

Carcinomul hepatocelular (HCC)

GENERALITATI

Carcinomul hepatocelular (HCC), este o malignitate primară a hepatocitului, care conduce la deces în termen de 6-20 luni. Celulele de origine, sunt considerate a fi celulele stem hepatice, cu toate că acest lucru rămâne subiect de investigație. Tumorile progresează prin expansiune locală, diseminare intrahepatică și metastaze la distanță. Carcinomul hepatocelular apare frecvent la pacienții cu ciroză, apărând la 20-30 de ani ulterior insultei inițiale a ficatului. Cu toate acestea, 25% dintre pacienți nu au antecedente sau factori de risc pentru dezvoltarea cirozei. Gradul de disfuncție hepatică limitează opțiunile de tratament și mulți pacienți mor prin insuficiența hepatică ca și prin progresia tumorii. HCC este acum a treia cauză a deceselor provocate de cancer la nivel mondial, cu peste 500.000 de persoane afectate. Incidența HCC este cea mai mare în Asia și Africa, unde prevalența endemică mare de hepatita B și hepatita C predispune la dezvoltarea bolii hepatice cronice și ulterior a HCC.

Cu toate că este în prezent, la nivel mondial, una dintre cele mai comune cauze de deces prin cancer, un impact major asupra incidenței carcinomului hepatocelular ar trebui să fie obținut prin strategiile actuale de vaccinare pentru infecția cu virusul hepatitei B (VHB), screening și tratamentul pentru infecția cu virusul hepatitei C (VHC) și prin reducerea bolii hepatice alcoolice. Cu toate acestea, deoarece perioada de latență de la apariția leziunilor hepatice la dezvoltarea carcinomului hepatocelular este foarte lungă, poate dura mai mulți ani, până la scăderea incidenței carcinomului hepatocelular, ca urmare a acestor intervenții.

EPIDEMIOLOGIE

Frecvență

Deși carcinomul hepatocelular este mai puțin frecvent, cuprinzând doar 2% din totalul afecțiunilor maligne, de la mijlocul anilor 1980, incidența carcinomului hepatocelular a fost în creștere într-un ritm alarmant. Ratele de incidență ajustată cu vârsta au crescut de 2 ori între 1980 și 1998. O mare parte din această creștere este probabil din cauza infecției cu virusul hepatitei C, un factor de risc cunoscut pentru carcinomul hepatocelular. Mai recent, creșterea extraordinară în incidența obezității și diabetului zaharat, de asemenea, se consideră că ar contribui la creșterea incidenței carcinomului hepatocelular. Ficatul gras și hepatita steatozică nonalcoolică, în special la bărbați, poate duce la ciroză și carcinom hepatocelular.

Societatea Americană de Cancer estimează că 42.810 de noi cazuri de carcinom hepatocelular și cancer intrahepatic al canalului biliar au fost diagnosticate în 2020, Se estimează că aproximativ 30.160 de pacienți au murit de carcinom hepatocelular și cancerul al ductului biliar intrahepatic în 2020.

Carcinomul hepatocelular este a cincea cauză de cancer la bărbați și a opta cauză de cancer la femei în întreaga lume. Se estimează că aproximativ 905.677 (4,7%) de cazuri noi au fost diagnosticate în anul 2020. Incidența carcinomului hepatocelular la nivel mondial variază în funcție de prevalența hepatitei C și hepatitei B. Zone cum ar fi Asia și Africa sub-sahariană, cu rate ridicate ale hepatitei infecțioase, au o incidență mai mare de 120 de cazuri la 100.000.

În România incidența (ASR) estimată pentru cancerul hepatic în anul 2020 a fost de 3617 de cazuri, reprezentând 3,7% din toate cancerurile. Mortalitatea (ASR) estimată prin

cancerul hepatic pentru anul 2020 a fost de 3.380 de cazuri, reprezentand 6,2 % din toate decesele prin cancer.

Mortalitatea / Morbiditatea

Vindecarea, de obicei, prin intervenție chirurgicală, este posibilă, în mai puțin de 5% din totalul pacienților.

Supraviețuirea mediana din momentul diagnosticului este, în general, de 6 luni. Lungimea supraviețuirii depinde în mare măsură de gradul de ciroză al ficatului; pacienții cu ciroză hepatică au o supraviețuire mai scurtă și opțiuni terapeutice mai limitate; ocluzia venei porte, care apare de obicei, prevestește o supraviețuire chiar mai scurtă.

Complicațiile din carcinomul hepatocelular sunt datorate insuficienței hepatice; moartea are loc prin cașexie, sângerare variceală, sau (rareori) ruptura tumorii și sângerare în peritoneu.

Rasă

Carcinomul hepatocelular este cel mai frecvent întâlnit în rândul persoanelor din Asia, din cauza infecțiilor din copilărie cu hepatita B. Cu toate acestea, ca urmare a punerii în aplicare a programelor de vaccinare față de hepatita B în copilărie în multe țări din Asia, este de așteptat o scădere a incidenței carcinomului hepatocelular printre asiatici.

Sex

Carcinomul hepatocelular apare mai frecvent la bărbați decât la femei.

În Statele Unite, 74% din cazurile de carcinom hepatocelular apar la bărbați.

În zonele cu risc ridicat (China, Africa sub-sahariană, Japonia), diferența de incidență între sexe este mai pronunțată, cu un raport masculin/feminin de 8: 1.

Vârstă

Vârsta la diagnostic variază mult în funcție de distribuția geografică.

În Statele Unite și Europa, vârsta medie la diagnostic este de 65 de ani. Carcinomul hepatocelular este rareori diagnosticat la persoane mai tinere de 40 de ani. Cu toate acestea, între 1975 și 1998, grupa de vârstă 45-49 de ani a avut cea mai mare rată, cu o creștere de 3 ori a incidenței carcinomului hepatocelular.

În Africa și Asia, vârsta la diagnostic este substanțial mai tinere, aparând în a patra și a cincea decada de viață. Diagnosticul la o vârstă mai tânără, se consideră ca reflecta istoria naturală a hepatitei B și C, legate de carcinomul hepatocelular

FACTORI DE RISC

Ciroză

În general, ciroza de orice etiologie este factor de risc major pentru carcinomul hepatocelular. Aproximativ 80% dintre pacienții cu carcinom hepatocelular nou diagnosticați au ciroză preexistentă. Cauzele majore ale cirozei în Statele Unite sunt atribuite alcoolului, infecției cu virusul hepatitei C și infecția cu virusul hepatitei B.

Alcool

În Statele Unite, aproximativ 30% din cazurile de carcinom hepatocelular sunt legate de consumul excesiv de alcool. Consumul cronic de alcool (> 80 g /zi sau > 6-7 pahare pe zi) timp de mai mult de 10 de ani, crește riscul de carcinom hepatocelular de 5 ori. Aproximativ 50% dintre pacienții din SUA au istoric de abuz de alcool. Aproximativ 50% dintre alcoolici pot avea carcinom hepatocelular subclinic la autopsie.

Riscul de carcinom hepatocelular este mai mare odată ce pacientul oprește consumul de alcool, deoarece marii consumatori de alcool nu supraviețuiesc suficient de mult pentru a dezvolta cancer.

Riscul de carcinom hepatocelular la pacienții cu ciroză alcoolică decompensată este de aproximativ 1% pe an.

Infecția cu virusul hepatitei B

Incidența globală a infecției cronice cu virusul hepatitei B (VHB) este estimată la 350 de milioane de persoane; infecție cronică cu VHB este cea mai frecventă cauză de carcinom hepatocelular la nivel mondial. În Statele Unite, aproximativ 20% din cazurile de carcinom hepatocelular sunt legate de infecția cronică cu virusul hepatitei B.

Infecția cronică la persoanele cu ciroza crește riscul de carcinom hepatocelular de 1000 de ori.

Mecanismul prin care virusul hepatitei B cauzează carcinomul hepatocelular este considerat a fi dintr-o combinație de inflamație cronică și integrarea genomului viral în ADN-ul gazdei.

Într-un studiu din Taiwan, vaccinarea hepatitei B la nou-născuți și copii a arătat deja o scădere cu 75% a incidenței carcinomului hepatocelular la copii. Până în prezent, 135 de țări s-au adăugat la programele de vaccinare de rutină. Se anticipează că, odată cu punerea în aplicare a vaccinării la nivel mondial, incidența carcinomului hepatocelular legat de hepatita B va scădea.

Infecția cu virusul hepatitei C

Infecția cu Virusul hepatitei C (VHC) este o pandemie la nivel mondial care afectează 170 de milioane de persoane. Infecția cu VHC determină o rată mai mare de infecție cronică, comparativ cu infecția cu VHB (aproximativ 80% dintre subiecții infectați). Infecția cu VHC a devenit cea mai frecventă cauză de carcinom hepatocelular în Japonia și Europa și este de asemenea responsabilă pentru recenta incidență crescută în Statele Unite ale Americii. Aproximativ 2,7 milioane de americani au infecție cronică cu VHC. În Statele Unite, aproximativ 30% din cazurile de carcinom hepatocelular sunt considerate a fi legate de infecția cu VHC. Aproximativ 5-30% dintre persoanele cu infecție VHC dezvoltă boli hepatice cronice. În acest grup, aproximativ 30% progresează la ciroză, iar din acestea, aproximativ 1-2% pe an dezvoltă carcinom hepatocelular.

Riscul pe viață de carcinom hepatocelular la pacienții cu VHC este de aproximativ 5%, care apare la 30 de ani de la infectare.

Infecția concomitentă cu VHB crește și mai mult riscul; mulți pacienți sunt infectați concomitent cu ambele virusuri. Consumul de alcool în caz de hepatita cronică VHC dublează riscul de carcinom hepatocelular, comparativ cu infecția cu VHC singură.

Studii recente sugerează că tratamentul antiviral al infecțiilor cronice cu HCV poate reduce riscul de carcinom hepatocelular semnificativ.

Hemocromatoza

Pacienții cu hemocromatoza, mai ales în prezența cirozei, prezintă un risc crescut de a dezvolta carcinom hepatocelular. Carcinomul hepatocelular justifică aproximativ 30% din totalul deceselor legate de fier în hemocromatoza.

