

CZU: 616.36–006.04–089

MANAGEMENTUL MEDICO-CHIRURGICAL
AL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

Serghei BURGOCI,

Catedra Chirurgie 2,

USMF Nicolae Testemițanu

Summary**Medical-surgical management of hepatocellular carcinoma**

Hepatocellular carcinoma (HCC) is one of the most prevalent malignancies with increased incidence. With remarkable advances in surgical and instrumental techniques, as well as the development of molecular treatment, a large number of potentially curative treatments have become available. Management of CHC patients totally depends on the stage of the tumor and the involvement of the main vessels. Hepatic resection remains the first choice for the early stages of CHC, as it is challenged by local ablative therapy in more advanced stages. In the early stages of CHC, meeting the Milano criteria, it is possible to perform liver transplantation, which still gives good results; however, local ablation therapy may be a substitute when transplantation is not feasible. Local ablation is also used as a «bridge» therapy for liver transplantation. Recurrence of CHC is the main obstacle to successful treatment and there is currently no effective means of preventing or treating recurrence of CHC. Transarterial therapy is considered appropriate for intermediate stages of CHC, while sorafenib is recommended for advanced CHC stages. This step-based approach to therapy not only provides acceptable results but also improves the quality of life of CHC patients. Due to the complexity of CHC, therapeutic approaches need to be tailored to the characteristics of each individual patient. This review discusses current standards and trends in the treatment of CHC.

Keywords: hepatocellular carcinoma, liver resection, liver transplantation

Резюме**Медико-хирургический менеджмент гепатоцеллюлярной карциномы**

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) является наиболее распространенной злокачественной опухолью. Одновременно с существенными прогрессами хирургической техники, лечения данного заболевания на молекулярном уровне, стали возможными и другие лечебные процедуры. Успешный менеджмент в полной мере зависит от стадии заболевания и сосудистой инвазии. Резекция печени остается методом выбора в начальной стадии заболевания с компенсированной функцией печени. С другой стороны, в начальной стадии ГЦК с некомпенсированной функцией печени оптимальным методом является трансплантация печени, с условием, что ГЦК отвечает критериям Милано. При всем этом локальная абляция опухоли также может предоставить относительно хороший результат и

заменить хирургическое лечение, когда оно не может быть выполнено. Также местную абляцию можно выполнить как терапию «мост» к трансплантации печени. Рецидивирование ГЦК остается основным барьером к успешному лечению и в настоящее время не существует ни одного метода, способного предотвратить или излечить в полной мере рецидив заболевания. Трансартериальное лечение считается адекватным при промежуточной стадии ГЦК, тогда как сорафениб рекомендован в поздних стадиях. В связи с большими сложностями ГЦК, терапевтический подход должен быть адаптирован в каждом случае отдельно для каждого пациента. В данном ревью рассмотрены стандарты и современные тенденции лечения ГЦК.

Ключевые слова: гепатоцеллюлярная карцинома, резекция печени, трансплантация печени

Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) ocupă locul cinci printre cele mai des întâlnite forme de cancer și este a treia cauză de deces cauzat de cancer la nivel mondial [1]. Se prognozează că numărul de cazuri diagnosticate de CHC o să crească în țările occidentale [2]. Abordările terapeutice pentru tratamentul CHC pot fi clasificate în trei categorii: *potențial curativ*, *paliativ* și *simptomatice*. Tratamentul potențial curativ, inclusiv rezecția hepatică, transplantul de ficat și ablația locală, sunt asociate cu o perspectivă a ratei de supraviețuire la 5 ani de până la 75% [3]. Cu toate acestea, din cauza lipsei de donatori de ficat, în stadiul tumoral avansat sau în disfuncția hepatică, mai puțin de 20% din pacienții cu CHC sunt eligibili pentru astfel de tratament [4].

Majoritatea bolnavilor cu CHC sunt supuși unei terapii paliative sau simptomatice. Rata de supraviețuire la 3 ani după tratamentul paliativ este de 10-40%, iar durata de supraviețuire pentru pacienții care primesc tratament simptomatic este < 3 luni [5]. Alegerea terapiei se bazează în principal pe stadiul CHC, pe severitatea bolii de bază a ficatului, pe disponibilitatea resurselor de tratament și expertiza clinică [6]. Criteriile de selecție pentru aceste tratamente au fost recomandate de Bruix, Sherman și colab. [7]. Aprecierea corectă a stadiului CHC este esențială pentru a evalua rezecabilitatea masei tumorale, alegerea unui tip de tratament adecvat și prognosticul pacienților cu CHC. Au fost propuse și aplicate numeroase sisteme de evaluare și stadializare în practica clinică, inclusiv scorul Cancer Hepatic al Programului Italian (CLIP), stadializarea Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), clasificarea Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hépatocellulaire (GETCH) etc. Deși aceste date nu sugerează niciun consens, sistemul de stadializare BCLC a fost propus ca un standard pentru evaluarea prognosticului în Europa și în Statele Unite ale Americii [6]. Excluderea

factorilor de risc în sistemele actuale de stadializare pot reduce precizia prognosticului.

