

CZU: 616.36-006.04-089.843

**CARCINOMUL HEPATOCELULAR  
SUB ASPECTUL INCLUDERII RECIPIENTULUI  
ÎN LISTA DE AȘTEPTARE**

**Natalia TARAN<sup>1</sup>, Grigore IVANCOV<sup>2</sup>,  
Iulianna LUPAȘCO<sup>1</sup>, Adrian HOTINEANU<sup>2</sup>,**

<sup>1</sup>Laboratorul de gastroenterologie  
al USMF Nicolae Testemițanu,

<sup>2</sup>Catedra Chirurgie nr. 2 a USMF Nicolae Testemițanu

**Summary**

***Hepatocellular carcinoma in the aspect of inclusion  
of the recipient on the waiting list***

*The incidence of hepatocellular carcinoma (HCC) is over 600 000 new cases/year, growing steadily in both Europe and United States. HCC is situated on the sixth place places among the most common cancers localizations worldwide and is the third leading cause of cancer death. Chronic patients with hepatitis B virus (HBV) present a 100 times higher risk of developing HCC than non-infected people in the general population. Approximately 170 million people worldwide are infected with hepatitis C virus, of which 20-30% progress to cirrhosis and these patients present a risk of HCC of 3-5% per year. Liver transplantation in HCC patients is seen by the EASL Expert Committee through four concepts: 1) policy of prioritization and exclusion from the waiting list; 2) neoadjuvant therapy for patients awaiting transplantation; 3) extending the criteria and reducing the transplant stage; 4) liver transplantation from a living donor.*

**Keywords:** *hepatocellular carcinoma, liver transplant, MELD score, Milano criteria, San Francisco criteria*

**Резюме**

***Гепатоцеллюлярная карцинома в свете решений  
включения реципиента в список ожидания***

*Заболеваемость гепатоцеллюлярной карциномой составляет более 600 000 новых случаев/год и неуклонно растет как в Европе, так и в США. Гепатокарцинома занимает одно из первых мест среди наиболее распространенных локализаций рака на земном шаре и занимает третье место по причинам злокачественности. У пациентов с вирусным гепатитом В (HBV) риск развития гепатоцеллюлярной карциномы увеличивается в 100 раз по сравнению с неинфицированными людьми из общей популяции. Около 170 миллионов человек во всем мире инфицированы вирусом гепатита С, 20-30% из которых развивают цирроз печени, и риск развития гепатоцеллюлярной карциномы составляет 3-5% в год. Трансплантация печени у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, по мнению Комитета экспертов EASL, включает четыре концепции: 1) политика определения приоритетов и исключения*

*из списка ожидания; 2) неoadъювантная терапия для пациентов, ожидающих трансплантацию; 3) расширение критериев и сокращение стадии трансплантации; 4) трансплантация печени от живого донора.*

**Ключевые слова:** *гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, оценка MELD, критерии Милано, критерии Сан-Франциско*

Pentru majoritatea pacienților cu ciroză hepatică decompensată și insuficiență hepatică, selecția pentru transplantul hepatic (TH) depinde de riscul de deces (mortalitatea) prin progresarea bolii hepatice, raportat la riscul de deces (mortalitatea) prin TH și medicația aferentă. În practică, cuantificarea acestui risc este dificilă, fiind deseori influențată de interpretarea subiectivă a datelor. Deși numeroși pacienți acceptă un risc de deces de 50% asociat cu procedura de transplant în schimbul redobândirii unei calități mai bune a vieții, echipa de transplant examinează foarte atent indicația de transplant în cazul pacienților cu simptome severe/alterarea calității vieții și risc redus de deces în absența TH. Indicațiile de TH se bazează pe cunoașterea detaliată a istoriei naturale, prognosticului, posibilităților terapeutice și ratei specifice de supraviețuire post-transplant a afecțiunilor hepatice acute și cronice terminale.