Aflatoxină

Acest cancerigen hepatic este un produs secundar al contaminării fungice a produselor alimentare în Africa sub-sahariană și Asia de Est și de Sud – Est. Aceasta provoacă leziuni ADN-ului și mutații ale genei p53. Oamenii sunt expuși la aflatoxină prin ingestia de alimente mucegăite găsite în cereale sensibile. Nivelurile dietetice în zonele endemice se corelează direct cu incidența carcinomului hepatocelular.

Asociații rare

Acestea includ ciroza biliară primară, steroizi androgenici, colangita sclerozantă primară, deficit de 1-antitripsina, Thorotrast, o substanța de contrast radioactivă, contraceptivele orale și porfiriea cutană tardă. Obezitatea și diabetul au fost implicate ca factori de risc pentru carcinomul hepatocelular, cel mai probabil prin dezvoltarea steatohepatitei nonalcoolice (NASH). În analiza unei baze de date, incidența carcinomului hepatocelular legat de boli de ficat gras nonalcoolic a crescut de 10 ori de la 0.03-0.46 la 100.000 între anii 1997 și 2005.

ANATOMIE

O înțelegere completă a abordării chirurgicale și intervenționale la ficat necesită o înțelegere globală a anatomiei și a vascularizației sale. Ficatul este cel mai mare organ intern, reprezentând 2-3% din greutatea corporală totală la un adult. El ocupă cadranul drept superior al abdomenului, înconjoară vena cavă inferioară și se atașează la diafragm și peritoneul parietal prin diverse ligamente.

Alimentarea vasculară a ficatului cuprinde două surse de intrare care merg prin ligamentul hepatoduodenal, după cum urmează: artera hepatică și vena porta.

Artera hepatică este în general derivată din trunchiul celiac, care își are originea în aorta ventrală la nivelul diafragmei. Artera hepatică furnizează 30% din fluxul sanguin la nivelul parenchimului hepatic normal, dar mai mult de 90% pentru tumorile hepatice, incluzând atât HCC cât și leziunile metastatice.

Cealaltă sursă principală a vascularizației hepatice este vena portă, care transportă 70-85% din sânge în ficat. Vena porta este confluența dintre vena splenică și vena mezenterică superioară, care drenează sangele venos de la intestine, pancreas, stomac și splină.

Drenajul venos primar al ficatului se face prin trei vene hepatice mari care intră în vena cavă inferioară adiacentă diafragmei. Vena hepatică dreaptă este, în general, de formă ovală, cu axa lungă în linia venei cave. Venele hepatice mijlocie și stângă intra în vena cavă inferioară printr-un singur orificiu la aproximativ 60% dintre indivizi. În plus, există 10-50 vene hepatice mici, care drenează direct în vena cava.

Anatomia biliară a ficatului, în general, urmează diviziunile arteriale hepatice. Canalul biliar comun emite canalul cistic și devine canalul hepatic. Canalul hepatic apoi se împarte în două sau trei canale suplimentare de drenare a ficatului. Există o variație semnificativă în anatomia biliară, și, prin urmare, imagistica atentă preoperatorie este vitală înainte de rezecția hepatică majoră.

Anatomia vasculară a ficatului definește segmentele sale funcționale. Bismuth a sintetizat cunoștințele existente și noua perspectivă asupra anatomiei ficatului. El a definit hemificatul drept și stâng, care sunt delimitate printr-o linie care leagă fosa vezicii biliare și vena cava inferioară, mergând aproximativ paralel cu vena hepatică medie, care este ușor spre stânga.

Hemificatul drept (lob) este împărțit în patru segmente (5, 6, 7, 8), fiecare dintre acestea fiind aprovizionate cu sânge de o ramură a venei porte. Hemificatul drept drenează sângele prin vena hepatică dreaptă. Hemificatul stâng (lobul) este format din trei segmente (2, 3, 4). Segmentul 4 este cel mai medial și este adiacent venei hepatice medii. Segmentele 2 și 3 alcătuiesc partea laterală stângă, sunt în partea stângă a ligamentului falciform și drenează prin vena hepatică stângă. În final, segmentul 1 (lobul caudat) se află în spatele spațiului port și adiacent venei cave.

În general, rezecția ficatului este împărțită în următoarele două categorii principale :

-rezecții neanatomice (în pană) sunt, în general, rezecții de ficat limitate, fără a respecta aprovizionarea vasculară.

– rezecții chirurgicale care implica îndepărtarea unuia sau mai multora dintre cele opt segmente ale ficatului.

În mod obișnuit, o hepatectomie dreapta se referă la îndepărtarea segmentelor 5-8, o hepatectomie dreapta extinsă include segmentele 4-8, o hepatectomie stânga include segmentele 2-4 și o hepatectomie stânga extinsă include segmentele 2, 3, 4, 5 și 8. O sectionectomie laterală stângă include doar segmente 2 și 3. Lobul caudat poate fi îndepărtat ca o rezecție izolată sau ca o componentă a unuia dintre rezecțiile mai extinse menționate mai sus. Gradul de rezecție care poate fi tolerat se bazează pe starea de sănătate a ficatului restant.

FIZIOPATOLOGIE

Fiziopatologia HCC nu a fost elucidată definitiv și este în mod clar un eveniment multifactorial. În 1981, după ce Beasley a legat infecția cu virusul hepatitei B (VHB) de apariția HCC, se credea că a fost identificată cauza HCC. Cu toate acestea, studiile ulterioare nu au identificat infecția cu VHB ca un factor de risc major independent și a devenit aparent că cele mai multe cazuri de HCC s-au dezvoltat la pacienții cu ciroza hepatică de diferite etiologii, incluzând pacienții cu markeri negativi pentru infecția cu VHB și care s-au dovedit a avea ADN-ul VHB integrat în genomul hepatocitului.

Inflamație, necroză, fibroză și regenerare în curs de desfășurare caracterizează ficatul cirotic și contribuie la dezvoltarea HCC. La pacienții cu VHB, la care se poate dezvolta HCC într-un ficat care nu este franc cirotic, fibroza este de obicei prezentă, sugerând regenerare. Prin contrast, la pacienții cu virusul hepatitei C (VHC), HCC se prezintă invariabil într-un ficat mai mult sau mai puțin cirotic. Această diferență se poate referi la faptul că HBV este un virus ADN, care se integrează în genomul gazdă și produce proteina VHB X care poate juca un rol cheie de reglare în dezvoltarea HCC; VHC este un virus ARN care se multiplică în citoplasmă și nu se integrează în ADN-ul gazdă.

Procesele de boală, care au ca rezultat transformarea malignă, includ o varietate de căi, dintre care multe pot fi modificate de factori externi și de mediu și în cele din urmă duc la schimbări genetice care întârzie apoptoza și cresc proliferarea celulară.

Au fost făcute eforturi pentru a elucidă căile genetice care sunt modificate în timpul hepatocarcinogenezei. Printre genele candidate implicate, *genele p53, PIKCA și β -catenin* par a suferi cel mai frecvent mutații la pacienții cu HCC. Investigatii suplimentare sunt necesare pentru a identifica căile de semnal care sunt perturbate, ceea ce duce la diviziunea necontrolată în HCC. Două căi implicate în diferențierea celulară (Wnt- β -catenina, Hedgehog) par să fie frecvent modificate în HCC. Semnalizarea suprareglată Wnt pare a fi asociată cu adenoame preneoplazice cu o rată mai mare de transformare malignă.

În plus, există studii despre mutații de inactivare ale genei de remodelare a cromatinei ARID2 în patru subtipuri majore de HCC. Un total de 18,2% dintre persoanele cu HCC asociat VHC în Statele Unite și Europa adapostesc mutații de inactivare ARID2. Aceste constatari sugerează faptul că ARID2 este o genă supresoare tumorală frecvent mutată în acest subtip tumoral.

Deși diferiți noduli sunt frecvent găsiți în ficatul cirotic, incluzând noduli displazici și de regenerare, nu există o progresie clară din aceste leziuni la HCC. Studiile prospective sugerează că prezența nodulilor displazici cu celule mici transmite un risc crescut de HCC, dar nodulii displazici cu celule mari nu au fost asociați cu un risc crescut de HCC. Dovezile care leagă nodulii displazici cu celule mici de HCC includ prezența markerilor de proliferare conservați și prezența nodulului tumoral în nodulul displazic la evaluarea patologică. Acest termen descrie prezența unui focar de HCC într-un nodul mai mare

de celule displazice mici. Unii cercetători au speculat că HCC se dezvoltă din celule stem hepatice care proliferază ca răspuns la regenerarea cronică cauzată de leziuni virale. Celulele din noduli mici displazici par să poarte markeri similari cu celule progenitoare sau stem.

SEMNE SI SIMPTOME

Istoric

Pacienții prezintă, în general, simptome de ciroză avansată:

- prurit, icter, splenomegalie, sângerare variceală, cașexie,
- creșterea circumferinței abdominale (ocluzie a venei porte prin trombus cu dezvoltarea rapidă a ascitei),
- encefalopatie hepatică
- dureri în hipocondrul drept

Examen clinic

Icter, ascită, hepatomegalie, stigmat alcoolice (contractura Dupuytren, angiom în păianjen), asterixis, edeme gambiere, circulația venoasă colaterală periombilicală, vene hemoroidale marite. Tumorile sunt multifocale în ficat în 75% din cazuri. Tardiv în evoluția bolii, se pot dezvolta metastaze în plamani, vena portă, noduli periportali, os sau creier.

Semne și simptome:

- dureri în hipocondrul drept sau umărul drept,
- scădere ponderală, inapetență,
- febră, tumoră hepatică,
- semne de ciroză hepatică decompensată (ascită, edem, icter, hepatomegalie, splenomegalie).

SINDROAME PARANEOPLAZICE

1. Hipoglicemie
2. Hipercalcemie
3. Eritrocitoză în 3-12%
4. Hipercolesterolemia în 10-40%
5. Disfibrinogenemie
6. Sindrom carcinoid
7. Porfirie cutanată tardivă
8. Modificări sexuale: ginecomastie, atrofia testiculară și pubertatea precoce
9. Creșterea globulin-binding-tyroxinei.