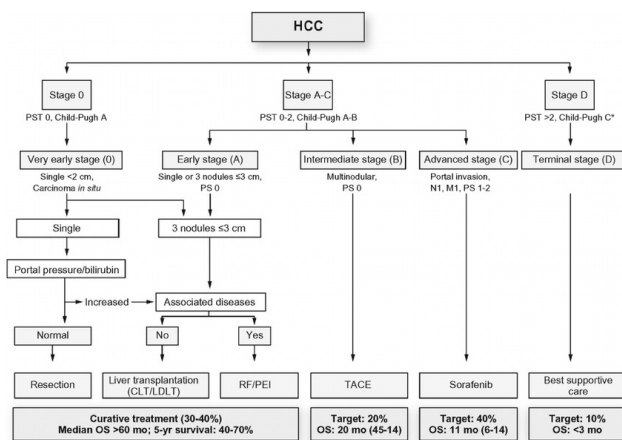


Figura 1. Clasificarea BCLC a CHC

Strategii terapeutice bazate pe stadiul CHC

Stadiul foarte incipient (very early stage)

Stadiul foarte incipient al CHC presupune o tumoră solitară asimptomatică, cu un diametru < 2 cm. Rezecția chirurgicală este recomandată de Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului – Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (EASL–AASLD) pentru pacienții care prezintă CHC în stadiul foarte incipient și funcție hepatică Child-Pugh A. Supraviețuirea la 5 ani și rata recidivei după rezecția hepatică în stadiile foarte incipiente ale CHC sunt raportate de 70% și 68% respectiv. Prezența nodulilor limfatici măriți și numărul de trombocite < 150.000/pl sunt independente asociate cu supraviețuirea, în timp ce prezența nodulilor limfatici, ciroza și efectuarea rezecției hepatice nonatomice sunt independente asociate cu recidiva tumorii [8].

Ablația percutanată poate oferi un rezultat acceptabil în stadiile foarte incipiente ale CHC: rata de supraviețuire la 5 ani fără recidivă este de 62% și rata de supraviețuire generală la 5 ani – de 78% [9]. Unele studii au sugerat că RFA (ablația prin radiofrecvență) ar trebui să fie considerată ca primă linie de tratament, chiar și atunci când rezecția este posibilă, deoarece este asociată cu mai puține efecte secundare [10]. Întrebarea dacă rezecția chirurgicală este superioară RFA rămâne controversată. Wang și colab. sugerează că, deși rezecția chirurgicală este echivalentă cu RFA în termeni de supraviețuire generală, ea a cedat supraviețuirii mai îndelungate fără recidivă [11]. Analiza modelului Markov de asemenea a arătat că rezecția chirurgicală este mai preferată decât RFA în termeni de supraviețuire generală [12].

Stadiul incipient al CHC

Stadiul incipient al CHC este definit în conformitate cu criteriile Milano după cum urmează: un singur nodul tumoral ≤ 5 cm în diametru sau ≤ 3 noduli ≤ 3

cm [14]. Aproximativ 25% din toți pacienții cu CHC sunt diagnosticați în stadiul incipient al CHC [15]. În conformitate cu recomandările EASL–AASLD, stadiul incipient al CHC are o indicație pentru transplant de ficat (TH) sau RFA [8]. TH este o abordare optimă, dar ablația locală poate fi un substitut atunci când transplantul de ficat nu este fezabil. Rezecția hepatică ar trebui să fie luată în considerare atunci când pacienții prezintă o tumoră solitară și nu este prezentă hipertensiunea portală [7]. Rata de 4 și 5 ani de supraviețuire a pacienților care îndeplinesc criteriile Milano și supuși ulterior unui transplant de ficat este de 85% și 70% respectiv.

Farinati și colab. au raportat că pentru pacienții cu stadiu incipient al CHC, TH oferă cele mai bune șanse de supraviețuire (106 luni), comparativ cu rezecția chirurgicală (52 luni), RFA (62 luni), injectarea percutanată cu etanol (PEI, 44 luni) și chemoembolizarea transarterială (TACE, 34 luni). În ciuda eficacității excelente a TH în tratamentul CHC în stadiu incipient, deficitul de donatori sau progresarea tumorii în timpul perioadei de așteptare duc în mod inevitabil la abandonarea din lista de așteptare. Rata lunară de abandonare este de aproximativ 4% [14].

Terapiile ablative locale, în primul rând RFA, au fost deci investigate ca tratamente de alternativă pentru stadiul incipient al CHC, care îndeplinește criteriile Milano. Deși o metaanaliză recentă a arătat că rezecția chirurgicală este superioară RFA, deoarece duce la supraviețuire generală și la o rată scăzută de recidive locale. Analiza dată s-a bazat în principal pe studii controlate nerandomizate și nu a inclus cele mai recente date de supraviețuire la 3 ani [15].