Incidența carcinomului hepatocelular (CHC) este de peste 600.000 noi cazuri/annual, fiind în continuare creștere atât în Europa, cât și în SUA. CHC se situează printre primele șase locuri din cele mai frecvente localizări de cancer pe glob și deține locul trei în ceea ce privește cauzele de mortalitate prin boli maligne (Parkin, 2005). Pacienții infectați cronic cu virusul hepatic B (VHB) prezintă un risc de 100 ori mai mare de evoluție spre CHC, comparativ cu persoanele neinfectate din populația generală. CHC se consideră un predictor independent de dezvoltare a CHC în cazul prezenței AgHBe pozitiv cu încărcătură virală mare și a genotipului C. Aproximativ 170 de milioane de oameni sunt infectați în lume cu virusul hepatic C, dintre care 20-30% evoluează spre ciroză hepatică, iar în rândul acestora riscul de apariție a CHC este de 3-5% anual, ceea ce înseamnă că o treime dintre pacienții cirofici cu infecție VHC vor dezvolta la un moment dat carcinom hepatocelular.

Studiile recente au demonstrat un risc crescut de dezvoltare a CHC la pacienții cu infecție virală VHC cu genotipul 1b. Printre factorii de risc în apariția CHC la pacienții cu ciroză hepatică se consideră severitatea bolii hepatice

(trombocitopenia mai mică de  $100 \times 10^9$ , gradul de varice esofagiene) și sexul masculin. S-a demonstrat că riscul de dezvoltare a CHC este direct proporțional cu hipertensiunea portală și cu gradul de fibroză hepatică relatat de datele elastografiei hepatice.

Transplantul hepatic reprezintă o alternativă terapeutică în acest caz. CHC este cea mai răspândită tumoră din toate tumorile maligne primare cu localizare hepatică. TH este indicat în cazul CHC inoperabil timpuriu, îndeosebi în cazul unei afecțiuni hepatice cronice. Pacienții cu CHC care îndeplinesc „criteriile Milano” ating de obicei rate de supraviețuire la 1 și 5 ani de 80% și, respectiv, 70% după transplantul hepatic, totuși au fost demonstrate rate de supraviețuire post-transplant relativ crescute și pentru pacienții cu tumori mai extinse (Yao, 2001). Selecția în continuare a pacienților pe baza „criteriilor San Francisco” poate obține rate de supraviețuire la 5 ani de 70-80% după transplantul hepatic.

O problemă majoră în cazul transplantului este timpul până la obținerea unui organ compatibil, deoarece pacienții cu insuficiență hepatică fulminantă sau cu ciroză hepatică în stadiu terminal au o speranță de viață medie, măsurată în zile, săptămâni sau luni. CHC reprezintă aproximativ 5% din toate indicațiile de TH din lume.

Scorul MELD pentru pacienții cu CHC se include în scorul MELD-20 la pacienții cu CHC stadiul I și scorul MELD-24 la cei cu CHC stadiul II. Un nou sistem de alocare implementat de Centrul de Transplant de la Bologna (29) prioritizează pacienții cu CHC fără a defavoriza pacienții fără CHC. În acest caz se folosește scorul MELD ajustat, care include suma următoarelor variabile: a) scorul MELD; b) scorul datorat stadiului CHC (nodul unic < 3 cm – 5 puncte, nodul unic > 3 cm sau CHC multicentric în cadrul criteriilor Milano – 8 puncte; c) protocol de scădere a stadiului CHC *downstanding* – 12 puncte; d) scorul datorat timpului de așteptare (1 punct pentru fiecare lună)

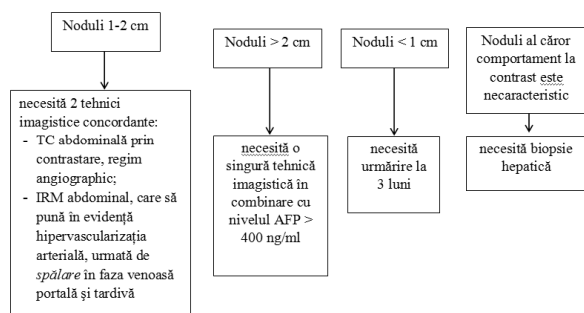
Clasificarea clinică din Barcelona a cancerului hepatic (BCLC) alocă cinci stadii de dezvoltare a CHC (0, A, B, C și D), conform factorilor de prognostic stabiliți anterior și propune strategia de tratament consecutivă. În cazul dat, prognosticul și evoluția CHC sunt determinate de: a) starea tumorii (dimensiunea, numărul de noduli tumorali, invazia vasculară, N1, M1); b) funcția hepatică (Child-Pugh) și c) starea de sănătate (după scorul ECOG). Tactica de tratament este evaluată în funcție de factorii ce determină evoluția tumorii