DIAGNOSTICUL UNUI NODUL HEPATIC

Nodul hepatic se descoperă incidental sau la screening. Dacă nodulul este < de 1 cm, se efectuează CT/MRI la 3-6 luni. Dacă nodulul este stabil se continuă urmărirea imagistică la 3-6 luni. Dacă nodulul crește și este între 1-2 cm sau ≥ 2 cm se recomandă biopsie hepatică sau FNA. Dacă este pozitiv este HCC confirmat și mai departe este supus tratamentului. Dacă este negativ se urmărește în continuare prin imagistică și repetarea biopsiei.

La pacienții cu leziuni intrahepatice la ultrasonografie sau CT și cu niveluri normale ale AFP și care nu sunt adecvați pentru tratament curativ, dar sunt candidați pentru tratamentul paliativ, este necesară biopsia tumorală cu ac fin.

La pacienții la care nu se ia în considerare tratamentul paliativ nu se recomandă punctia tumorală datorită riscului hemoragiilor, rupturii tumorale și înșămânțării tumorale.

STUDII DE LABORATOR

Analize precum bilirubina totală, aspartat aminotransferaza (AST), fosfataza alcalină, albumina, și timpul de protrombină arata rezultate in concordanta cu diagnosticul de ciroza.

Alfa-fetoproteina (AFP) este crescuta la 75% din cazuri. Nivelul cresterii se corelează invers proporțional cu prognosticul. O crestere mai mare de 400 ng/ml prezice un carcinom hepatocelular cu specificitate mai mare de 95%. În situatia unei mase tumorale care creste, ciroza si absența hepatitei acute, in mai multe centre se utilizeaza un nivel mai mare de 1000 ng /ml , ca dovada prezumtiva de carcinom hepatocelular (fara biopsie). AFP este inadecvat pentru screening din cauza ratei ridicate de rezultate fals pozitive în hepatita activă; ea începe sa crească numai atunci când are loc invazia vasculară. Valoarea normală a AFP nu exclude HCC (ficat cirotic și noncirrhotic)

Des-gamma-carboxi protrombina(DCP) a fost studiata ca un biomarker pentru diagnosticarea precoce a carcinomului hepatocelular. Lok și colab au constatat că sensibilitatea și specificitatea DCP in momentul diagnosticului de carcinom hepatocelular a fost de 74% și 86%, respectiv, la o valoare prag de 40 mAU/ml și 43% și 100%, respectiv, la un prag de 150 mAU/ml. Cu douăsprezece luni inainte de diagnostic, sensibilitatea și specificitatea la un prag de 40 mAU / ml a fost de 43% și respectiv 94%. Combinând DCP cu AFP s-a crescut sensibilitatea la 91% , dar a redus specificitatea la 74%. Lok și colab ajuns la concluzia că DCP nu este optim pentru detectarea precoce HCC.

Rezultatele de laborator sugestive sau care indică severitatea bolii includ următoarele:

- Anemia – hemoglobina scăzută poate fi legată de sângerare din varice sau din alte surse.
- Trombocitopenie – Un număr de trombocite sub 100.000 /mcl este extrem de sugestiv de hipertensiune portala semnificativa / splenomegalie.
- Hiponatremia este frecvent întâlnita la pacienții cu ciroză și ascită și poate fi un marker al bolii hepatice avansate.
- Creșterea nivelului creatininei serice poate reflecta boală renală intrinsecă sau sindromul hepatorenal.
- prelungirea timpului de protrombină (TP)/INR reflectă agravarea semnificativă a funcției hepatice, care poate împiedica rezecția.
- Valori crescute ale enzimelor hepatice reflectă hepatită activă din cauza unei infecții virale, consumul actual de alcool sau alte cauze
- Nivelul crescut al bilirubinei indică de obicei o boală hepatică avansată.
- Hipoglicemia poate reprezenta o boală hepatică în stadiu terminal(nu exista depozite de glicogen).

Datele de laborator asociate cu anumite etiologii de boală includ următoarele:

- antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) / anticorpi anti-HBc, anticorpi anti HCV
- Creșterea saturației de fier (> 50%) – hemocromatoza la baza cirozei
- Nivelurile scăzute de alfa 1-antitripsină- deficiența de α1-antitripsina
- fenomene paraneoplazice
- Creșterea AFP – nivele mai mari de 400 ng / ml sunt considerate diagnostice cu studii imagistice adecvate.
- Hipercalcemia – producerea ectopică de hormon paratiroidian este posibilă în 5-10% dintre pacienții cu HCC.
- Trombocitoză (creștere normală/rapidă a numărului de trombocite la pacienții cu antecedente de trombocitopenie).

STUDII IMAGISTICE

Se obține imagistica hepatică cu ajutorul ecografiei, scanare CT sau RMN. Atunci când este efectuată pentru un carcinom hepatocelular suspect, din cauza unei AFP în creștere, fiecare test are o șansă de 70-85% de a găsi o leziune solitară; Sensibilitatea este mai mare în caz de tumori multiple.

Ecografia este alegerea cea mai puțin costisitoare pentru screening, dar este foarte dependentă de operator. O leziune suspectă pe sonograma necesită, în general, studii suplimentare imagistice pentru a confirma diagnosticul și stadiul tumorii. Sensibilitatea ecografiei pentru detectarea micilor noduli este scăzută. Un avantaj este că imagistica Doppler poate fi efectuată în același timp, pentru a determina permeabilitatea venei porte.

Scanarea CT trebuie să folosească tehnica trifazică atunci când se efectuează (fără contrast, apoi cu imagistica precoce[arterială] și tardivă[portala]). Adăugarea imagisticii fazei arteriale la scanarea CT conventională crește numărul de noduli tumorali detectați. Din nefericire, în ficatul cirotic nodular, sensibilitatea de scanare a CT pentru detectarea carcinomului hepatocelular este scăzută. Scanarea CT are avantajul suplimentar de a detecta boala extrahepatică, în special limfadenopatie.

RMN-ul poate detecta leziuni mai mici și poate fi de asemenea folosit pentru a determina fluxul în vena portă. Sensibilitatea generală a RMN-ului este considerată a fi similară cu cea a scanării CT trifazic. Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză hepatică nodulară, RMN-ul s-a dovedit a avea o mai bună sensibilitate și specificitate. Costul ridicat și accesul restricționat la RMN face ca utilizarea să pe scară largă să fie limitată.

Mai multe meta-analize au arătat că RMN-ul este mai sensibil pentru diagnosticul HCC decât CT.

Profilul imagistic clasic asociat cu o leziune a HCC se caracterizează prin captare arterială intensă sau intensificare urmată de eliminarea contrastului sau hipointensitate în faza venoasă neperiferică întârziată.

RMN-ul cu contrast pentru detectarea leziunilor de până la 2 cm are o sensibilitate acceptabilă (78%) și o specificitate excelentă (92%) atunci când criteriile sunt aplicate în context clinic adecvat la pacienții cu boală hepatică cunoscută.

Alți cercetători au sugerat că o constatare a intensificării arteriale clasice folosind o singură tehnică imagistică este suficientă pentru a diagnostica HCC la pacienții cu ciroză și noduli hepatici între 1 și 2 cm detectați în timpul supravegherii, reducând astfel necesitatea unei biopsii.

Dacă nu este detectată nicio masă tumorală folosind imagistica multifazică cu contrast sau dacă leziunea observată este cu siguranță benignă, atunci pacienții trebuie să revină la un program de screening (adică US și AFP în 6 luni). Dacă există suspiciunea că testul imagistic de diagnosticare a dat un rezultat fals negativ, atunci poate fi luată în considerare o metodă imagistică diferită cu sau fără AFP. Dacă observația este neconcludentă (adică nu este cu siguranță CHC, dar nu este cu siguranță nici benign), atunci se pot urmări discuții multidisciplinare și analize individualizate, inclusiv imagistică suplimentară sau biopsie.

Angiografia prezintă zona roșie caracteristică tumorală, din leziunile de carcinom hepatocelular. Imagistica mai puțin invazivă, prin scanare CT și RMN a scăzut necesitatea pentru acest mod de imagistică (angiografie). Angiografia este încă folosită pentru chemoembolizare, una dintre opțiunile de tratament pentru carcinomul hepatocelular.

Radiografia toracica poate demonstra metastaze pulmonare.

Scanare osoasă și CT sfera ORL au randament scăzut în absența unor simptome specifice.

Scanarea PET a fost evaluată în stabilirea experimentală, dar, până în prezent, rolul său este incert. Utilizarea de rutină a PET-CT pentru diagnostic sau stadializarea carcinomului hepatocelular nu este recomandată.

BIOPSIA HEPATICA este frecvent necesară pentru a stabili diagnosticul. În general, este favorizată core biopsia față de biopsie cu ac fin, deoarece pot fi obținute cantități mai mari de țesut, de multe ori cu parenchimul normal din jur.

Există controverse în ceea ce privește riscul potențial de însămânțare a tumorii de-a lungul tractului făcut de ac. Anumite studii au raportat o creștere a riscului (aproximativ 1/1000), în timp ce altele nu arată nici o diferență. Oricum, riscurile și complicațiile potențiale ar trebui să fie luate în considerare înainte de a efectua o biopsie.

Biopsia poate fi omisă într-un cadru clinic a unei mase tumorale care crește într-un ficat cirotic (> 2 cm) notată prin 2 tehnici imagistice coincidente cu cel puțin o imagistică care arată creșterea contrastului. De asemenea, o masă în creștere într-un ficat cirotic pe o modalitate imagistică cu un nivel AFP asociat mai mare de 500-1000 ng/ml este clinic diagnostică de carcinom hepatocelular.

Nevoia de biopsie trebuie evaluată cu atenție, în special în cazul în care riscul de complicații este mare. Decizia de a biopsia o leziune suspectată de a fi carcinom hepatocelular este subiectul unei controverse în curs de desfășurare. La pacienții cu tumori mari, care nu sunt candidați pentru rezecție sau transplant, biopsia în mod frecvent nu este indicată pentru a confirma diagnosticul înainte de inițierea procedurilor paliative, deoarece dovezile clinice și imagistice sunt convingătoare și biopsia este potențial riscantă.