Stadiul intermediar al CHC

Pacienții cu CHC și funcția hepatică Child-Pugh A sau B, care prezintă o masă tumorală mare sau tumoră multifocală asimptomatică (legate de cancer), fără invazie macrovasculară sau răspândire extrahepatică, sunt diagnosticați cu stadiu intermediar al CHC. Terapia transarterială, mai ales TACE (Trans Arterial Chemoembolization) este recomandată pentru acest stadiu al CHC (recomandările EASL–AASLD).

Aproximativ 20-30% din pacienții cu CHC sunt diagnosticați în etapa intermediară a CHC. Pentru a elucida eficacitatea terapiei transarteriale la acești pacienți, sunt necesare mai multe studii. O abordare chirurgicală a fost adoptată în acest grup de pacienți: Vitale și colab. au raportat că rata de supraviețuire la 3 ani la bolnavii cu stadiu intermediar al CHC care au suportat intervenție chirurgicală a fost de 56%, față de 13% în rândul celor care nu au fost supuși rezecției chirurgicale [16]. S-a sugerat că transplantul de ficat ar trebui să fie considerat critic în stadiul intermediar al CHC. Cu toate acestea, rezecția chirurgicală în acest stadiu este asociată cu o rată scăzută de supraviețuire

pe termen lung; la 3, 5 și 10 ani, rata de supraviețuire după rezecția chirurgicală este de 35,1%, 18,2% și 3,5%, respectiv [17].

Stadiul avansat și stadiul terminal ale CHC

CHC simptomatic (legat de cancer), invazia vasculară sau răspândirea extrahepatică sunt considerate ca stadiu avansat. Recomandarea terapeutică în această etapă este tratamentul cu *sorafenib* oral. În ciuda îmbunătățirii supraviețuirii după administrarea sorafenibului, prognosticul pentru pacienții în această etapă a CHC este încă rezervat, cu o rată medie de supraviețuire generală de la 6.5 până la 10.7 luni [18].

Stadiul terminal al CHC include o deteriorare severă a capacității fizice și simptome legate de insuficiența hepatică, invazie vasculară sau răspândire extrahepatică. În această etapă este disponibil doar tratamentul simptomatic, iar valoarea medie a supraviețuirii este de <3 luni [7].

Metode de tratament al CHC

Rezecția hepatică

Rezecția chirurgicală este considerată un tratament potențial curativ și oferă un rezultat acceptabil în CHC pentru pacienți selectați. Optimizarea tehnicilor chirurgicale și a sistemelor de stadializare a permis de a atinge o rată de supraviețuire de 5 ani la aproximativ 50-70% bolnavi după rezecția chirurgicală [19]. Aplicarea tehnicilor chirurgicale și a instrumentelor avansate scade hemoragia intra- și postoperatorie, crește rezultatele de supraviețuire și calitatea vieții, scade nevoia de manevră Pringle, ce reduce timpul de ischemie a țesutului hepatic, se micșorează rata complicațiilor postoperatorii [20]. După cum s-a menționat mai sus, cei mai buni candidați pentru rezecția chirurgicală sunt pacienții cu stadiu foarte incipient sau stadiu incipient, deși rezecția hepatică la pacienți cu stadii avansate ale CHC de asemenea a avut rezultate acceptabile. Dimensiunea tumorii, numărul nodulilor tumorali, funcția hepatică și hipertensiunea portală au fost identificați ca predicatori de prognostic după o rezecție de ficat [21].

Rezecția chirurgicală va rămâne, probabil, o abordare principală pentru pacienții cu CHC în stadiul foarte incipient și stadiul incipient, având în vedere superioritatea evidentă a transplantului de ficat. Cu toate că transplantul de ficat oferă un rezultat mai bun, lipsa de donatori rămâne o problemă foarte serioasă. Rezecția chirurgicală permite de asemenea o analiză completă morfopatologică a cancerului, care nu poate fi obținută prin tratament ablativ local. Rezecția completă (R0) este indispensabilă pentru reducerea recidivei, dar și cantitatea și calitatea de ficat sunt necesare pentru a evita disfuncția hepatică postoperatorie [22].

Rezecția hepatică majoră este posibilă până la 70% dintr-un ficat noncirotic și poate fi rezecat, considerând că are loc regenerarea organului, ce restabilește masa și funcția hepatică după rezecție. Volumul minim critic de ficat rezecat restant este de aproximativ 25% pentru un ficat funcțional normal și 50% pentru un ficat cirotic [23]. În cazul în care volumul estimat al ficatului restant nu îndeplinește aceste criterii, este recomandată embolizarea preoperatorie a venei porte (PVE – portal vein embolization) sau ligaturarea ramului portal (când PVE nu este posibilă). PVE preoperatorie scade rata complicațiilor postoperatorii la pacienții cu ciroză hepatică [24].

