

2. Balagopal P.B., de Ferranti S.D., Cook S. et al. *Non-traditional risk factors and biomarkers for cardiovascular disease: Mechanistic, research, and clinical considerations for youth: A scientific statement from the american heart association.* In: *Circulation*, 2011, no. 123, p. 2749–2769.
3. Bhatia L.S., Curzen N.P., Calder P.C. et al. *Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor?* In: *Eur. Heart J.*, 2012, no. 33, p. 1190–1200.
4. Despres J.P., Lemieux I., Bergeron J. et al. *Abdominal obesity and the metabolic syndrome: contribution to global cardiometabolic risk.* In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, no. 28, p. 1039–1049.
5. Fraser A., Harris R., Sattar N. et al. *Gammaglutamyltransferase is associated with incident vascular events independently of alcohol intake: analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis.* In: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2007, no. 27, p. 2729–2735.
6. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E. et al. *Serum bilirubin levels are inversely associated with nonalcoholic fatty liver disease.* In: *Clin. Mol. Hepatol.*, 2012, no. 18, p. 383–390.
7. Lautamaki R., Borra R., Iozzo P. et al. *Liver steatosis coexists with myocardial insulin resistance and coronary dysfunction in patients with type 2 diabetes.* In: *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, no. 291, p. E282–E290.
8. Lombardi R., Pisano G., Fargion S. *Role of serum uric acid and ferritin in the development and progression of NAFLD.* In: *Int. J. Mol. Sci.*, 2016, no. 17, p. 548.
9. Lonardo A., Loria P., Leonardi F. et al. *Fasting insulin and uric acid levels but not indices of iron metabolism are independent predictors of non-alcoholic fatty liver disease. A case-control study.* In: *Dig. Liver Dis.*, 2002, no. 34, p. 204–211.
10. Patil R., Sood G.K. *Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk.* In: *World J. Gastrointest. Pathophysiol.*, 2017, no. 8, p. 51–58.
11. Peltec A., *Hemoglobin level as a cardiovascular risk factor.* In: *Arta Medica*, 2016, no. 2, p. 17-21.
12. Targher G., Bertolini L., Rodella S. et al. *NASH predicts plasma inflammatory biomarkers independently of visceral fat in men.* In: *Obesity (Silver Spring)*, 2008, no. 16, p. 1394–1399.
13. Versteyleen M.O., Joosen I.A., Shaw L.J. et al. *Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events.* In: *J. Nucl. Cardiol.*, 2011; no. 18, p. 904–911.
14. Yilmaz Y., Senates E., Ayyildiz T. et al. *Characterization of nonalcoholic fatty liver disease unrelated to the metabolic syndrome.* In: *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012, no. 42, p. 411–418.

Ana Fuior, studentă anul VI, grupa M1201,
USMF Nicolae Testemițanu,
telefon: 068621080
e-mail: anafuior@gmail.com

CZU: [616.36-004+616.36-006.04]-089

TRATAMENTUL CHIRURGICAL AL CANCERULUI HEPATOCELULAR ÎN STADIUL INCIPIENT ȘI ÎN CEL INTEREDIAR PE FUNDAL DE CIROZĂ HEPATICĂ

**Vladimir HOTINEANU¹, Adrian HOTINEANU¹,
Serghei BURGOI²,**

¹Catedra Chirurgie 2, IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu

Summary

Surgical approach of early and intermediate hepatocellular carcinoma (HCC) on cirrhotic liver

Surgical resection and liver transplantation are the methods that become a potentially curative in treatment in early stages. The stage of cirrhosis and liver function reserves are an integral component in the selection of optimal treatment. The purpose of this research is to determine the impact of the severity of liver cirrhosis and HCC stage to the selection of surgical treatment.

30 patients were analyzed with early and intermediate stage of HCC based on liver cirrhosis Child A, who were supposed to surgical treatment and 4 patients after transplantation. Minor hepatectomy were performed in 51% and 49% of cases – major hepatectomy. Postoperative morbidity was 38,7%, mortality – 6%. Overall 5 years survival rate was 35%, HCC recurrence occurred in 84% cases (70% local recurrence and 26% of extra-hepatic manifestations of HCC).

Surgical treatment of early stage of HCC based on cirrhosis, contributes to a relatively high survival rate, ensuring in the same time a better quality of life, acceptable results may be achieved in an intermediate stage of the HCC and compensated stage of cirrhosis. The presence of clinically detectable portal hypertension negatively affect post-operative results, however, it should not be taken as a contraindication for surgical resection. Liver transplant is the operation of choice in these patients with condition that they correspond to Milan criteria.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation

Резюме

Хирургическое лечение гепатоцеллюлярной карциномы в ранней и промежуточной стадии, на фоне цирроза печени

Резекция печени и трансплантация печени, являются потенциально лечебными методами на ранней стадии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Ста-

диз развития цирроза печени и её функциональные резервы являются неотъемлемой составляющей при подборе оптимального лечения. Целью нашего исследования было подчеркнуть влияние тяжести цирроза печени и стадии развития ГЦК на метод выбора хирургического лечения.

