficat	I . nici unul din criteriile de mai sus nu este prezent	8,3 ani
2. ascita (decelată clinic)	II unul sau două criterii prezente	2 ani
3. albumina serică < 3 mg / dl;	III. trei criterii prezente.	0.7 ani

Stadializarea italiană CLIP (Cancer of the liver Italian Program) (2004) (34) cuantifică clasa Child, morfologia tumorii, AFP și tromboza portală.

Variabile		SCOR
Clasa CHILD	A	0
	B	1
	C	2
Morfologie tumorală	Un singur nodul și extensie ≤ 50 %	0
	Mai multi noduli și extensie ≤ 50 %	1
	Difuz sau extensie > 50 %	2
Alfa fetoproteina	< 400	0
	> 400	1
Tromboza portală	NU	0
	DA	1

Scor total (0-6)

Clasificarea BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) propune un algoritm de tratament în funcție de dimensiunile tumorii, unicitatea sau multiplicitatea ei, invazia vasculară, rezerva funcțională hepatică (clasa Child) și de prezența sau nu a semnelor de hipertensiune portală . Avantajul major al stadializării BCLC admis azi este cuantificarea, odată cu stadializarea, a posibilității de tratament și a speranței de viață(6). Stadializarea BCLC este singura care în momentul actual îndeplinește aceste cerințe multiple. Va fi prezentată după opțiunile de tratament.

TRATAMENTUL HEPATOCARCINOAMELOR

I) Tratamentul curativ al HCC cuprinde următoarele categorii de tratament: rezecția chirurgicală, transplantul hepatic și terapiile percutane. Aceste tehnici curative se adresează nodulilor tumorali cu dimensiuni sub 5 cm sau până la 3 noduli sub 3 cm (criteriile Milano sau criteriile Mazzaferro) (35).

a) Rezecția chirurgicală a tumorii hepatice primitive, care apare cel mai frecvent pe fond de ciroză hepatică (sau fibroză hepatică avansată) în peste 90% din cazuri, se poate realiza la pacienți cu clasa Child-Pugh A (5-6 puncte) sau clasa Child-Pugh B joasă (7 puncte), cu o bilirubină totală sub 2 mg% și fără semne majore de hipertensiune portală. Rezecția chirurgicală a HCC are rezultate relativ bune la pacienții cu funcție hepatică păstrată (5-7 puncte în clasificarea Child-Pugh), supraviețuirea la 5 ani fiind de aproximativ 50%. Supraviețuirea poate crește la 70%, la cei cu valori normale ale bilirubinei și fără varice esofagiene (3).

Nu se consideră necesară o terapie adjuvantă pre sau postoperatorie (grad de evidență II) (6).

Principala problemă a rezecției hepatice o reprezintă recurența locală, care poate depăși 50% la 3 ani și 70% la 5 ani (3, 6, 36,37).

b) Transplantul hepatic are avantajul că rezolvă și problema bolii de bază (ciroza hepatică) odată cu îndepărtarea tumorii hepatice. Din această cauză, în ultimii ani am asistat la o creștere progresivă a numărului de transplante hepatice pe plan mondial, la pacienții cu ciroză hepatică complicată cu HCC, mai ales la cei în stadii funcționale avansate (ciroză decompensată), dar care îndeplinesc criteriile Mazzaferro (grad de evidență II). Rezultatele transplantului hepatic în ciroze complicate cu HCC sunt asemănătoare cu cele ale transplantului hepatic la pacienții fără HCC, supraviețuirea la 5 ani putând ajunge la 70% (3).

Timpul de așteptare pe lista pentru transplant (mai ales dacă este mai mare de 6 luni), poate reprezenta o problemă legată de progresia bolii, dar folosirea unor tehnici percutane de tratament (sau eventual a chemoembolizării) a fost propusă în așteptarea transplantului (6).

c) Tratamentul percutan al HCC se adresează tumorilor hepatice primitive care nu pot fi selectate pentru rezecție chirurgicală sau pentru transplant hepatic (care sunt primele două opțiuni terapeutice).