Recidivarea CHC după rezecția hepatică rămâne principalul obstacol în calea obținerii supraviețuirii ideale, rata de recidivă la 5 ani fiind de aproximativ 70% [25]. Prognosticul pentru pacienții cu CHC după rezecție hepatică este influențat în principal de recidiva CHC, fie o recidivă reală sau o creștere de novo a tumorii într-un ficat cirotic. Factorii de risc ce conduc la recidivarea CHC după o rezecție curativă încă nu au fost elucidați. Răspândirea intrahepatică a CHC în ficatul rezecat este atribuită recidivei cancerului primar (în termen de doi ani de la rezecție), în timp ce leziunile precanceroase la nivelul ficatului după rezecție pot fi implicate în reapariția tardivă a CHC [26].

Re-rezecția, RFA și transplantul hepatic reprezintă posibile abordări terapeutice de salvare în recidiva intrahepatică. Chan și colab. au raportat 1, 3 și 5 ani de supraviețuire generală la 89,7%, 56,5% și 35,2% după re-rezecție și 83,7%, 43,1%, și 29,1% după RFA la pacienții cu CHC recidivant [27]. În cazul în care recidiva CHC îndeplinește criteriile Milano, transplantul de ficat de asemenea poate fi luat în considerare. Pentru pacienți atent selecționați, transplantul de ficat poate asigura o rată de supraviețuire de 5 ani în aproximativ 70% cazuri, ceea ce este similar cu procentul obținut în transplantul de ficat la CHC primar [28].

Deși rezecția hepatică este o procedură chirurgicală complicată, utilizarea bisturiului cu ultrasunet, aspiratorului Cavitron cu ultrasunete (CUSA™), sistemului de sudare a vaselor (Ligasure™) și foarfecelor cu ultraincizie (Autosonix™) scade hemoragia intraoperatorie, facilitează secționarea parenchimului și crește posibilitățile de divizare a sistemului vascular și biliar în condiții de siguranță; se reduc necesitatea în hemotransfuzie, frecvența manevrei Pringle, morbiditatea postoperatorie, timpul de însănătoșire și reabilitare. Complicațiile potențiale includ bilioragie, hemoragie, disfuncție hepatică, infecții.

Transplantul hepatic (TH)

Transplantul de ficat oferă un rezultat oncologic mai bun decât rezecția chirurgicală, deoarece nu

numai că îndepărtează toate leziunile canceroase și precanceroase din ficat, ci de asemenea vindecă boala hepatică coexistentă. La început, rezultatele transplantului hepatic pentru CHC au fost modeste, cu rata de supraviețuire la 5 ani de 15-40%. Dar după stabilirea criteriilor Milano, rata de supraviețuire la 5 ani a crescut la 70-80 % [29]. Cu toate acestea, există o tendință de a extinde criteriile Milano pentru transplantul de ficat, iar rata de supraviețuire la 5 ani de 45-55% este considerată acceptabilă, chiar dacă o astfel de extindere a criteriilor Milano crește incidența de recurență a CHC [30]. Rezultatele transplantului hepatic la pacienții cu CHC care au depășit criteriile Milano au fost comparabile cu cele ale pacienților încadrați în aceste criterii [31].

Deficitul de donatori rămâne obstacolul principal pentru acești pacienți și mărește timpul de așteptare pentru transplant. Progresarea bolii în timpul așteptării duce la abandonarea din lista de așteptare; rata lunară a abandonării este de 4% [15]. O posibilă soluție pentru această problemă este creșterea numărului donatorilor vii, care este practică deseori în Asia, folosind terapia de corelare, cum ar fi tratamentele locale ablativă pentru pacienții cu CHC pe lista de așteptare și aplicarea politicii de prioritate [32].

Transplantul hepatic de la donator viu (THDV) este acum efectuat la nivel mondial și a devenit o alternativă pentru TH de la donator aflat în moarte cerebrală (THDM). Protocoalele chirurgicale și criteriile de evaluare pentru donatori, precum și cele pentru recipienți, sunt acum bine stabilite [33]. Rapoartele recente sugerează că rezultatele THDV sunt similare cu cele pentru THDM în termeni de supraviețuire generală și rată de recidivare, dar timpul de așteptare este mai mic în THDV decât în THDM [34]. THDV trebuie să fie analizat cu atenție, deoarece continuă să existe morbiditatea și mortalitatea donatorilor vii, probleme legate de dimensiunea grefei și complicații postoperatorii, care nu pot fi evitate [35].