La pacienții cu leziuni mai mici de 1 cm, mai puțin de 50% din leziuni vor fi maligne, iar rata de rezultate fals negative este mare. Astfel, se recomandă gestionarea conservatoare, cu monitorizare atentă și fără nici-o biopsie.

La pacienții cu leziuni între 1- 2 cm, o biopsie trebuie efectuată; acești pacienți au un risc semnificativ de tumori maligne. În cazul în care rezultatul este pozitiv, aceștia sunt candidați pentru rezecție, transplant, sau terapia ablativă. Ca și în leziunile mai mici, există o rată semnificativă de rezultate fals negative și urmărirea atentă este indicată la pacienții cu un rezultat negativ la biopsie.

Pacienții cu leziuni mai mari de 2 cm, ciroza, studii imagistice caracteristice și valori crescute ale AFP pot fi administrate fără biopsie. La acești pacienți, riscul de însămânțare tumoral trebuie luat în considerare. La pacienții cu date mai atipice privind studiile de imagistică, valoarea AFP ar trebui să nu fie supraaccentuată, deoarece un număr excesiv de pacienți prezentați pentru transplant nu au avut HCC.

Biopsia se efectuează în general percutanat sub control ultrasonografic sau CT. Înainte de a obține biopsie, paracenteza poate fi utilă la pacienții cu ascită masivă; În mod similar, transfuzia de trombocite poate fi necesară la pacienții cu ciroză cu trombocitopenie severă (<50.000). Riscul de sângerare nu se corelează cu creșterea ale timpului de protrombină.

Leziunile care sunt de 2-3 cm sau mai mici pot fi noduli displazici pe un fond cirotic. Acestea sunt, probabil, premaligne și efectuarea unei biopsii este deosebit de importantă pentru a le distinge de carcinomul hepatocelular. Ratele fals negative în

jur de 30-40% au fost raportate pentru biopsiile tumorile mai mici de 2 cm în dimensiune.

Cu ajutorul laparoscopiei se poate face o biopsie percutanată mai ușoară. Laparoscopia permite vizualizarea ficatului pentru a evalua gradul de ciroză în cazul în care o intervenție chirurgicală este avută în vedere.

Efectuarea unei biopsii poate fi necesară la pacienții care vor fi supuși rezecției indiferent de diagnostic.

CONSTATĂRI HISTOLOGICE

Histologia este destul de variabilă, variind de la tumori bine diferențiate la tumori anaplazice. Subtipul fibrolamelar este asociat cu un prognostic mai bun, probabil pentru că nu este asociat cu ciroză și este mai probabil să fie rezecabil. Prezența bilei intracelular sau colorarea pentru AFP poate fi de ajutor în a distinge carcinomul hepatocelular de alte boli maligne hepatice (de exemplu, colangiocarcinom). Imunohistochimia, folosind marcatorul Hep-Par 1, poate fi de ajutor în diagnostic. Aberațiile cromozomului 1 și 8 sunt caracteristici comune ale carcinomului hepatocelular, care pot fi detectate prin tehnica de hibridizare fluorescență in situ (FISH).

Tipuri histologice

I. Tumori epiteliale maligne

- 1) Carcinomul hepatocelular 90%
 - carcinomul hepatocelular fibrolamelar 1%
- 2) Hepatoblastomul
- 3) Colangiocarcinomul periferic și carcinomul colangiocelular 10%
- 4) Chistadenocarcinomul hepatic, carcinomul cu celule scuamoase

II. Tumori mezenchimale maligne (rare)

- angiosarcomul, hemangioendoteliosarcom
- leiomiomiom, fibrosarcom
- sarcom mezenchimal

III. Tumori metastatice

Tumorile care metastatizează cel mai frecvent în ficat în timpul evoluției lor naturale sunt: melanomul, carcinomul vezicii biliare, tumorile colonului, pancreasului și carcinomul sânului. Ca număr absolut metastazele cele mai frecvente apar în ordine descrescând de la: cancerul pulmonar, colonic, pancreatic, sânului, gastric.

DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL

- Noduli displazici în ciroză
- Hiperplazie nodulară fibroasă
- Boala metastatică
- Limfom hepatic primar
- Colangiocarcinom
- Ciroză
- Adenom hepatocelular

EVALUAREA PRETERAPUTICĂ

Evaluarea de laborator a pacienților cu carcinom hepatocelular nou diagnosticat (HCC) ar trebui să includă teste pentru a determina severitatea bolii hepatice subiacente și pentru a elucida etiologia bolii de bază. Studiile de laborator ar trebui să includă o hemogramă completă (CBC), electroliti, teste ale funcției hepatice, studii de coagulare (raport internațional normalizat [INR] și timpul de tromboplastină parțial [PTT]) și determinarea alfa-fetoproteinei (AFP).

Biopsia hepatică este indicată la pacienții cu HCC care sunt mai mari de 2 cm, cu un nivel scăzut de AFP sau la care este contraindicat tratamentul ablativ sau transplantul. La pacienții cu valori crescute ale AFP și caracteristici imagistice consistente, pacienții pot fi tratați prezumptiv pentru HCC fără o biopsie. Pacienții trebuie să fie supuși, de asemenea, evaluării pentru boala extrahepatică (metastaze pulmonare în primul rând), cu imagistică; acest lucru ar exclude terapia locoregională curativă.

Evaluarea preterapeutică se bazează pe:

- istoric, examen clinic,
- Hemograma (CBC, trombocite),
- teste hepatice (bilirubină, transaminaze, fosfatază alcalină)
- PT sau INR, albumina, BUN, creatinina
- markeri tumorali (alfa-fetoproteina > 500 μg/dl),
- ultrasonografia abdominală, ultrasonografia Doppler,
- CT abdominal, rezonanță magnetică (MRI)
- Radiografie toracică, Scintigrafie osoasă dacă este indicat

STADIALIZARE

Sistemul de stadializare TNM (Tumora, Nodul, Metastaze) deși acceptat pe scară largă, este într-adevăr util numai la pacienții care au efectuat rezecția chirurgicală. Aceasta este o mică minoritate de pacienți. Din moment ce majoritatea pacienților au boala inoperabilă și prognosticul depinde, de fapt, mai mult de starea ficatului decât de dimensiunea tumorii, au fost evaluate mai multe sisteme de stadializare care încorporează caracteristicile clinice ale ficatului și ale pacientului, cum ar fi ascita, implicarea venei porte și statusul de performanță. În prezent, probabil, cel mai folosit sistem Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a acceptat și sistemul de notare al Programului Italian de Cancer Hepatic (CLIP). CLIP atribuie un scor prognostic cumulativ variind de la 0-6 în funcție de clasa Child-Pugh, morfologia tumorii, nivelul alfa-fetoproteinei și tromboza venei porte, care poate prezice timpul de supraviețuire mediană. Sistemul BCLC include un algoritm de tratament care ajută deciziile individuale ale pacientului. Ambele sisteme au susținători puternici, iar fiecare a fost validat extern în mai multe populații.

Mai jos este un rezumat al celor 3 sisteme de stadializare.

Criterii de stadializare TNM pentru carcinomul hepatocelular:

American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM Staging for Hepatocellular Cancer (8th ed., 2017)

T-Tumora primară

- TX-tumora primară nu poate fi evaluată
- T0- nu există dovezi de tumora primară
- T1 – tumoră solitară fără invazie vasculară ≤2cm sau >2 cm, fără invazie vasculară
- T1a – tumoră solitară ≤2cm
- T1b - tumoră solitară > 2 cm fără invazie vasculară
- T2 – tumoră solitară >2 cm cu invazie vasculară sau tumori multiple, nici una mai mare de 5 cm
- T3 – tumori multiple, cel puțin una mai mare de 5 cm,
- T4 – o tumoră sau tumori multiple de orice mărime care implică o ramură majoră a venei porte sau hepatice sau tumoră cu invazia directă a organelor adiacente, altele decât vezica biliară sau cu perforația peritoneului visceral

N- Ganglioni(noduli) limfatici regionali

- N0 – nu exista o invazie ganglionară
- NX – nu exista metastaze ganglionare limfatice regionale
- N1 – exista implicare regională ganglionară

M-Metastaza la distanta

- M0 – nu exista metastaze la distanta
- M1 -prezența metastazelor in afara ficatului

	T	N	M
Stadiul IA	T1a	N0	M0
Stadiul IB	T1b	N0	M0
Stadiul II	T2	N0	M0
Stadiul IIIA	T3	N0	M0
Stadiul IIIB	T4	N0	M0
Stadiul IVA	Orice T	N1	M0
Stadiul IVB	Orice T	Orice N	M1

Grad histologic(G)

GX	Gradul histologic nu poate fi evaluat
G1	Bine diferentiat
G2	Moderat diferentiat
G3	Slab diferentiat
G4	Nediferentiat

Scorul de Fibroza

Scorul de fibroza este recomandat datorita valorii lui prognostice in supravietuirea generala. Acest sistem de scor utilizeaza o scala de la 0-6

F0	Scor de fibroza 0-4(fibroza absenta sau moderata)
F1	Scor de fibroza 5-6(fibroza severa sau ciroza)

Sistemul de notare CLIP (Programul Italian de Cancer Hepatic)

Un scor de 0-2 este alocat pentru fiecare dintre cele 4 caracteristici enumerate mai jos(clasa Child Pugh, morfologie tumorala, alfa fetoproteina si tromboza venoasa portală); un scor cumulativ care variaza de la 0-6 este scorul CLIP.