Tehnicile percutane propuse și dovedite utile la ora actuală în terapia HCC (6) sunt *alcoolizarea percutană ecoghidată* (percutaneous ethanol injection therapy=PEIT) și respectiv *ablația prin radiofrecvență* (radiofrequency ablation=RFA)(grad de evidență II).

Alcoolizarea percutană ecoghidată a HCC este o tehnică ce se efectuează de aproximativ 20 de ani, adresându-se tumorilor hepatice primitive neoperabile cu dimensiuni sub 3 cm. Sub ghidaj ecografic, se introduce în nodulul tumoral o cantitate de 5-20 ml alcool absolut/ședință, numărul de sedințe (2-6), depinzând de dimensiunile tumorale. Tehnica este ieftină, cu complicații extrem de rare (“seeding-ul” tumoral producându-se în aproximativ 3% din cazuri) (4) și ușor de efectuat. Numărul de cazuri tratate în lume până la ora actuală prin această tehnică este impresionant de mare.

Necroza tumorală completă se produce după alcoolizarea percutană în 90-100% din cazuri în tumori sub 2 cm, în aprox. 70% din tumorile de 2-3 cm, dar doar în aprox. 50% din cazuri în tumorile între 3 și 5 cm (6). Supraviețuirea la 5 ani după terapia prin PEIT este de aproximativ 50% la pacienții cu ciroză clasa Child-Pugh A, fiind asemănătoare cu supraviețuirea după rezecție chirurgicală.

Ablația prin radiofrecvență (RFA) utilizează energia termică pentru a produce necroza tumorală. Acul de ablație se introduce în tumoră ecoghidat (mai rar prin ghidare CT, atunci când nodulul hepatic nu poate fi detectat prin ultrasonografie), iar energia termică se eliberează pentru câteva minute (sesiuni de 5 minute), cu re poziționarea ecoghidată a acului. Tehnica necesită o aparatură relativ scumpă, este grevată de complicații în 1-14% din cazuri (depinzând și de experiența echipei de terapie) și în general este dureroasă, necesitând a fi efectuată sub sedo-analgezie. Existența unui nodul hepatic de tratat subcapsular, în domul hepatic, în apropierea colecistului, a hilului hepatic sau a colonului, face mult mai dificilă terapia prin această tehnică, din cauza riscurilor crescute de complicații.

Atât pentru PEIT cât și pentru RFA, evaluarea rezultatelor terapeutice se face cu CT spiral cu contrast, efectuat la 1 lună post terapie și care trebuie să demonstreze absența completă a captării de contrast de către tumoră, ca rezultat al necrozei tumorale complete. Dacă acest obiectiv nu este îndeplinit, atunci terapia va continua până la devascularizarea completă a nodulului. Realizarea terapiei percutane sub ecoghidare

folosind substanțe de contrast ecografice (CEUS) poate fi de utilitate, permițând evaluarea în timp real al dispariției vascularizației tumorale sau continuarea terapiei până la atingerea acestui obiectiv.

Rezultatele radioablației în HCC sunt încurajatoare (38), descriindu-se supraviețuiri la 3 și respectiv 5 ani, ale pacienților cu clasa Child-Pugh A, de aproximativ 90% și respectiv 70%. Studii controlate randomizate au arătat o rată de recurențe locale mai redusă decât pentru PEIT (6). În tumori hepatice primitive peste 3 cm rata de necroză tumorală completă a fost relativ redusă (aproximativ 50%) (4), ceea ce face discutabilă această terapie în tumori mai mari de 3 cm.

Rezultatele comparative ale terapiei percutane, alcoolizare față de ablație prin radiofrecvență sunt în majoritate în favoarea ablației, prin numărul mai redus de sedințe de terapie (1,2 ședințe față de 4,8 ședințe pentru PEIT) (39), prin reducerea riscului de recurențe locale și prin creșterea supraviețuirii (38, 40-42).

Alte tehnici percutane, cum ar fi injectarea intratumorală de acid acetic (PAAI), ablația laser sau ablația prin microunde, trebuie să mai facă dovada eficienței pentru a putea fi propuse ca terapie a HCC, iar studii prospective randomizate sunt necesare pentru aceasta.