Progresarea CHC în timpul așteptării transplantului de ficat este inevitabilă și poate duce la abandonarea listei de așteptare. Strategia actuală este utilizarea RFA sau TACE ca terapie-„punte” spre TH și de reducere a progresării tumorii, atunci când timpul estimat de așteptare a transplantului hepatic este mai mare de șase luni. Utilizarea RFA ca o punte spre transplantul hepatic preconizat le permite pacienților cu CHC să rămână pe lista de așteptare pentru mai mult timp, fără a influența asupra rezultatelor post-transplant [36]. Mai mult decât atât, un răspuns slab la TACE pre-transplant este un indicator al recidivării post-transplant [37]. Deminuarea stadiului de CHC pentru criteriile Milano ar putea fi un alt beneficiu pentru acești pacienți, cu o rată acceptabilă de supraviețuire [38].

Model for End-Stage Liver Disease (MELD) este un model de stadiu final al bolii hepatice, care se utilizează pentru a determina necesitatea și prioritatea transplantului hepatic. Este un sistem de alocare acceptat pe larg, care reduce timpul de așteptare și rata de abandonare din lista de așteptare. O analiză recentă a arătat că MELD prevede rezonabil supraviețuirea bolnavilor și a grefei, dar au crescut povara financiară și morbiditatea după transplant [39]. A fost propus un nou sistem de alocare – sistemul BAR, care pare să prezică mai bine supraviețuirea. Acest sistem include principalii șase predictorii ai supraviețuirii post-transplant: 1) scorul MELD al recipientului; 2) durata ischemiei reci; 3) vârsta recipientului; 4) vârsta donatorului; 5) transplantul hepatic ortotopic anterior; 6) susținerea vieții înainte de transplant. Cu toate acestea, eficacitatea sa trebuie să fie validată clinic.

Terapia ablativă locală

Terapia ablativă locală poate fi clasificată în două categorii: ablație *chimică* și ablație *termică*. Substanțele folosite în ablația chimică sunt etanolul (PEI – percutaneum ethanol injection) și acidul acetic (PAI – percutaneum acetic injection), în timp ce ablația termică folosește radiofrecvența, micro-unde, crioablație, laser și ultrasunete. Ablația locală se recomandă pacienților cu CHC mici, limitate la ficat, și CHC inoperabil din cauza funcției hepatice compromise. Terapia ablativă locală, mai ales RFA, deja și-a dovedit eficiența, în special pentru CHC în stadiu foarte incipient și în stadiu incipient.

Au fost rezumate datele literaturii bazate pe dovezi, concluziile metaanalizei unor astfel de comparații: RFA pare să fie superioară tuturor celorlalte tratamente ablativă locale. Pentru CHC inoperabil, terapia ablativă locală de asemenea este dovedită ca eficientă atunci când este combinată cu TACE. Lubienski și colab. au raportat că rata de supraviețuire de 3 ani a fost mai mare la o combinație de TACE și PEI (22%) decât la TACE monoterapie (4%) la pacienții cu CHC masiv și inoperabil [40].

Terapia transarterială

Diferența dintre fluxul sangvin în ficat și CHC constituie baza teoretică a terapiei transarteriale. Ficatul primește 25% din aprovizionarea sangvină din artera hepatică și 75% din vena portă, în timp ce CHC primește 90% de sânge necesar din artera hepatică și numai 10% din vena portă [41]. Această diferență oferă o oportunitate pentru obstrucția transarterială cu sau fără chimioterapie regională, pentru a bloca alimentarea cu sânge a CHC și a induce necroza tumorală, fără a influența în mod semnificativ distribuția sangvină la ficat [42]. Terapia transarterială include chemoembolizare transarterială (TACE), embolizare transarterială (TAE), chimio-

rapie transarterială și radioembolizare transarterială, dar procedura optimă rămâne încă controversată. Eficacitatea terapiei transarteriale rămâne, de asemenea, discutabilă.

Ultimele metaanalize, care au inclus șase studii de evaluare TACE comparativ cu grupa de control și trei studii de evaluare TAE versus grupa de control, au concluzionat că TACE sau TAE nu a crescut în mod semnificativ supraviețuirea la pacienții cu CHC inoperabil, comparativ cu lotul de control, și nu era nicio dovadă fermă de a susține sau de a respinge utilizarea TACE sau TAE [43]. Este necesar de notat că în unele cazuri terapia transarterială provoacă disfuncție hepatică din cauza blocului arterial și scăderea bruscă a aportului de oxigen în ficat.

Preparatul Sorafenib

Sorafenibul se utilizează în stadiul avansat al CHC, fiind un inhibitor de tirozin kinază a receptorilor factorilor endoteliali vasculari de creștere (VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3) și inhibitor al tirozin kinazei receptorilor factorului de creștere h – derivați trombocitar (PDGFRh) [44]. Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a ajuns la concluzia că sorafenibul mărește semnificativ supraviețuirea generală, timpul mediu până la progresarea radiologică la pacienții cu CHC avansat [18].

Sorafenibul a fost aprobat de FDA pentru tratamentul CHC inoperabil și este recomandat ca terapie de primă linie pentru cei cu CHC care nu pot beneficia de alt tratament și la care este mai eficient decât TACE sau terapia ablativă locală [7]. A fost realizată o subanaliză pentru evaluarea mai multor factori de risc implicați în oncogeneza CHC, care a arătat că sorafenibul de asemenea poate fi benefic pentru pacienții cu CHC legat de consumul de alcool sau de hepatita B sau C [45].