(nivelul bilirubinei, hipertensiunea portală, scorul ECOG). Cel mai timpuriu stadiu de CHC (0 după BCLC) se caracterizează printr-o singură tumoră cu un diametru mai mic de 2 cm, fără invazie vasculară și formațiuni tumorale satelite, la pacienții cu o stare bună de sănătate (ECOG-0) și funcție hepatică intactă (clasa A după Child-Pugh). Stadiul A (A după BCLC) corespunde unei singure formațiuni tumorale mai mari de 2 cm sau 3 noduli tumorali mai mici de 3 cm în diametru, ECOG 0 și clasa Child-Pugh (A sau B).

Screeningul CHC se aplică tuturor pacienților cu ciroză hepatică aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic, indiferent de etiologie, ecografia abdominală fiind repetată la fiecare șase luni. Cu toate acestea, specialiștii din Japonia recomandă o examinare mai frecventă, cu interval de 3 luni. La pacienții cu ciroză hepatică la care USG abdominală a depistat noduli mai mici de 1 cm în diametru, examinarea necesită o reevaluare la fiecare patru luni, iar în anii următori – la fiecare șase luni. Screeningul pentru CHC este obligatoriu pentru toți pacienții din lista de așteptare, în scopul identificării și monitorizării progresiei tumorale pentru selectarea priorităților corecte pentru transplant.

În cazul în care perioada de așteptare depășește șase luni, se recurge la terapia locoregională neadjuvantă, deoarece aceasta a demonstrat rezultate bune și eficacitate după rata răspunsului la tratament. *Ablația prin radiofrecvență* este recomandată în calitate de primă linie din mai multe considerente în cazul unei tumori mai mici de 5 cm, pe motivul obținerii unui rezultat mult mai bun. *Injecția cu etanol* este recomandată numai atunci când ablația prin radiofrecvență este imposibil de efectuat tehnic (aproximativ în 10–15% cazuri). În cazul unei tumori mai mici de 2 cm (BCLC 0), ambele metode sunt eficiente în 90% cazuri, cu rezultate bune la distanță. *Chemoembolizarea* este recomandată pacienților cu stadiul B după BCLC, cu multiple formațiuni de focar, fără invazie vasculară și răspândire extrahepatică. Chemoembolizarea nu se recomandă pacienților cu maladii hepatice decompensate, cu disfuncții hepatice exprimate, cu invazie vasculară macroscopică și răspândire extrahepatică a tumorii. *Tratamentul cu Sorafenib* este standardul terapiei sistemice pentru CHC. Acesta este indicat pacienților cu funcția hepatică păstrată (clasa A după Child Pugh) și în stadiul terminal al tumorii (BCLC C), de asemenea și pacienților cu tumori ce progresează în cazul tratamentului locoregional.

### Algoritm de diagnostic (depinde de dimensiunile nodulului)



Selectarea pentru TH în cazul în care pacientul cumulează criteriile Milano (formațiune nodulară cu diametru < 5 cm sau până la 3 noduli cu diametru < 3 cm fiecare), rezultatele pot fi perfecte, cu o supraviețuire de 5 ani mai mult de 70%. Mai târziu, Yao ș.a. au demonstrat că supraviețuirea pacienților cu o singură tumoră al cărei diametru este < 6,5 cm sau mai mulți noduli (cel mai mare nodul cu diametrul < 4,5 cm), iar suma diametrelor acestor noduli e mai mică de 8 cm (criteriile San Francisco [criteriile UCSF]) nu diferă mult de la pacienții selectați prin criteriile Milano. Sunt descrise și alte criterii, inclusiv criteriile cu un prognostic nefavorabil, spre exemplu, criteriile cu niveluri ridicate de AFP > 500 ng/ml sau creșterea ei cu 15 ng/ml în lună.