Recomandările ghidului AASLD (6), sugerează că pentru tumori hepatice primitive neoperabile sub 2 cm, atât alcoolizarea percutană cât și RFA au efect asemănător, dar pentru tumori mai mari de 2 cm, ablația prin radiofrecvență este clar superioară (grad de evidență A).

II) Tratamentul paleativ al HCC este reprezentat de *chemoembolizarea transarterială* (transarterial chemoembolization=TACE) sau *embolizarea transarterială* (transarterial embolization=TAE) și se adresează pacienților cirofici cu rezervă funcțională hepatică încă păstrată. Chemoembolizarea se realizează cu lipiodol și doxorubicină (4).

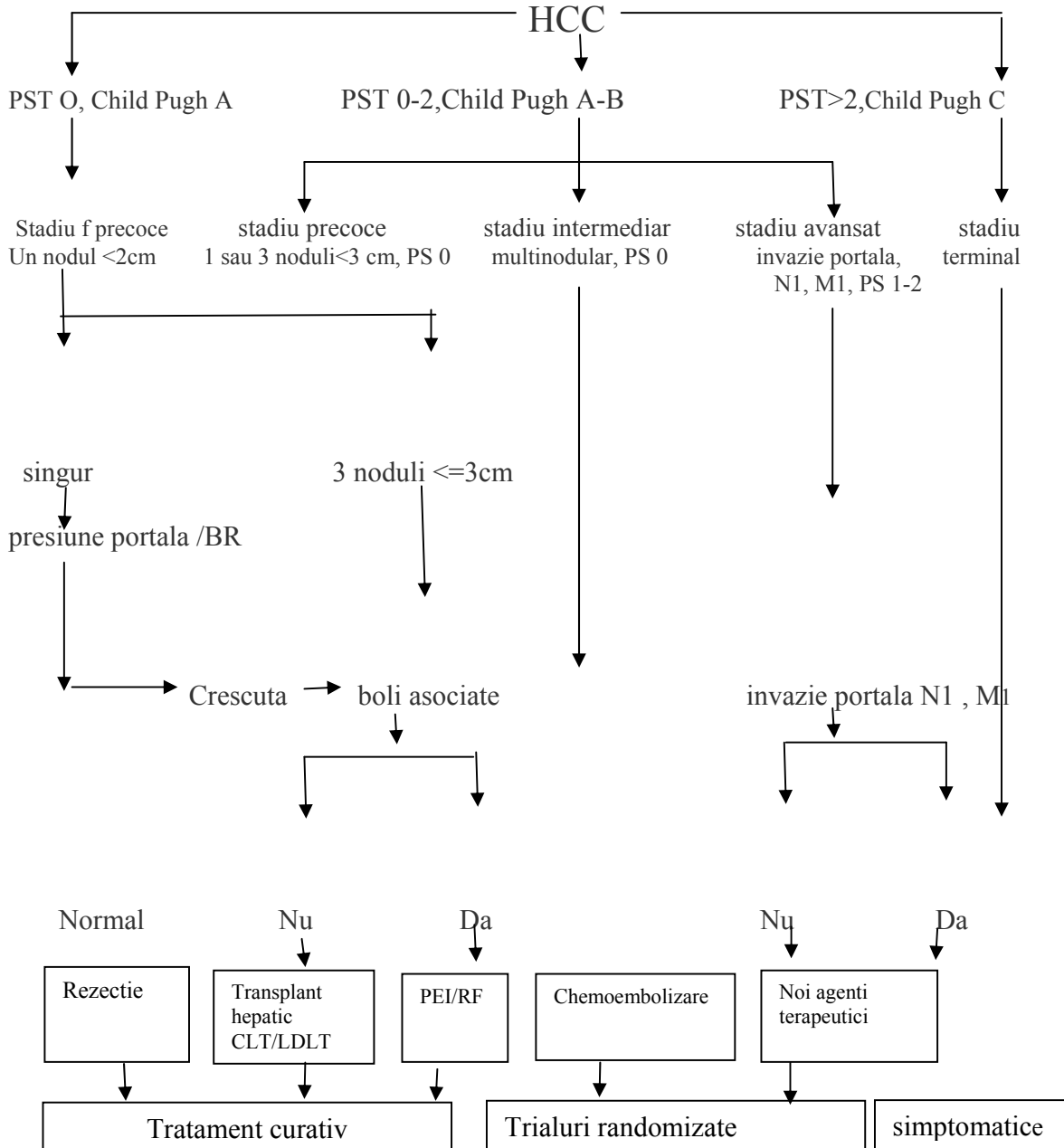
TACE și TAE se adresează pacienților cu HCC inoperabil și care nu beneficiază de terapii percutane. Ambele metode pot induce necroză tumorală întinsă la peste 50% din cazurile tratate (43). O metaanaliză a cazurilor tratate prin chemoembolizare, indică că această tehnică de terapie a crescut semnificativ supraviețuirea pacienților tratați (6), supraviețuirea la 2 ani a acestor pacienți cu HCC crescând de la 20% la 60% (față de lotul netratat), dar fiind legată de rezerva funcțională hepatică (44).