Deoarece prognosticul pentru pacienții cu CHC avansat este rezervat, iar răspunsul la sorafenib rămâne scăzut și supraviețuirea globală mediană este extinsă doar cu 2.8 luni [18], pentru a optimiza efectele benefice ale sorafenibului s-au propus terapii combinate, care cuprind sorafenibul și chimioterapia convențională sau TACE. Un studiu randomizat a comparat combinația de sorafenib și doxorubicină cu doxorubicina singură și s-a dovedit că timpul mediu până la progresare a fost de 6,4 luni față de 2.8 luni, media supraviețuirii generale – de 13.7 luni versus 6.5 luni, iar supraviețuirea fără progresarea bolii – de 6.0 luni față de 2.7 luni, respectiv. Aceste constatări confirmă eficacitatea sorafenibului pentru CHC avansat, dar nu dovedesc că combinația de sorafenib și doxorubicină este superioară față de sorafenibul singur. Mai mult decât atât, doxorubicina a fost deja

exclusă din schema de chimioterapie pentru CHC de un alt studiu randomizat controlat [46].

A fost raportat că pacienții cu CHC care răspund la TACE nu necesită un tratament suplimentar cu sorafenib. Cu toate acestea, un studiu randomizat care a inclus 80 de pacienți cu infecție cronică VHC a descoperit că TACE convențională, urmată de sorafenib, are rezultat într-un timp semnificativ mai lung până la progresarea bolii [47]. Având în vedere aceste rezultate controversate, sunt necesare studii suplimentare cu un număr mai mare de pacienți, pentru a valida efectele tratamentului cu sorafenib după TACE. Terapia sincronă cu sorafenib și TACE de asemenea a fost analizată retrospectiv, și cercetătorii au descoperit că supraviețuirea generală medie în grupul cu tratament combinat a fost de 27 luni, comparativ cu 17 luni în grupul doar cu TACE [48].

Chimioterapia

Alegerea chimioterapiei pentru CHC este extrem de limitată. Chimioterapia sistemică cu doxorubicină, gemcitabină sau cu regimuri combinate este aplicată în îngrijirile paliative și oferă doar o îmbunătățire minimă a supraviețuirii pacienților cu CHC. Rezistența CHC la preparate este principala cauză de eșec în chimioterapia sistemică. Doxorubicina este un agent anticancerigen utilizat frecvent în practica clinică. Cu toate acestea, tratamentul intravenos cu doxorubicină are o eficacitate destul de limitată la pacienții cu CHC [49].

Un studiu prospectiv, randomizat, controlat a arătat că doxorubicina în monoterapie a oferit o creștere doar de 3 săptămâni în valoarea medie de supraviețuire, în comparație cu absența chimioterapiei. Mai mult decât atât, tratamentul cu doxorubicină a provocat complicații severe, cum ar fi septicemia și cardiotoxicitatea, care nu puteau să fie tolerate de către pacienți [50]. Toxicitatea gemcitabinei este mai puțin severă decât cea a doxorubicinei, dar eficiența terapeutică a medicamentului este similară.

Un studiu de fază II cu gemcitabină la pacienții cu CHC avansat a arătat că gemcitabina a avut doar efecte antitumorale minime. Un studiu randomizat de fază III a fost efectuat pentru a investiga dacă combinația de cisplatin, interferon, doxorubicină și fluorouracil (PIAF) a fost mai eficientă în tratamentul CHC, comparativ cu doxorubicina singură. Rata de supraviețuire medie în grupul cu doxorubicină și în grupul PIAF a fost de 6.83 luni și 8.67 luni, respectiv, și nu s-a detectat nicio diferență semnificativă. Cu toate acestea, tratamentul cu combinația PIAF a crescut în mod semnificativ incidența complicațiilor chimioterapice, cum ar fi neutropenie, trombocitopenie și hipokaliemie. Împreună, aceste rezultate demonstrează că chimioterapia convențională este ineficientă în CHC [48].

Concluzii

CHC este o boală complicată, asociată cu mulți factori de risc, care au un impact negativ direct asupra sănătății pacienților, terapiei alese, decursului și prognosticului bolii.

Datele actuale demonstrează că tratamentul potențial curativ duce la rezultate bune în stadiul foarte incipient și în stadiul incipient al CHC. Cu toate acestea, eficiența terapeutică pentru marea majoritate a pacienților cu CHC trebuie să fie intensificată în timp foarte scurt.