#### Criteriile de selecție

##### Criteriile Milano

- nodul unic < 5 cm;
- 2-3 noduli, cu diametrul < 3 cm;
- fără invazie vasculară macroscopică sau metastaze ganglionare locoregionale;
- fără metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță.

##### Criteriile San Francisco

- tumoră unică având diametrul maxim de 6,5 cm;
- cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale < 8,5 cm) – sugerează scurtarea la 2-3 luni a perioadei de așteptare până la transplant pentru pacienții cu CHC.

Deoarece periodicitatea excluderii din lista de așteptare pentru TH pe motivele progresării CHC se estimează la aproximativ 15–30%, terapia de alternativă și terapia cu scop de diminuare a stadiului tumorii trebuie să fie propuse tuturor pacienților din lista de așteptare, care așteaptă mai mult de șase luni. Pacienții cu CHC neoperabil, în lipsa cirozei, în rezultatul căreia s-a dezvoltat recidiva intrahepatică după rezecția tumorală,

pot fi candidați potențiali pentru efectuarea TH doar în cazul excluderii invaziei vasculare și în lipsa metastazelor.

Studii recente au demonstrat că în cazul selectării corecte, supraviețuirea pacienților la 5 ani constituie 50–70%. În lipsa cirozei; dezvoltarea CHC se întâlnește foarte rar și atunci criteriile Milano nu sunt aplicabile în cazul TH. Ablația tumorii prin metoda de radiofrecvență sau prin injectarea cu etanol se consideră o metodă standardizată pentru tratamentul pacienților cu tumori în stadiile 0-A după BCLC, fiind imposibile pentru tratamentul chirurgical. Alte metode de ablație, inclusiv prin unde și crioablație, sunt în stadiu de cercetare.

*Colangiocarcinomul* ocupă locul doi după răspândire printre cancerele primare de ficat și constituie 5–20% din cazuri. Indicația de TH în cazul colangiocarcinomului este problematică din cauza riscului foarte înalt de recidivă. Un protocol ce conține terapia complexă – neoadjuvantă, chimioterapie și radioterapie – a fost pentru prima dată acceptat în cazul pacienților cu colangiocarcinom portal neoperabil. În cazul colangiocarcinomului extrahepatic, terapia de elecție se consideră rezecția chirurgicală. TH poate fi eficient în colangiocarcinomul periportal, cu o supraviețuire la 5 ani de 65%. Alte tumori maligne în lipsa metastazelor extrahepatice, spre exemplu CHC fibrolamelar și hemangioendoteliomul, se tratează cu succes și este indicat TH, cu o supraviețuire la 1, 5 și 10 ani la 90%, 82% și 64% respectiv.

*Transplantul hepatic cu donator viu* este o metodă de alternativă pentru pacienții cu o perioadă de așteptare mai mare de 6-7 luni, deoarece acesta deschide noi oportunități pentru cercetare.

În concluzie, menționăm că transplantul hepatic la pacienții cu CHC, în viziunea Comisiei de experți a Asociației Europene pentru Studiul Ficatului (EASL), include patru concepte: 1) politica prioritizării și excluderea din lista de așteptare; 2) terapia neoadjuvantă pentru pacienții care așteaptă un transplant; 3) extinderea criteriilor și reducerea stadiului de transplant; 4) transplantul de ficat de la donator viu.

La elaborarea recomandărilor actuale au fost luate în considerare deciziile luate la Conferința internațională de consensus privind transplantul hepatic. Grupul de experți recomandă: a) pentru pacienții cu CHC din lista de așteptare care depășesc criteriile Milano – efectuarea

unei terapii neadjuvante în timpul perioadei de așteptare, b) pacienții cu invazie macrovasculară sau cu răspândire extrahepatică a tumorii să fie excluși din listă. c) transplantul cu donator viu este o metodă de alternativă pentru bolnavii cu o perioadă de așteptare mai mare de 6-7 luni, deoarece acesta deschide noi oportunități pentru cercetare.