Ghidul AASLD recomandă chemoembolizarea transarterială (TACE) la pacienții neoperabili, cu tumori hepatice primitive mari sau multifocale, care însă nu au invazie vasculară sau metastazare la distanță (grad de evidență A).

Tamoxifenul (antiestrogenic), antiandrogenicii, octreotidul și interferonul nu au arătat beneficii pe supraviețuire (grad de evidență A), când sunt folosiți la pacienții cu HCC (recomandare grad B) și deci nu au indicație de a fi folosiți la acești bolnavi (4-6).

Pentru pacienții cu stadii avansate de hepatocarcinom, cu stare generală profund alterată, se va efectua doar un tratament simptomatic, pentru reducerea suferinței pacientului (6).

Cel mai acceptat algoritm de diagnostic și tratament al HCC în prezent este cel propus de Barcelona Clinic Liver Cancer (6).



PST = Performance Status grades

PROTOCOL PRACTIC DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT AL HEPATOCARCINOMULUI (HCC) ÎN ROMÂNIA

Hepatocarcinomul (HCC) reprezintă una din complicațiile frecvente (2-8%/anual) și redutabile, la pacienții cu ciroză hepatică. Apariția HCC pe fond de ciroză hepatică este descoperită în 90-95% din cazuri, cel mai frecvent fiind vorba de o ciroză virală B sau C, dar și în caz de ciroză alcoolică, hemocromatoză genetică sau ciroză biliară primitivă.

Rezultatele terapeutice în caz de HCC, depind de precocitatea diagnostică, de unde necesitatea unui screening la pacienții cu ciroză, pentru descoperirea tumorii la dimensiuni cât mai mici (preferabil sub 2 sau 3 cm).

Nivelele de competență pentru supravegherea pacientului cirotic (screening) vor fi următoarele:

1. **Medicul de familie** trebuie să cunoască riscul apariției HCC la pacienții cu ciroză hepatică și să îndrume pacientul spre un centru ambulator/spital, dispunând de ecograf performant, pentru evaluarea bi-anuală prin ecografie, pentru descoperirea unui eventuale tumori hepatice asimptomatice. Dacă nu există un ecograf(și ecografist) performant, se va asocia la supravegherea cirozelor hepatice ultrasonografia cu dozarea bi-anuală a alfa-fetoproteinei. Supravegherea imagistică a cirozei hepatice depășește nivelul de competență a medicului de familie și este de competența medicului specialist (necesitatea unei ecografii performante).
De asemenea, orice nodul hepatic descoperit ecografic de medicul de familie, trebuie referat spre evaluare medicului specialist, indiferent dacă pacientul este un cirotic cunoscut sau nu (5-10% din HCC-uri apar la pacienți fără ciroză).
2. **Medicul specialist gastroenterolog/hepatolog** din ambulator/spital, care descoperă ecografic un nodul hepatic la pacientul cirotic, va trimite pacientul spre o evaluare imagistică dinamică performantă (cu contrast): CT spiral cu contrast sau RMN cu contrast (eventual ultrasonografie cu contrast-CEUS). De subliniat caracterul performant al evaluării imagistice, atât la nivel de dotare tehnică cât și a expertizei personale. Dacă prin una din tehnicile dinamice, nodulul are un “pattern” vascular tipic (tumoră arterializată cu “wash-out” venos tipic), tumora se consideră HCC și se va trata. Același lucru este valabil și dacă valorile alfa-fetoproteinei sunt diagnostice , de peste 200ng/ml (400 ng/ml).
3. Cazurile care nu îndeplinesc criteriile diagnostice mai sus enunțate, vor fi referate pentru diagnostic **centrelor universitare (centrelor supraspecializate)**, unde există o expertiză în acest domeniu. Același lucru este valabil și dacă centrele de la punctual 2 nu dispun de CT sau RMN performant, care să permită evaluarea dinamică a tumorii. Tumorile care nu