Были проанализированы 30 пациентов с ГЦК на ранней и промежуточной стадии на фоне цирроза печени на стадии Child-Pugh A, перенесшие хирургическую резекцию печени, и ещё 4 пациента, перенесших трансплантацию печени. Малые гепатэктомии проведены в 51% и большие гепатэктомии в 49% случаев. Послеоперационная заболеваемость составила 38,7%, смертность – 6,22%. Общая 5 летняя выживаемость составила 35%, рецидивы ГЦП произошли в 84% случаев (70% локальный рецидив и 26% внепеченочные проявления ГЦП).

Хирургическое лечение ГЦК ранней стадии на фоне цирроза печени способствует достижению относительно высокой пятилетней выживаемости, при этом обеспечивает хорошее качество жизни. Приемлемые результаты могут быть достигнуты и у пациентов в промежуточной стадии ГЦК, при условии компенсированного цирроза печени Child-Pugh A. Наличие портальной гипертензии отрицательно влияет на послеоперационные результаты, тем не менее её не следует воспринимать как противопоказание к хирургической резекции. Трансплантация печени является операцией выбора у данных больных при условии, что они отвечают критериям Милано.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, резекция печени, трансплантация печени

Introducere

Cancerul hepatocelular (CHC) a devenit a treia cauză de deces de cancer, totodată ciroza hepatică este principala cauză de dezvoltare a CHC și are un impact negativ asupra apariției bolii, de asemenea complică abordarea chirurgicală, chiar și într-un stadiu incipient [1]. Rezekția chirurgicală și transplantul hepatic (TH) au devenit metode de tratament potențial curative în stadiul incipient al maladiei. Invazia vasculară, răspândirea procesului patologic, stadiul cirozei și rezervele funcționale hepatice sunt componente integrante în selectarea tratamentului optim al acestor pacienți [2].

La pacienții cu ciroză Child A și hipertensiune portală (HTP), care corespund criteriilor Milano, se presupune că transplantul de ficat este metoda optimă de tratament [3]. Rezekția

chirurgicală este pe larg acceptată ca metodă de elecție în stadiul incipient, cu funcția hepatică relativ păstrată. Scopul acestei cercetări a fost determinarea impactului severității cirozei și al stadiului CHC asupra alegerii metodei de tratament chirurgical.

În gestionarea CHC, la orice pacient este necesar de evidențiat principalele elemente-cheie, cum ar fi: prezența cirozei cu semne clinice de HTP, funcția hepatică, dimensiunile tumorii, prezența invaziei vasculare și starea generală a pacientului [4]. Până nu demult, obiectivul tratamentului CHC era îndepărtarea tumorii [5]. Actualmente, scopul principal în terapia CHC este acela de a-i oferi pacientului o supraviețuire cât mai lungă, cu o calitate de viață mai înaltă [6]. Pentru a atinge aceste scopuri, Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a elaborat sistemul de stadializare a CHC (figura 1).

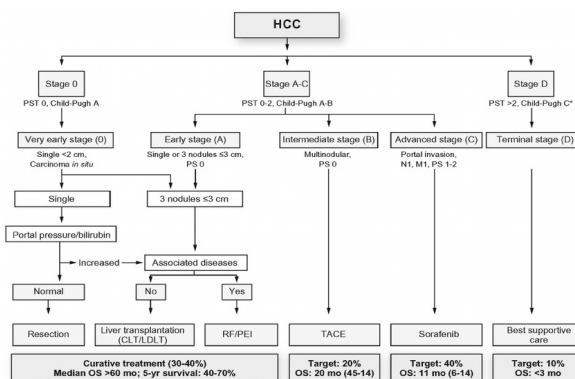


Figura 1. Stadializarea CHC conform BCLC

Având în vedere recomandările BCLC, candidați pentru rezecția chirurgicală sunt pacienții cu tumoră solitară de dimensiuni mici și funcție hepatică compensată [7]. Candidați pentru transplantul hepatic sunt pacienții cu o tumoră unică până la 5 cm sau maximum 3 noduli până la 3 cm, cu funcție hepatică necompensată. Cele mai multe întrebări privind modalitatea tratamentului chirurgical apar la bolnavii cu tumori de dimensiuni mari, care corespund stadiului incipient și celui intermediar [8]. Cele mai mari confuzii apar în privința mărimii tumorii și prezenței hipertensiunii portale.