Clasa Child-Pugh:

- Clasa A = 0
- Clasa B = 1
- Clasa C = 2

Morfologie tumorala:

- Uninodular și extindere mai mică de 50% = 0

- Multinodular și extindere mai mică de 50% = 1
- Masiva și extensie mai mare de 50% = 2

Alfa-fetoproteina:

- Mai mica de 400 = 0
- Mai mare de 400 = 1

Tromboză venoasă portala:

- Absent = 0
- Prezent = 1

Supraviețuire estimată pe baza scorului CLIP

- CLIP 0 au o supraviețuire estimată de 31 luni;
- CLIP 1, supraviețuire de aproximativ 27 luni;
- CLIP 2, supraviețuire 13 luni;
- CLIP 3, supraviețuire 8 luni;
- CLIP 4-6, supraviețuire de aproximativ 2 luni.

Sistemul de notare Child-Pugh este cel mai frecvent instrument utilizat pentru evaluarea cirozei . Acesta cuprinde cinci parametri, bilirubina, albumina, timpul de protrombină, ascita clinica și encefalopatia clinica, fiecare dintre ele fiind marcate între unu și trei, în funcție de severitate. Limitarea cheie a sistemului de punctaj Child-Pugh este lipsa oricăror parametri ce țin de cancer în sine.

Parametri	Scor(puncte) pentru Anomalie		
	1	2	3
Encefalopatie(Grad)	NU	Grad 1-2/suprimata prin medicatie	Grad 3-4/refractara la medicatie
Albumina(g/dl)	<28g/l	28-35g/l	>35g/l
INR	1,7	1,7-2,3	<2,3
Ascita	NU	Moderata/suprimata prin medicatie	Severa/refractara la medicatie
Bilirubina(mg/dl) * pentru ciroza biliara primara	<2 <4	2-3 4-10	>3 >10

Clasa A=5-6 puncte; Clasa B=7-9 puncte; Clasa C=10-15 puncte

Clasa A=5-6 puncte: Risc operator bun

Clasa B=7-9 puncte: Risc operator moderat

Clasa C=10-15 puncte: Risc operator prost

Sistemul de stadializare Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) pentru carcinomul hepatocelular.

În sistemul BCLC, pacienții cu stadiul 0 au leziuni mai mici de 2 cm, niveluri normale ale bilirubinei și masuratori normale ale presiunii portale. Acești pacienți pot suferi de multe ori rezecție în condiții de siguranță, cu supraviețuire excelentă pe termen lung. Pacienții cu tumori mai mari (tumori unice < 5 cm sau ≤ 3 tumori < 3 cm) sunt luați în considerare pentru rezecția în cazul în care s-a păstrat funcția ficatului sau pentru transplant în cazul în care au ciroza decompensată.

La pacienții la care tumora depășește aceste măsurători, terapia paliativă poate fi oferită în funcție de rezerva hepatică, dar supraviețuirea pe termen lung (> 3 ani) se realizează la mai puțin de 10% dintre pacienți.

Sistemul de stadializare BCLC leagă stadiul tumorii, funcția hepatică, simptomele legate de cancer și PS la un algoritm de tratament bazat pe dovezi.

Sistemul identifică acei pacienți cu CHC precoce care pot beneficia de:

- tratament ablativ (stadiul 0 și A),
- stadiul intermediar (stadiul B) sau
- avansat (stadiul C) care pot beneficia de tratamente intraarteriale sau sistemice și
- cei cu o speranță de viață foarte slabă (stadiul D) care beneficiază de BSC (best supportive care).

Supraviețuire fără terapie este:

- > 5 ani pentru stadiul 0 și A,
- > 2,5 ani pentru stadiul B,
- > 1 an pentru stadiul C și
- 3 luni pentru stadiul D.

SCREENING

În ciuda utilizării pe scară largă a programelor de screening și supraveghere pentru carcinomul hepatocelular, eficacitatea și eficiența costurilor programelor de screening pentru pacienții la risc este neclară.

În general, incidența anuală a carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză este de aproximativ 1-4%. Studiile de screening au arătat că, deși leziunile pot fi descoperite într-un stadiu incipient, lipsa de opțiuni de tratament curativ la pacienții cu ciroză nu poate conduce la îmbunătățirea supraviețuirii. Pacienții cu hepatită cronică B, fără ciroză hepatică au o incidență anuală mult mai mică de a dezvolta carcinom hepatocelular, de 0,46%. Incidența carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatită cronică C, fără ciroză hepatică este chiar mai mică.

Programe de screening folosind AFP și o modalitate imagistică la pacienții cu hepatită B sau C, fără ciroză hepatică nu este cost-eficientă, având în vedere incidența scăzută a carcinomului hepatocelular la acești pacienți și costul ridicat al tehnicilor imagistice. Avantaj de supraviețuire cu screening-ul în aceste populații la risc nu a fost demonstrat. În cazul în care screening-ul se va efectua, AFP nu trebuie utilizat singur ca test de screening. În schimb, AFP ar trebui să fie combinat cu o modalitate imagistică (ecografie, CT) pentru a îmbunătăți sensibilitatea și specificitatea.

Pacienții cu risc crescut cuprind: pacienții cu ciroza hepatică de cauză virală sau non virală (HCV, AgHBs, alcool, hemocromatoză, deficit de antitripsina, ciroza biliară stadiu IV) și purtătorii de VHB fără ciroză.

La pacienții cu risc crescut se recomandă: determinarea alfa fetoproteinei (AFP) la 6 luni și ultrasonografia la 6 luni. Dacă se evidențiază nodul hepatic, mai departe, în funcție de mărimea acestuia se urmează algoritmul diagnostic. Dacă se constată o

crestere a AFP se recomanda evaluarea imagistica a ficatului(ecografie abdominala, CT/MRI hepatic). Daca se constata nodul hepatic in continuare se urmareste algoritmul diagnostic. Daca nu se evidentiaza noduli hepatici se urmareste prin AFP si imagistica hepatica la 6 luni.

Screening-ul are valoare în detectarea HCC într-un stadiu incipient, creste rata rezectiei si prelungeste supravietuirea cu un raport cost/eficienta acceptabil.

La pacientii cu risc crescut se recomanda screening prin US si AFP :

1. AFP crescut sau nodul ≥ 10 mm la US -se recomanda analize suplimentare(CT, RMN)
2. Nodul <10 mm la US -repete US si AFP la 3-6 luni
3. US negativa – Repeta US +AFP in 6 luni

TRATAMENT

INDICATIE TERAPEUTICA

Dupa evaluare exista urmatoarele situatii:

I. Boala operabila sau transplantabila

II. Boala inoperabila

III. Boala locala dar inoperabila datorita comorbiditatilor sau statusului prost de performanta

IV. Boala metastatica

I. Boala operabila sau transplantabila(prin statusul de performanta sau comorbiditati)

.Evaluare chirurgicala:

- Clasa Child-Pugh A,B
- fara hipertensiune portala
- localizare tumorala adecvata
- rezerva hepatica adecvata
- ficat restant adecvat

A Se recomanda: – rezectia tumorala daca este adecvat(preferat) sau

- terapie locoregionala: – Ablatie
- Terapie directionata arterial
- EBRT conformala sau stereotactica

B. Se recomanda transplatul daca este eligibil si indeplineste criteriile UNOS:

- AFP ≤ 1000 ng/ml
- o tumora ≤ 5 cm sau 2-3 tumori ≤ 3 cm fiecare
- nu exista invazie macrovasculara
- nu exista boala extrahepatica

Daca nu este eligibil pentru transplant se recomanda rezectie tumorala sau terapie locoregionala

– *Urmarirea* se face prin imagistica si AFP la 3-6 luni in primii 2 ani, apoi la 6-12 luni urmatorii 3 ani si ulterior anual. Pacientul trebuie trimis la un hepatolog pentru terapie antivirala pentru purtatorii de virusi hepatitici

II. Boala Nerezecabila(prin rezerva hepatica inadecvata sau localizarea tumorii)

Optiuni terapeutice:

1. Transplantul hepatic

Se recomanda transplatul daca este eligibil si indeplineste criteriile UNOS:

- AFP ≤ 1000 ng/ml

- o tumora ≤ 5 cm sau 2-3 tumori ≤ 3 cm fiecare
- nu exista invazie macrovasculara
- nu exista boala extrahepatica

Daca nu este candidat pentru transplant atunci se recomanda:

- 2.- terapie locoregionala:
- Ablatie
 - Terapie directionata arterial
 - EBRT conformala sau stereotactica

3. Alte optiuni:

- Trial clinic
- Terapie sistemica:
- Terapie de sustinere

III. Boala locala dar inoperabila datorita comorbiditatilor sau statusului prost de performanta cu boala extrahepatica minima sau nesigura

Optiuni terapeutice:

- 1.- terapie locoregionala:
- Ablatie
 - Terapie directionata arterial
 - EBRT conformala sau stereotactica

2.- Trial clinic

3.-Terapie sistemica:

4. Terapie de sustinere

IV Boala metastatica sau incarcatura tumorala hepatica extensiva

Optiuni terapeutice:

- 1.- Trial clinic
- 2.-Terapie sistemica
- 3.- Terapie de sustinere(best suportive care)

Modalitati de Tratament

Opțiunile de tratament disponibile depind de mărimea, numărul și localizarea tumorilor; prezența sau absența cirozei; riscul operator bazat pe gradul de extensie al cirozei și comorbiditatilor; statusul general de performanță; permeabilitatea venei porte și prezența bolii metastatice.

Inainte de instituirea tratamentului definitiv, cel mai bine este de a trata complicatiile cirozei cu diuretice, paracenteză pentru ascită, lactuloza pentru encefalopatie, Ursodiol pentru prurit, scleroză sau balon de compresiune pentru sângerare variceală și antibiotice pentru peritonită bacteriană spontană.

Rezectia chirurgicala si transplantul de ficat sunt singurele sanse de vindecare, dar au aplicabilitate limitata. Principalii factori de prognostic pentru rezecabilitate sunt mărimea tumorii și funcția hepatica.