prezintă un “pattern” vascular tipic pentru HCC, sau este vorba de noduli tumorali sub 2 cm, sau CT-ul și RMN-ul dinamic au rezultate discordante, vor fi biopsiate ecoghidat (eventual CT-ghidat). Se preferă biopsia cu fragment histologic, în dauna biopsiei citologice și este imperios necesar un anatomopatolog cu experiență în citirea acestor biopsii.

Tratamentul HCC se va efectua în centre supraspecializate, cu experiență în chirurgia hepatică (și/sau transplant hepatic) sau în tratamentul percutan ecoghidat al nodulilor tumorali (depinzând de operabilitatea sau nu a tumorii).

Ori de câte ori tumora este operabilă, prima opțiune terapeutică va fi cea chirurgicală. Pentru cazurile neoperabile, se va apela la terapia percutană ecoghidată (ablație prin radiofrecvență sau alcoolizare percutană în tumori sub 3 cm) sau chemoembolizare transarterială (TACE - în tumori hepatice mari sau multifocale, dar fără invazie vasculară sau metastazare la distanță).

BIBLIOGRAFIE

1. Acalovschi Monica, Sporea I: Cancerul hepatocelular. Gastroenterologie și Hepatologie. Actualități 2003, Ed. Medicală București 2003: 795-823
2. Grigorescu M: Tumorile hepatice maligne primitive. Tratat de Hepatologie. Sub redacția Grigorescu M, Ed. Medicală Națională București 2004: 778-812
3. Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al: Clinical management of hepatocellular carcinoma: conclusions of Barcelona-2000 EASL Conference. J Hepatol 2001; 35: 421-430
4. Ryder SD: Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults. Gut 2003; 52 (Suppl III): iii1-iii8
5. Barbare J-C, Boudjema K, Pelletier G et al: Carcinome hepatocellulaire (CHC). Recommandations de la Federation Francophone de Cancerologie Digestive (FFCD). Hepato-Gastro 2005; 5: 347-352
6. Bruix J, Sherman M: Management of Hepatocellular carcinoma. AASLD Practice Guideline. Hepatology 2005; 5: 1208-1236
7. Hashem B, El Serag. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. Digestive Disease Week, Sesion Handout Book, 2006: 302-303
8. Seitz et al. Alcohol and Cancer. Recent Developments in Alcoholism. The Consequences of Alcoholism. Galaterra ed, Plenum Press, New York, London 2004: 67-96
9. Poschl G et al. Alcohol and Cancer, Alcohol & Alcoholism 2004; 39 (3): 156-165
10. Stein CJ et al. Modifiable risk factors for cancer. Br J Cancer 2004; 90: 299-303
11. Tanaka K et al. Hepatitis B virus, cigarette smoking and alcohol consumption in the development of hepatocellular carcinoma: a case control study in Kukuoka, Japan. Int J Cancer 1992; 51: 509-514
12. Ariane Malcat et al, Tabac, cannabis et foie, Post 'U FMG-HGE 2007, pp 121-123.