Mărimea „per se” nu poate fi o contraindicație pentru rezecția hepatică, dar necesită evaluare CT angiografic privind invazia vasculară și volumul ficatului restant [9]. Subclasificarea stadiului intermediar presupune o tumoră mai mare de 5 cm sau multiple leziuni mari de 3 cm (figura 2).

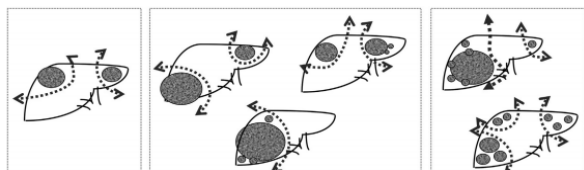


Figura 2. Variantele posibile ale CHC în stadiul intermediar

În studiul prezent am analizat beneficiul rezecției hepatice la pacienții cu CHC în stadiul incipient și în cel intermediar, precum și transplantul hepatic, ce corespunde criteriilor Milano [10].

Material și metode

Au fost analizați 30 de pacienți cu CHC în stadiul incipient și în cel intermediar grefaat pe ciroză hepatică Child A, care au suportat tratament chirurgical, și 4 pacienți după transplant hepatic. La toți s-au determinat markeri pozitivi de virusul hepatitei B, C sau D în diferite combinații.

Diagnosticul de CHC a fost stabilit la CT cu contrast sau angiographic, cu determinarea mărimii, localizării, numărului leziunilor tumorale, prezenței invaziei vasculare și volumului hepatic restant, pentru a evita insuficiența hepatică post-rezecție. Titrarea nivelului de AFP a devenit o procedură-standard, evaluată la toți pacienții cu formațiuni tumorale hepatice cu scop de diagnostic și predictiv. Contraindicații pentru tratamentul chirurgical au fost: prezența HTP gr. II, ascita, trombocitopenia.

Hepatectomii minore (<3 segmente) s-au efectuat în 53% și hepatectomii majore – în 47% cazuri. Dimensiunile tumorii au fost de la 1,5 cm până la 15 cm (cu o medie de 6 cm), (tabelul 1).

Tabelul 1

Caracteristica pacienților

Sexul (B/F)	78%/22%
Vârsta medie (ani)	62(30-76)
Child-Pugh A	100%
VHC +	67%
Numărul de noduli	1(1-5)
Dimensiunea medie a tumorii (cm)	6(1.5-15)
Hepatectomii majore (>3 segmente), %	47%
Mortalitate postoperatorie (%)	6,23%
Morbiditate postoperatorie (%)	38%

Morbiditatea postoperatorie a fost de 38% (n=12), mortalitatea postoperatorie – 6% (n=2). Rata de supraviețuire globală la 5 ani a fost de 35% (figura 3), recidiva CHC a avut loc în proporție de 84% (70% recidive locale și 26% din manifestările extrahepatice ale CHC).

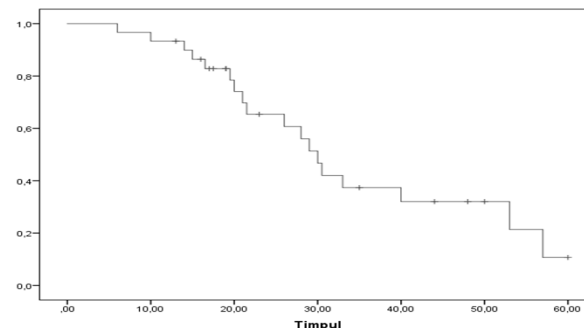


Figura 3. Supraviețuirea generală a pacienților supuși rezecției hepatice

Am analizat separat supraviețuirea generală la 5 ani la pacienții supuși rezecției chirurgicale pentru CHC în stadiul incipient (39%) și în stadiul rezecției chirurgicale pentru CHC în stadiul incipient (39%) și în stadiul intermediar (21%), (figura 4). Rezultatele obținute pot fi considerate acceptabile și corespund datelor din studii randomizate multicentrice. Având în vedere diferența numărului pacienților cu supraviețuire la 5 ani, am identificat principalii factori ce influențează asupra supraviețuirii: invazie extrahepatică (invazie vasculară), marginea rezecției < 1 cm, mai mult de 3 noduli, dimensiunile tumorii > 6 cm, vârsta > 65 de ani.