Bibliografie

- Caldwell S., Park S.H. *The epidemiology of hepatocellular cancer: from the perspectives of public health problem to tumor biology*. In: J. Gastroenterol., 2009; nr. 44 (Suppl. 19), p. 96–101.
- Venook A.P., Papandreou C., Furuse J. et al. *The incidence and epidemiology of hepatocellular carcinoma: a global and regional perspective*. In: Oncologist, 2010; nr. 15 (Suppl. 4), p. 5–13.
- El-Serag H.B., Marrero J.A., Rudolph L. et al. *Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma*. In: Gastroenterology, 2008; nr. 134, p. 1752–1763.
- Davila J.A., Duan Z., McGlynn K.A. et al. *Utilization and Outcomes of Palliative Therapy for Hepatocellular Carcinoma: A Population-based Study in the United States*. In: J. Clin. Gastroenterol., 2012; nr. 46, p. 71–77.
- Cabrera R., Nelson D.R. *Review article: the management of hepatocellular carcinoma*. In: Aliment. Pharmacol. Ther., 2010; nr. 31, p. 461–476.
- El-Serag H.B. *Hepatocellular carcinoma*. In: N. Engl. J. Med., 2011; nr. 365, p. 1118–1127.
- Bruix J., Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. In: Hepatology, 2011; nr. 53, p. 1020–1022.
- Roayaie S., Obeidat K., Sposito C. et al. *Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two western centers*. In: Hepatology 2012.
- Kuang M., Xie X.Y., Huang C. et al. *Long-term outcome of percutaneous ablation in very early-stage hepatocellular carcinoma*. In: J. Gastrointest. Surg., 2011; nr. 15, p. 2165–2171.
- Livraghi T., Meloni F., Di Stasi M. et al. *Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice?* In: Hepatology, 2008; nr. 47, p. 82–89.
- Wang J.H., Wang C.C., Hung C.H. et al. *Survival comparison between surgical resection and radiofrequency ablation for patients in BCLC very early/early stage hepatocellular carcinoma*. In: J. Hepatol., 2012; nr. 56, p. 412–418.
- Cho Y.K., Kim J.K., Kim W.T. et al. *Hepatic resection versus radiofrequency ablation for very early stage hepatocellular carcinoma: a Markov model analysis*. In: Hepatology, 2010; nr. 51, p. 1284–1290.
- Peng Z.W., Lin X.J., Zhang Y.J. et al. *Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study*. In: Radiology, 2012; nr. 262, p. 1022–1033.
- Farinati F., Sergio A., Baldan A. et al. *Early and very early hepatocellular carcinoma: when and how much do staging and choice of treatment really matter? A multi-center study*. In: BMC Cancer, 2009; nr. 9, p. 33.
- Li L., Zhang J., Liu X. et al. *Clinical outcomes of radiofrequency ablation and surgical resection for small hepatocellular carcinoma: a meta-analysis*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2012; nr. 27, p. 51–58.
- Vitale A., Saracino E., Boccagni P. et al. *Validation of the BCLC prognostic system in surgical hepatocellular cancer patients*. In: Transplant. Proc., 2009; nr. 41, p. 1260–1263.
- Choi J.Y. *Treatment algorithm for intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma: Korea*. In: Oncology, 2011; nr. 81(Suppl. 1), p. 141–147.
- Llovet J.M., Ricci S., Mazzaferro V. et al. *Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma*. In: N. Engl. J. Med., 2008; nr. 359, p. 378–390.
- Young A.L., Adair R., Prasad K.R. et al. *Hepatocellular carcinoma within a noncirrhotic, nonfibrotic, seronegative liver: surgical approaches and outcomes*. In: J. Am. Coll. Surg., 2012; nr. 214, p. 174–183.
- Rahbari N.N., Wente M.N., Schemmer P. et al. *Systematic review and meta-analysis of the effect of portal triad clamping on outcome after hepatic resection*. In: Br. J. Surg., 2008; nr. 95, p. 424–432.
- Ng K.K., Vauthey J.N., Pawlik T.M. et al. *Is hepatic resection for large or multinodular hepatocellular carcinoma justified? Results from a multi-institutional database*. In: Ann. Surg. Oncol., 2005; nr. 12, p. 364–373.
- Jarnagin W.R. *Management of small hepatocellular carcinoma: a review of transplantation, resection, and ablation*. In: Ann. Surg. Oncol., 2010; nr. 17, p. 1226–1233.
- Breitenstein S., Apestegui C., Petrowsky H. et al. *“State of the art” in liver resection and living donor liver transplantation: a worldwide survey of 100 liver centers*. In: World J. Surg., 2009; nr. 33, p. 797–803.
- Thakrar P.D., Madoff D.C. *Preoperative portal vein embolization: an approach to improve the safety of major hepatic resection*. In: Semin. Roentgenol., 2011; nr. 46, p. 142–153.
- Chang W.T., Kao W.Y., Chau G.Y. 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.
- Kudo M. *Adjuvant therapy after curative treatment for hepatocellular carcinoma*. In: Oncology, 2011; nr. 81 (Suppl. 1), p. 50–55.
- Chan A.C., Poon R.T., Cheung T.T. et al. *Survival analysis of re-resection versus radiofrequency ablation for intrahepatic recurrence after hepatectomy for hepatocellular carcinoma*. In: World J. Surg., 2012; nr. 36, p. 151–156.
- Hu Z., Zhou J., Xu X. et al. *Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection*. In: PLoS ONE, 2012; nr. 7, p. e36587.
- Mazzaferro V., Llovet J.M., Miceli R. et al. *Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis*. In: Lancet. Oncol., 2009; nr. 10, p. 35–43.