**INDICATIILE TERAPEUTICE IN FUNCTIE DE STADIUL BARCELONA CLINIC LIVER
CANCER (BCLC)**

STADIUL	CARACTERISTICI	Tratament recomandat	Constrângeri de indicație bazate pe încarcatura tumorală și funcția ficatului	Tratament alternativ
0-A	-tumora unica de orice marime -pana la 3 noduli ≤ 3 cm -functie hepatica prezervata -ECOG PS 0	Rezectie Transplant Alatie termala TACE	Marimea si functia adecvata a ficatului restant Marimea ≤ 5cm, ≤ 3 noduli marimea ≤ 3cm, neadiacent la vasele sanguine sau biliare contraindicatii la rezectie sau ablatie termala. Legătura către transplant	SBRT(stereotactic body radiotherapy) HDR(high dose rate); brachithery SIRT(selective internal radiotherapy)
B	-noduli multipli -functie hepatica prezervata -ECOG PS 0	TACE	marimea 5-10cm noduli tumorali accesibili la cateterism supraselectiv	Transplant Rezectie Terapie sistemica SIRT-RT interna selectiva (boala limitata la ficat, functie hepatica buna, terapie sistemica neadevata)
C	Invazie portala Diseminare extrahepatica Functie hepatica prezervata ECOG PS 0	Atezolizumab+bevacizumab (prima linie) <i>Optiuni:</i> Sorafenib(prima linie) Lenvatinib(prima linie) <i>Standard dupa Sorafenib</i> Cabozantinib(categoria 1)	Child-Pugh A Child-Pugh A Child-Pugh A Child-Pugh A	

		Regorafenib (categoria 1) Ramuracimab (categoria 1) Nivolumab+ipilimumab(SUA) <i>Optiuni dupa atezolizumab+bevacizumab/lenvatinib:</i> Sorafenib Lenvatinib Cabozantinib Regorafenib Ramucirumab	Tolerabilitate la sorafenib(regorafenib) AFP>400ng/ml pentru ramucirumab	
D	Funcție hepatică în stadiu avansat ECOG 3-4	BSC(best suportive care)		

Doar aproximativ 5% dintre pacienții cu carcinom hepatocelular sunt adecvati pentru transplant; acești pacienți pot avea o supraviețuire la 5 ani mai mare de 75%, cu rate de recidivă a tumorii mici de 15% la 5 ani. Terapiile locale sunt chemoembolizarea, ablația cu etanol, ablație prin radiofrecvență, crioablația și radioterapia. Pacienții a căror boală este downstadializată în urma chemoembolizării pot fi eligibili pentru transplant. Tratamentul sistemic cu chimioterapie poate fi utilizat pentru boala avansată.

Recomandări de tratament pentru pacienții cu stadiul incipient al bolii rezecabilă

- Pentru pacienții cu carcinom hepatocelular stadiu incipient, o hepatectomie parțială poate fi curativă; Cu toate acestea, funcția hepatică în general a unui pacient, evaluarea tumorii și anatomia ficatului trebuie luate în considerare.
- Rezeția este recomandată în cazul pacienților care au păstrat funcția hepatică, în general, clasa Child-Pugh A (risc operator bun) fără hipertensiune portală.
- Transplantul hepatic oferă de asemenea pacienților o opțiune de tratament potențial curativă în carcinomul hepatocelular precoce.

Recomandări de tratament pentru pacienții cu boală nerezecabilă la care terapia locală nu a reușit, care nu sunt candidați pentru terapia locală sau care au boala metastatică

- Pentru pacienții care nu sunt candidați pentru rezeție, transplantul de ficat ar trebui să fie oferit celor care au o singură tumoră ≤ 5 cm în diametru, sau 2-3 tumori fiecare ≤ 3 cm în diametru, care nu au nici o afectare macrovasculară sau care nu au nici o boala extrahepatică.
- Dacă este posibil terapiile locale trebuie utilizate înainte de începerea tratamentului sistemic pentru boala inoperabilă limitată, cum ar fi ablația (radiofrecvență, crioablația, injecție percutanată de alcool sau cu microunde), chemoembolizarea transarterială, radioembolizarea (microsfere cu ytriu-90) sau radioterapie corporeală stereotactică externă.

Recomandări de tratament sistemic pentru boala metastatică inoperabilă și avansată la pacienții cu scor Child-Pugh A sau B (risc operator moderat).

TERAPIA CHIRURGICALA HEPATECTOMIE PARȚIALĂ

În Statele Unite, rezecția este posibilă numai la 5% dintre pacienți. În general, leziunile solitare de carcinom hepatocelular limitate la ficat, fără invazie vasculară, cu funcție hepatică bine conservată, au cele mai bune rezultate. Deși nu există criterii stricte în ceea ce privește dimensiunea tumorii, mulți chirurghi folosesc un prag al măririi tumorale mai mic de 5 cm. Ratele de supraviețuire la cinci ani pentru leziunile rezecabile variază foarte mult de la 30% la 90% pentru leziunile de carcinom hepatocelular în stadiu incipient. Carcinomul fibrolamelar hepatocelular poate avea un prognostic mai bun pe supraviețuire după rezecția chirurgicală din cauza unei dimensiuni mai favorabile, cu o locație predominant în lobul stâng și absența cirozei în partea neafectată a ficatului.

Evaluarea adecvată a pacienților înainte de rezecție este crucială, deoarece mortalitatea intraoperatorie este dublă la ciroșici comparativ cu pacienții nonciroșici. Inspecția preoperatorie laparoscopică ajută la diagnosticarea atât a tumorii cât și a gradului de ciroză. Factorii locali hepatici, mai degrabă decât caracteristicile asociate tumorilor pot fi esențiali în recurența tumorală după rezecție chirurgicală. De exemplu, un studiu a constatat că nivelul ADN-ului VHB în țesutul hepatic din jurul tumorii a fost un factor determinant al recurenței, mai degrabă decât cantitatea de ADN-VHB din tumora rezecată.

Rezecția hepatică este operația de alegere pentru pacienții cu tumori mai mici de 5 cm în absența cirozei. Acești pacienți pot tolera adesea rezecția până la 50% din volumul total al ficatului. La acești pacienți, o mortalitate operatorie mai mică de 2%, poate fi de așteptat în centre experimentate. La pacienții cu ciroză, gradul de rezecție hepatică, care poate fi tolerată este mult mai limitat. Hipertensiunea portală clinic evidentă (definită ca un gradient de presiune între vena hepatică-atriul drept mai mare de 10), varice esofagiene sau splenomegalie cu un număr de trombocite mai mic de 100000 /mcl prezice rezultatul prost cu o rezecție semnificativă. În general, rezecția a mai mult de două segmente este contraindicată la pacienții cu ciroza clasa Child B sau C. Cu toate acestea, supraviețuirea pe termen lung la pacienții rezecați este posibilă, cu rate de supraviețuire la 5 ani de 74% la pacienții fără decompensare semnificativă.

După rezecția hepatică, 75% dintre pacienți vor dezvolta recurență intrahepatică în decurs de 5 ani. Această reapariție poate fi fie HCC de novo sau diseminare locală. Caracteristicile patologice asociate cu o rată mai mare de recurență includ următoarele:

- Tumora la marginea rezecției
- Prezența cirozei
- Invazia vasculară
- gradul tumoral avansat
- Numărul de noduli tumorali
- tromboză de venă portă

Alți factori clinici asociați cu o rată mai mare de recurență a HCC includ următoarele:

- alfa-fetoproteina (AFP) prerezecție mai mare de 10.000 ng / ml
- necesități mari de transfuzie intraoperator
- (transaminazele AST) mai mari de două ori față de normal
- Diagnosticul de hepatita C

La pacienții cu recurență și funcție hepatică conservată, repetarea rezecției poate fi indicată. Într-o singură serie la un singur centru, rezecția operatorie a fost asociată cu prelungirea supraviețuirii (44 luni față de 10,6 luni), în comparație cu tratamentul medical.

TRANSPLANTUL HEPATIC (TH)

Mulți pacienți nu sunt candidați pentru hepatectomie parțială, ca urmare a extinderii bolii hepatice subiacente. Unii dintre acești pacienți sunt candidați buni pentru transplant de ficat, deoarece acesta are potențialul de a elimina cancerul precum și de a vindeca boala hepatică subiacentă.

Transplantul hepatic ortotopic poate fi luat în considerare pentru pacienții care îndeplinesc criteriile Milano- "o tumoră mai mică de 5 cm sau până la 3 tumori mai mici de 3 cm". Acești pacienți foarte selectați au rate de supraviețuire excelente, similare cu cele ale pacienților care au efectuat transplant de ficat pentru boli hepatice în stadiu terminal, fără carcinom hepatocelular.

În experiența investigatorilor din Milano, la pacienții cu ciroză stabilă și fie un singur HCC, nu mai mare de 5 cm în diametru sau \leq trei HCC, nu mai mari de 3 cm, au avut o rată de supraviețuire globală la 4 ani, de 85% și supraviețuire liberă de tumoră de 92%. Prin comparație, pacienții cu o încărcătură tumorală mare au avut o rată de supraviețuire la 4 ani, de 50%. După acest raport, transplantul hepatic a fost stabilit ca terapia de alegere pentru pacienții cu ciroză semnificativă și încărcătură tumorală limitată.

Rata de supraviețuire în urma Transplantului Hepatic pentru carcinom hepatocelular:

Mazzefero (1996) pe 48 de pacienți SV. la 1 an 84% și la 5 ani 74%

Bismut (1999) pe 45 de pacienți SV. la 1 an 82% și la 5 ani 74%

Llovet (1999) pe 79 de pacienți SV. la 1 an 86% și la 5 ani 75%

Jonas (2001) pe 120 de pacienți SV. la 1 an 90% și la 5 ani 71%

TERAPII ABLATIVE

Tratamentul curativ al pacienților cu HCC care nu sunt candidați pentru rezecție hepatică sau transplant hepatic este limitat. Cu toate acestea, terapiile ablativă locale pot fi folosite, până la efectuarea transplantului, pentru reducerea riscului de progresie a tumorii sau ca o procedură paliativă pentru a prelungi supraviețuirea fără boală. Procedurile ablativă, incluzând injectarea de etanol, RFA și crioterapia, pot fi efectuate percutan, laparoscopic sau printr-o abordare chirurgicală deschisă.

Terapiile locale, cum ar fi chemoembolizarea sau ablația prin radiofrecvență (RFA), sunt considerate uneori, pentru pacienții de pe lista de așteptare pentru transplant.