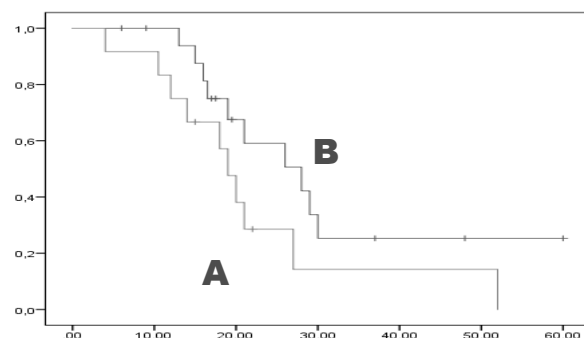


Figura 4. Supraviețuirea generală a pacienților supuși rezecției hepatice în stadiul incipient (A) și în stadiul intermediar (B)

Cele mai proaste rezultate au fost observate la pacienții cu semne clinice de hipertensiune portal, dintre care doi au decedat postoperatoriu din cauza decompensării dramatice a funcției hepatice. Restul 4 pacienți cu HTP gr II au prezentat complicații postoperatorii grave, care au pus în

pericol viața bolnavului (acidoză, majorarea gradului de HTP, hemoragie postoperatorie din tranșa rezecției hepatice și din varicele esofagiene).

Patru pacienți au fost supuși transplantului hepatic pentru CHC. Toți au corespuns criteriilor Milano, având o vârstă medie de 46 de ani. În toate cazurile am stabilit HTP clinic semnificativă. Doi dintre ei au suportat transplant hepatic cu hemificat drept de la donator viu, alții doi – transplant hepatic cu ficat integru de la donator aflat în moarte cerebrală (tabelul 2).

Toți pacienții care au suferit transplant hepatic sunt fără recurență detectată, timpul de observare este de 34, 29, 12 și 8 luni respectiv.

Tabelul 2

Caracteristica pacienților supuși transplantului hepatic

BCLC stadiu incipient	4
Criteriile Milano	100%
Vârsta medie (ani)	46 (32-53)
Child-Pugh A	n=3 (75%)
Child-Pugh B	n=1 (25%)
Hipertensiune portală	100%
Recidivare	0%
Mortalitate postoperatorie	0%
Morbiditate postoperatorie	0%

Concluzii

Scopul tratamentului CHC în stadiul incipient grefat în ciroza hepatică a fost de a asigura o supraviețuire mai lungă, cu cea mai bună calitate a vieții posibilă. Un candidat ideal pentru rezecție hepatică ar fi bolnavul cu o singură tumoră de orice dimensiune, fără semne de răspândire extrahepatică, fără semne de ivazie a venei porte sau a venelor hepatice, fără semne clinice de hipertensiune portală, cu Child A.

Prezența hipertensiunii portale semnificative clinic influențează negativ asupra rezultatelor postoperatorii la pacienții cu ciroză compensată care au suportat rezecție hepatică. Chiar dacă prezența hipertensiunii portale semnificative clinic nu ar trebui să fie considerată o contraindicație

absolută pentru rezecție, rezultatele obținute arată că hipertensiunea portală este un factor major de prognostic negativ. Transplantul de ficat este operația de elecție la acești pacienți, cu condiția că aceștia îndeplinesc criteriile Milano.

Bibliografie

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. *Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. In: *Int. J. Cancer*, 2014; nr. 136, p. 359-386.
2. Tomimaru Y., Wada H., Eguchi H. et al. *Clinical significance of surgical resection of metastatic lymph nodes from hepatocellular carcinoma*. In: *Surg. Today*, 2015; nr. 45, p. 1112-1120.
3. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. *Hepatocellular carcinoma*. In: *Lancet*, 2003; nr. 362, p. 1907-1917.
4. Jordi B., Morris S. *Diseases AaFtSoL. Management of hepatocellular carcinoma: An update*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 53, p. 1020-1022.
5. Lo C.M., Ngan H., Tso W.K. et al. *Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma*. In: *Hepatology*, 2002; nr. 35, p. 1164-1171.
6. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F. et al. *Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma*. In: *Ann. Surg.*, 2013; nr. 260, p. 329-340.
7. Ercolani G., Grazi G.L., Ravaioli M., Gaudio D.M. *Liver resection for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Univariate and multivariate analysis of risk factors for intrahepatic recurrence*. In: *Ann. Surg.*, 2003; nr. 237, p. 536-543.
8. Wen-Tsan C., Wei-Yu K., Gar-Yang C. et al. *Hepatic resection can provide long-term survival of patients with non-early-stage hepatocellular carcinoma: Extending the indication for resection?* In: *Surgery*, 2012; nr. 152, p. 809-820.
9. Nagano H., Kishimoto S., Kobayashi S. et al. *A safe protocol of intermittent hilar vascular clamping for hepatic resection in cirrhosis*. In: *Hepato-gastroenterology*, 2009; nr. 56, p. 1439-1444.
10. Ikai I., Arii S., Okazaki M. et al. *Report of the 17th Nation wide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan*. In: *Hepatol. Res.*, 2007; nr. 37, p. 676-691.

Serghei Burgoci, cercetător științific,
Laboratorul de cercetări științifice
Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: +37368470434
e-mail: serghei81@mail.ru