30. Lee S.G., Hwang S., Moon D.B. et al. *Expanded indication criteria of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma at one large-volume center.* In: Liver Transpl., 2008; nr. 14, p. 935–945.
31. Hoffmann K., Hinz U., Hillebrand N. et al. *Risk factors of survival after liver transplantation for HCC: a multivariate single-center analysis.* In: Clin. Transplant., 2011; nr. 25, p. E541–E551.
32. de Lope C.R., Tremosini S., Forner A. et al. *Management of HCC.* In: J. Hepatol., 2012; nr. 56 (Suppl. 1), p. S75–S87.
33. Sauer P., Schemmer P., Uhl W., Encke J. *Living-donor liver transplantation: evaluation of donor and recipient.* In: Nephrol. Dial. Transplant., 2004; nr. 19 (Suppl. 4), p. iv11–iv15.
34. Sandhu L., Sandroussi C., Guba M. et al. *Living donor liver transplantation versus deceased donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparable survival and recurrence.* In: Liver Transpl., 2012; nr. 18, p. 315–322.
35. Taketomi A., Shirabe K., Toshima T. et al. *The long-term outcomes of patients with hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation: a comparison of right and left lobe grafts.* In: Surg. Today, 2012; nr. 42, p. 559–564.
36. DuBay D.A., Sandroussi C., Kachura J.R. et al. *Radio-frequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation.* In: HPB (Oxford), 2011; nr. 13, p. 24–32.
37. Bouchard-Fortier A., Lapointe R., Perreault P. et al. *Transcatheter arterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation: a retrospective study.* In: Int. J. Hepatol., 2011; p. 974514.
38. De Luna W., Sze D.Y., Ahmed A. et al. *Transarterial chemo-infusion for hepatocellular carcinoma as downstaging therapy and a bridge toward liver transplantation.* In: Am. J. Transplant., 2009; nr. 9, p. 1158–1168.
39. Dutkowski P., Oberkofler C.E., Bechir M. et al. *The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis.* In: Liver Transpl., 2011; nr. 17, p. 674–684.
40. Dutkowski P., Oberkofler C.E., Slankamenac K. et al. *Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era.* In: Ann. Surg., 2011; nr. 254, p. 745–753, discussion 753.
41. Zhang Z.M., Guo J.X., Zhang Z.C. et al. *Therapeutic options for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma.* In: World J. Gastroenterol., 2011; nr. 17, p. 1685–1689.
42. Tsochatzis E.A., Germani G., Burroughs A.K. *Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment.* In: Semin. Oncol., 2010; nr. 37, p. 89–93.
43. Oliveri R.S., Wetterslev J., Gluud C. *Transarterial (chemo)embolisation for unresectable hepatocellular carcinoma.* In: Cochrane Database Syst. Rev., 2011; p. CD004787.
44. Wilhelm S.M., Adnane L., Newell P. et al. *Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling.* In: Mol. Cancer Ther., 2008; nr. 7, p. 3129–3140.
45. Bruix J., Raoul J.L., Sherman M. et al. *Efficacy and Safety of Sorafenib in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma: Subanalyses of a Phase III Trial.* In: J. Hepatol., 2012.
46. Hoffmann K., Franz C., Xiao Z. et al. *Sorafenib modulates the gene expression of multi-drug resistance mediating ATP-binding cassette proteins in experimental hepatocellular carcinoma.* In: Anticancer Res., 2010; nr. 30, p. 4503–4508.
47. Sansonno D., Lauletta G., Russi S. et al. *Transarterial chemoembolization plus sorafenib: a sequential therapeutic scheme for HCV-related intermediate-stage hepatocellular carcinoma: a randomized clinical trial.* In: Oncologist, 2012; nr. 17, p. 359–366.
48. Qu X.D., Chen C., Wang J. et al. *The efficacy of TACE combined sorafenib in advanced stages hepatocellular carcinoma.* In: BMC Cancer, 2012; nr. 12, p. 263.
49. Thomas M.B., O'Beirne J.P., Furuse J. et al. *Systemic therapy for hepatocellular carcinoma: cytotoxic chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy.* In: Ann. Surg. Oncol., 2008; nr. 15, p. 1008–1014.
50. Sanyal A.J., Yoon S.K., Lencioni R. *The etiology of hepatocellular carcinoma and consequences for treatment.* In: Oncologist, 2010; nr. 15 (Suppl. 4), p. 14–22.

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