Ablație (radiofrecvență, crioablație, injecție percutanată cu alcool, cuptor cu microunde):

- Toate tumorile ar trebui să fie susceptibile de ablație astfel încât tumoră și, în cazul ablației termice, o marjă de țesut normal să fie tratată. Nu se așteaptă o marjă de țesut normal după injectarea percutanată de etanol.
- Tumorile trebuie să fie într-o locație accesibilă pentru abordări percutanate/laparoscopice/deschise pentru ablație.
- Trebuie avută grijă atunci când se efectuează ablația leziunilor din apropierea vaselor majore, a căilor biliare majore, a diafragmei și a altor organe intraabdominale.
- Doar ablația poate fi curativă în tratarea tumorilor ≤ 3 cm. La pacienții bine selectați cu tumori mici localizate corect, ablația ar trebui considerată ca tratament definitiv în contextul unei revizii multidisciplinare. Leziunile de 3 până la 5 cm pot fi tratate pentru a prelungi supraviețuirea folosind terapii direcționate arterial sau cu o

combinație de terapie direcționată arterial și ablație, atâta timp cât localizarea tumorii este accesibilă pentru ablație.

- Leziunile nerezecabile/inoperabile > 5 cm trebuie luate în considerare pentru tratamentul folosind terapie direcționată arterial, terapie sistemică sau EBRT.
- Sorafenib nu trebuie utilizat ca terapie adjuvantă post-ablație.

TERAPIA LOCALA ABLATIVA

Injecții intratumorale cu etanol sau acid acetic, caldura (prin radiofrecvența, microunde, sau ablație cu laser) sau temperatura scăzută (crioablație cu azot lichid) pot fi utilizate pentru controlul local al tumorilor mai mici de 4-5 cm. Aceste tehnici sunt frecvent efectuate percutan, ca proceduri în ambulatoriu. În general, aceste proceduri sunt rezervate pentru pacienții care nu îndeplinesc criteriile pentru rezecția chirurgicală, însă totuși sunt candidați pentru o procedură direcționată de ficat bazată pe prezența bolii limitate numai la ficat. Acest lucru a fost, în general, înlocuit de alte modalități locale.

Ablație prin radiofrecvență (RFA) este furnizarea energiei termice prin radiofrecvență pentru leziunile de carcinom hepatocelular, provocând necroza tumorii. În timpul RFA, un curent alternativ de înaltă frecvență este livrat din vârful unui electrod în țesutul din jur. Ioni din țesut încearcă să urmeze direcția curentului alternativ care determină frecare și eventuala încălzire a țesutului. Deoarece temperatura țesutului crește peste 60 °C, celulele tumorale încep să moară, rezultând o zonă de necroză tumorală. Electrocul ac este avansat în leziunea de carcinom hepatocelular, de obicei, printr-o cale percutană cu orientare ultrasonografică. Procedura poate fi realizată chirurgical prin laparoscopie sau laparotomie.

RFA este utilizată de obicei pentru tratamentul tumorilor mai mici de 4 cm în dimensiune. Pentru tumorile mici, studiile arată un bun control inițial local al tumorii cu o rată medie de recurență locală de 5-6% în primele 20 luni. Tratamentul tumorilor mai mari determină rate mult mai mari de recurență locală. Din nefericire, o proporție semnificativă de pacienți în cele din urmă dezvoltă boli hepatice sau extrahepatice detectabile clinic din leziunile lor micrometastatice preexistente. RFA este de obicei bine tolerată, dar au fost raportate complicații incluzând febră, durere, sângerare, revărsat pleural, hematom și creșterea intermitentă a transaminazelor.

Crioablația, folosind o sondă cu azot lichid, poate obține rezultate similare cu RFA și este, de asemenea, utilizată pentru tumorile mai mici de 5 cm. Gradul de leziuni colaterale în țesutul hepatic neimplicat sau alte organe poate fi mai ușor de apreciat, astfel încât această tehnică este mai utilă pentru leziunile aproape de suprafața ficatului, vezicii biliare sau vasele mari de sânge.

Injecție percutanată cu etanol (PEI) a fost prima tehnică ablativă utilizată pentru HCC. PEI implică injectarea de alcool direct în tumora conducând la ablația completă la 70% din leziuni, care sunt mai mici sau egale cu 3 cm. Aceasta se realizează, în general, cu ghidaj ecografic și necesită 4-6 sesiuni pentru a finaliza ablația. La pacienții cu ciroză clasa Child A, supraviețuirea la 3 ani este de 40-55%. PEI nu a fost comparat cu o intervenție chirurgicală într-un mod aleatoriu. Cu toate acestea, ratele de supraviețuire la 3 ani cu PEI și intervențiile chirurgicale au fost de 71% și 79%, la pacienții cu ciroză clasa Child A și 40% și 41% la cei cu ciroza clasa Child B.

Deși, în general, bine tolerată, PEI poate duce la deces și rare cazuri de însămânțare a tumorii. Din nefericire, leziunile PEI tratate au o rată ridicată de recurență locală (33% pentru tumorile ≤ 3 cm, 43% pentru tumorile mai mari).

Etanol percutanat sau ablație cu acid acetic sunt rezervate pentru pacienții cu tumori mici; cu toate acestea, în multe domenii, ușurința și eficacitatea RFA a înlocuit acum aceste tehnici mai vechi.

Radioterapia este limitată de hepatita de radiații legate de doză, care exclude administrarea de radiații prin fascicul extern în doze eficiente pentru eradicarea tumorii. Dozele de 2500 cGy pot fi utilizate pentru măsuri paliative.

Sistemul CyberKnife este o nouă tehnologie care utilizează o combinație de robotica și imagini de orientare pentru a livra fascicule extrem de concentrate de radiații la tumora, în timp ce reduce la minim expunerea la radiații a țesutului hepatic sănătos din jur. Radiochirurgia stereotactică Cyber Knife este un tratament nou promitator pentru leziunile de carcinom hepatocelular localizat. În prezent, disponibilitatea sa este limitată la câteva centre medicale și eficacitatea pe termen lung pentru leziunile de carcinom hepatocelular nu este încă stabilită.

CHEMOEMBOLIZARE ARTERIALĂ TRANSCATETER

Terapia cel mai frecvent oferită este chemoembolizarea arterială transcater (TACE). TACE se realizează prin cannularea selectivă a arterei ce vascularizează tumora și livrează doze locale mari de chimioterapie, incluzând doxorubicină, cisplatină sau mitomicina C. Pentru a preveni toxicitatea sistemică, artera este ocluzionată cu gel spumă sau spirale pentru a bloca fluxul sanguin.

Deoarece cele mai multe carcinoame hepatocelulare obțin 80-85% din fluxul lor de sânge din artera hepatică, terapia poate fi bine direcționată, menajând parenchimul hepatic normal, deoarece acesta este în principal aprovizionat cu sânge portal, minim afectat. O reducere a încărcăturii tumorale poate fi realizată la 16-61% dintre pacienții tratați.

Impactul TACE asupra rezultatului clinic rămâne neclar. Unele studii au sugerat că nu există nici un beneficiu, dar alții au raportat o îmbunătățire semnificativă a supraviețuirii, incluzând o creștere a ratei de supraviețuire la 2 ani, de la 27% la 63% într-un grup de 112 de pacienți. O meta-analiză a 7 studii randomizate controlate cu 516 de pacienți au sugerat un avantaj de supraviețuire prin chemoembolizare comparativ cu terapia medicală. Deoarece tratamentul este destul de bine tolerat și are o morbiditate minimă, acesta poate fi oferit pacienților bine compensați cu ciroza, ca metoda de a reduce încărcătura tumorală și potențial pentru extinderea duratei de viață a acestora.

Cea mai frecventă complicație este sindromul postembolizare, care se caracterizează prin febră, transaminaze crescute și dureri abdominale; apare la 32-80% dintre pacienții tratați. Cu toate acestea, la pacienții cu ciroză avansată și decompensare hepatică, TACE este contraindicat, deoarece prejudiciul ischemic asociat cu embolizarea poate duce la o scădere rapidă a funcției hepatice cu agravarea encefalopatiei, agravarea ascitei și eventual moartea.

Unele centre adăuga RFA la chemoembolizare, în speranța că tratamentele combinate ar putea îmbunătăți rezultatul prin adăugarea ablației termice la ischemia arterială. Un studiu randomizat, controlat, efectuat de Morimoto și colaboratorii au demonstrat un control local, îmbunătățit, fără o ameliorare clară a supraviețuirii globale. Cu toate acestea, studiul nu a inclus un brat cu chemoembolizare singur, deci rămâne neclar dacă ambele proceduri împreună sunt necesare pentru controlul local.

Agenții embolizanti cum ar fi celuloza, microsfele, particule lipidice și cu gelatină sunt utilizate pentru a furniza chimioterapie intraarterială (mitomicina, doxorubicina,

cisplatin) la tumora prin artera hepatică. O tehnologie relativ nouă utilizând perle cu droguri eluate poate oferi o eficacitate similară cu o toxicitate mai mică .

Morbiditatea prin această procedură este dependentă în mare măsură de gradul de ciroză. În general, pacienții cu tromboză venoasă portala, encefalopatie semnificativă sau obstrucție biliară nu sunt candidați pentru chemoembolizare.

Rate de răspuns de 60-80% sunt observate. În plus, 2 studii clinice din Spania și Hong Kong au aratat un beneficiu pe supraviețuire modest, prin utilizarea de doxorubicină (Adriamycin) sau cisplatină cu embolizare comparativ cu tratamentul de susținere numai la pacienții cu tumori inoperabile.

Toate tumorile, indiferent de localizare, pot fi susceptibile la terapii direcționate arterial, cu condiția ca alimentarea cu sânge arterială a tumorii să poată fi izolată fără tratament excesiv nețintit.

Terapiile direcționate arterial includ embolizarea transarterială (TAE), chemoembolizarea (chemoembolizarea transarterială [TACE], TACE cu microsferă cu eluare medicamentoasă [DEB-TACE]) și radioembolizare (RE) cu microsferă de ytriu-90 (Y-90).