Conform nivelului disponibil de dovezi, dacă perioada de așteptare depășește 6 luni, atunci se recurge la terapia locoregională neadjuvantă (ablația locală sau chemoembolizarea), deoarece aceasta a demonstrat rezultate bune și eficacitate după rata răspunsului la tratament.

### Bibliografie

1. Burra P., Germani G., Adam R. et al. *Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: an ELTR study on evolution and outcomes*. In: J. Hepatol., 2013; nr. 58, p. 287-296.
2. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T. et al. *Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan criteria*. In: Gastroenterology, 2012; nr. 143, p. 986-994.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: *EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. In: Journal of Hepatology, 2012, vol. 56, p. j 908-943.
4. EASL Clinical Practice Guidelines: *Liver transplantation EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation*. In: Journal of Hepatology, 2016, vol. 64, p. 433-485.
5. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. București: Editura Academiei Române, 2011, 372 p.
6. James Neuberger, James Feguzon, Philip N. Newsome. *Liver Transplantation. Clinical assessment and management*. Wiley Blackwell, 2014, 352 p.
7. Mauss, Berg, Rockstroh, Sarrazin, Wedemeyer. *Hepatology. A Clinical Textbook. Transplant Hepatology: Comprehensive Update*. Flying Publisher, edition 2015, 649 p.
8. Paul Martin, Andrea DiMartini, Sandy Feng, Robert Brown. *Practice guideline. Evaluation for Liver Transplantation in Adults*. 2013 Practice Guideline by the AASLD and the American Society of Transplantation.
9. Rosen C.B., Heimbach J.K., Gores G.J. *Liver transplantation for cholangiocarcinoma*. In: Transplant International, 2010; nr. 23, p. 692-697.

### Natalia Taran,

dr. șt. med., cercetător științific superior,  
Laboratorul Gastroenterologie,  
USMF Nicolae Testemițanu,  
tel. cont. +37379257616  
e-mail: natalita\_taran@yahoo.com

CZU: 616.36-002:615.21.3.065

### LEZIUNI HEPATICE DE ORIGINE MEDICAMENTOASĂ

Ana VESELOVSKAIA,

Catedra Medicină de Laborator,  
USMF Nicolae Testemițanu

### Summary

#### *Drug-induced liver injury*

*Despite of strict requirements for development of drug remedies imposed by regulatory agencies, the cases of drug-induced liver injury are one of the public health issues. Drug-induced liver pathology is a challenge for specialists in the assessment of patients not only due to its potential severity but also due to the incapacity to make the final diagnosis in the majority of cases. Acute drug-induced liver injury have a probability of approximately 10% evolution to severe, or even fulminant or chronic forms. A study of the special literature from the MEDLINE database, using the PubMed search engine, was conducted. Drugs or, more commonly, their metabolites affect liver function either directly or by triggering an autoimmune response. Currently, the most commonly used serum biomarkers to detect and monitor acute and chronic liver injury are alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase and total bilirubin. Efforts are now being made to identify new biomarkers with high sensibility and high specificity of liver injury of drug origin. Proposed biomarkers include serum markers: sorbitol dehydrogenase, glutathione s-transferase, glutamate dehydrogenase. To improve the diagnosis and prognosis of drug-induced liver injury, it is necessary to continue the research in order to confirm the importance of new biomarkers.*

**Keywords:** *drug-induced liver injury, biomarkers, ALT, miR-122, APAP*

### Резюме

#### *Поражения печени лекарственными препаратами*

*Несмотря на жесткие требования к разработке лекарственных препаратов, которые используются регулируемыми агентствами, случаи поражения печени лекарственными препаратами являются одной из проблем общественного здоровья. Поражения печени лекарственными препаратами являются проблемой для специалистов не только из-за их потенциальной серьезности при обследовании пациентов, но и из-за трудностей, возникающих при постановке окончательного диагноза. Поражения печени лекарственными препаратами имеют вероятность около 10% перехода в тяжелую хроническую или даже летальную форму. Изучение литературы в базе данных MEDLINE проводилось с использованием поисковой системы PubMed. Лекарственные*