- 13 . Yu MW et al, Vegetable consumption, serum retinol level and the risk of hepatocellular carcinoma. *Cancer Res.* 1995;55:1301-1305
14. Fassio E. et al, natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a longitudinal study of repeated liver biopsies. *Hepatology* 2004;40:820-826
15. Marrero JA et al. Alcohol, tabaco, and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2005; 42:218-224
16. Yang HI et al. Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. *N Engl Med* 2002; 347: 168-74
17. Chien J, Chen et al. Risk of Hepatocellular Carcinoma Across a Biological Gradient of Serum Hepatitis B Virus DNA level. *JAMA* 2006, vol 295 (1): 65-73.
18. Chan HL et al. Genotype C hepatitis B virus infection is associated with an increased risk of hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1494-8.
19. Kew M. Hepatitis C virus and hepatocellular carcinoma in developing and developed countries. *Viral Hepat Rev* 1998; 4: 259-269).
20. Amstrong GL et al. The past incidence of hepatitis C virus infection: implications for the future burden of chronic liver disease in the United States. *Hepatology* 2000; 31 (3): 777-782
21. Fattovich G et al. Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: Incidence and Risk Factors. *Gastroenterology* 2004; 127: S35-S50
22. EUROHEP, Fattovich G et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western Europe patients with cirrhosis type B. *Hepatology* 1995; 21: 77-82
23. Kowdley KV et al. Iron, hemochromatosis and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: S79-S86
24. Walshe JM et al. Abdominal maliquancis in patients with Wilson's disease. *Q J Med* 2003; 96: 637-662
25. Park S et al. Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1944-1948
26. Propst T et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in alpha 1 antitripsin deficiency. *J Hepatol* 1994; 21: 1006-1011.
27. J . B Wong – Hepatocellular Carcinome : Who to screen ?How to screen? How to treat ?- AGA postgraduate Course , pp 365- 366 , 2005
28. Alperete, Human alpha -1 fetoprotein . Okudak et al , *Hepatocellular Carcinoma* , New York : Willey , 1976 : 353 : 67
29. Okudak et al , Early recognition of Hepatocellular Carcinoma , *Hepatology* 1990 , 12 : 680-7
30. Baron RL et al Computed tomographic imaging of Hepatocellular Carcinome. *Gastroenterology* . 2004 ; 127(5 Supl 1) : s133-143
31. Taouli B et al , Magnetic resonance imaging of Hepatocellular Carcinome .*Gastroenterology* . 2004 ; 127 (5 Supl 1) : S 144-52
32. Caturelli E, Solmi L, Anti M et al: Ultrasound guided fine needle biopsy of early hepatocellular carcinoma complicating liver cirrhosis: a multicentre study. *Gut* 2004; 53: 1356-1362
33. Scholmerich J, Schacherer D: Diagnostic biopsy for hepatocellular carcinoma in cirrhosis: useful, necessary, dangerous or academic sport? *Gut* 2004; 53: 1224-1226

34. Diloun et al , Les clasification de prediction de survie du carcinome hepatocellulaire , Gastroenterol Clin Biol , 2004 , 28:359- 66
35. 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
36. Llovet JM, Bruix J, Gores GJ: Surgical resection versus transplantation for early hepatocellular carcinoma: clues for the best strategy. Hepatology 2000; 31: 1019-1021.
37. Arii S, Yamaoka F, Futagawa S et al: results of surgical and non surgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. Hepatology 2000; 32: 1224-1229
38. Leen E: Radiofrequency Ablation of liver tumors. European Gastroenterology Review 2005; 72-74 www.touchbriefings.com
39. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S et al: Small hepatocellular carcinoma : treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. Radiology 1999; 210: 655-661
40. Shiina S, Teratani T, Obi S: A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2005; 129: 122-130
41. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D et al: Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radiofrequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. Radiology 2003; 228: 235-240
42. Lin SM, Lin CJ, Lin CC et al: Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection therapy for hepatocellular carcinoma=4 cm. Gastroenterology 2004; 127: 1714-1723
43. Llovet JM, Bruix J: Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocarcinoma: chemoembolization improves survival. Hepatology 2003; 37: 429-442
44. Bruix J, Sala M, Llovet JM: Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004; 127(5 Suppl): S179-S188