Toate terapiile direcționate arterial sunt relativ contraindicate la pacienții cu bilirubină > 3 mg/dL, cu excepția cazului în care poate fi efectuat un tratament segmentar. RE cu microsferă Y-90 are un risc crescut de boală hepatică indusă de radiații la pacienții cu bilirubină > 2 mg/dL

Cu radioembolizare(RE), livrarea ≥ 205 Gy la tumoare poate fi asociată cu supraviețuirea globală crescută.

Terapiile direcționate pe cale arterială la pacienți foarte selecționați s-au dovedit a fi sigure în prezența unei invazii tumorale limitate a venei porte.

Studiile controlate randomizate au arătat că Y-90 nu este superior sorafenibului pentru tratarea HCC avansat. Radioembolizarea(RE) poate fi adecvată la unii pacienți cu HCC avansat, în special la pacienții cu venă portă segmentară sau lobară, mai degrabă decât tromboză de venă portă principală.

Sorafenib poate fi adecvat în urma terapiilor direcționate arterial la pacienții cu funcție hepatică adecvată, odată ce bilirubina revine la valoarea inițială, dacă există dovada unei tumori reziduale/recurente care nu poate fi supusă unor terapii locale suplimentare. Siguranța și eficacitatea utilizării sorafenibului concomitent cu terapiile direcționate arterial nu au fost asociate cu beneficii semnificative în trei studii randomizate;

Brahiterapie(radioembolizarea)

O altă opțiune de tratament presupune livrarea locală de brahiterapie în doze mici la tumora. Un astfel de tratament, TheraSphere (BTG, Ottawa, Ontario, Canada), folosește 20-40 perle de sticlă de 40 μ m, care sunt încărcate cu ytriu radioactiv și livrate angiografic. Radioterapia este apoi livrată în 10-12 zile cu o doză totală de aproximativ 150 Gy. Distanța maximă afectată este de 1 cm. Rapoartele inițiale au sugerat că un număr mic de pacienți pot fi downstadializați cu succes și transplantați ulterior, prin utilizarea acestei abordări. Riscurile includ leziunile cauzate de radiații la organele din apropiere (tractul gastro-intestinal).

Radioembolizarea (sau radioterapie internă selectivă) utilizează microsferă de sticlă de 32 μ m pentru a transporta ytriu-90 intraarterial în straturile capilare ale tumorii. Această tehnică poate provoca necroză excelentă și răspunsuri tumorale. Spre deosebire de chemoembolizare, care folosește particule mai mari, embolizarea

arterială și ischemia nu sunt necesare pentru efectul terapeutic, ceea ce înseamnă că această procedură poate fi efectuată pentru pacienții cu tromboză a venei porte.

RADIOTERAPIE

EBRT (External Beam Radiation Therapy) este o opțiune de tratament pentru pacienții cu boală nerezecabilă sau pentru cei care sunt inoperabili din punct de vedere medical din cauza comorbidității.

Toate tumorile, indiferent de localizare, pot fi supuse radioterapiei (RT) (RT conformă 3D (3D-CRT), RT cu intensitate modulată [IMRT] sau RT corporală stereotactică [SBRT]). RT ghidată de imagine (IGRT) este recomandată atunci când se utilizează EBRT, IMRT și SBRT pentru a îmbunătăți acuratețea tratamentului și a reduce toxicitatea asociată tratamentului.

Hipofracționarea cu fotoni sau protoni este o opțiune acceptabilă pentru tumorile intrahepatice, deși se recomandă tratamentul în centre cu experiență.

SBRT este o tehnică avansată de EBRT hipofracționată cu fotoni care eliberează doze mari de radiații ablativă.

Există tot mai multe dovezi privind utilitatea SBRT în managementul pacienților cu HCC. SBRT poate fi considerată o alternativă la tehnicile de ablație/embolizare sau atunci când aceste terapii au eșuat sau sunt contraindicate.

SBRT (de obicei 3–5 fracții) este adesea folosită pentru pacienții cu 1 până la 3 tumori. SBRT ar putea fi luată în considerare pentru leziuni mai mari sau boli mai extinse, dacă există suficient ficat neafectat și toleranța la radiații hepatice poate fi respectată. Nu ar trebui să existe o boală extrahepatică sau ar trebui să fie minimă și abordată într-un plan de management cuprinzător. Majoritatea datelor privind radiațiile pentru tumorile hepatice HCC provin de la pacienții cu boală hepatică Child-Pugh A; Datele de siguranță sunt limitate pentru pacienții cu Child-Pugh B sau cu funcție hepatică mai slabă. Cei cu ciroză Child-Pugh B pot fi tratați în siguranță, dar pot necesita modificări ale dozei și respectarea strictă a constrângerii dozei. Siguranța radiațiilor hepatice pentru HCC la pacienții cu ciroză Child-Pugh C nu a fost stabilită. Terapia cu fascicul de protoni (PBT) poate fi adecvată în situații specifice.

EBRT paliativă este adecvată pentru controlul simptomelor și/sau prevenirea complicațiilor din leziunile HCC metastatice, cum ar fi osul sau creierul.

Dozare RT:

EBRT:

- Volume inițiale: 45 Gy în 1,8 Gy per fracție
- Boost: 50 până la 60 Gy în 1,8–2 Gy pe fracție

- SBRT:

- 30–50 Gy (de obicei în 3–5 fracții), în funcție de capacitatea de a îndeplini constrângerile normale ale organelor și de funcția hepatică de bază.

- Alte scheme hipofracționate > 5 fracții pot fi, de asemenea, utilizate dacă sunt indicate clinic

La pacienții diagnosticați cu carcinom hepatocelular avansat este adesea recomandat tratament sistemic.

TERAPIE SISTEMICĂ

TERAPIE SISTEMICĂ DE PRIMĂ LINIE

Regimuri preferate

- Atezolizumab + bevacizumab (numai Child-Pugh clasa A) (categoria 1)

- Sorafenib (Child-Pugh Clasa A) [categoria 1]
- Lenvatinib (Numai Child-Pugh clasa A)(categoria 1)

Util în anumite circumstanțe

- Nivolumab (dacă nu este eligibil pentru inhibitori de tirozin kinază [TKI] sau alți agenți anti-angiogenici) (Child-Pugh Clasa A sau B) (categoria 2B)
- FOLFOX (categoria 2B)

TERAPIE SISTEMICĂ IN LINIA A II A SI ULTERIOR

Optiuni

Standard dupa Sorafenib

Cabozantinib(Child-Pugh class A) (categoria 1)

Regorafenib(Child-Pugh class A) (categoria 1)

Ramucirumab(AFP>400ng/ml)(categoria1)

Optiuni dupa atezolizumab+bevacizumab/lenvatinib

Sorafenib(Child-Pugh class A sau B)

Lenvatinib (Child-Pugh class A)

Cabozantinib(Child-Pugh class A) (categoria 1)

Regorafenib(Child-Pugh class A) (categoria 1)

Ramucirumab(AFP>400ng/ml)(categoria1)

Alte regimuri recomandate

Nivolumab+Ipilimumab(numai la Child-Pugh class A)

Pembrolizumab(numai la Child-Pugh class A)

Util în anumite circumstanțe

Nivolumab(numai la Child-Pugh class B)(categoria 2B)

Dostarlimab-gxly pentru tumori MSI-H/dMMR(categoria 2B)

SECVENTIEREA TRATAMENTULUI IN STADIUL AVANSAT/METASTATIC

TERAPIE SISTEMICĂ DE LINIA I a

Atezolizumab plus bevacizumab este primul tratament care a demonstrat un beneficiu semnificativ al OS în comparație cu sorafenib în datele raportate de la un rezumat recent. În consecință, atezolizumab plus bevacizumab va deveni standardul de îngrijire în prima linie de terapie sistemică pentru HCC. Cu toate acestea, 20% dintre pacienți nu răspund la atezolizumab plus bevacizumab și supraviețuirea mediană fără progresie este de numai 6,8 luni, crescând necesitatea definirii opțiunilor pentru terapia de linia a doua.

Bevacizumab, un inhibitor de VEGF, are activitate clinică modestă ca agent unic sau în combinație cu erlotinib sau chimioterapie în studiile de fază II la pacienții cu HCC avansat.

Un rezumat publicat a raportat că atezolizumab combinat cu bevacizumab a prezentat un ORR de 34% în tratamentul de primă linie pentru pacienții cu HCC nerezecabil sau metastatic într-un studiu de fază 1b. Studiul IMbrave150 de fază III a înrolat 501 de

pacienți cu HCC nerezecabil și funcție hepatică Child Pugh A, cu randomizare fie la combinația de atezolizumab și bevacizumab, fie sorafenib, ca tratament de primă linie. Tuturor pacienților li s-a cerut să efectueze o endoscopie superioară cu 6 luni înainte de înscriere, din cauza riscului de sângerare gastrointestinală superioară observat în studiile anterioare de fază 2 cu bevacizumab în CHC. Studiul IMbrave150 a arătat că combinația de atezolizumab plus bevacizumab a îmbunătățit semnificativ rezultatele comparativ cu sorafenib, cu OS de 12 luni (67,2% vs. 54,6%;) și PFS mediană (6,8 luni vs. 4,3 luni;). Datele actualizate dintr-un rezumat publicat au evidențiat un OS median de 19,2 luni pentru pacienții din grupul cu atezolizumab și bevacizumab față de 13,4 luni pentru pacienții din grupul cu sorafenib. Înainte de inițierea tratamentului cu Atezolizumab plus Bevacizumab, pacienții trebuie să aibă o evaluare endoscopică și un tratament adecvat pentru varicele esofagiene cu aproximativ 6 luni înainte de tratament sau conform practicii instituționale și pe baza evaluării riscului de sângerare.

Sorafenib

Sorafenib, un inhibitor oral de multikinaze care suprimă proliferarea celulelor tumorale și angiogeneza, a fost evaluat în două studii randomizate, controlate cu placebo, de fază III pentru tratamentul pacienților cu HCC avansat sau metastatic. Sorafenib inhibă activitatea țintelor tumorale intracelulare (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT și FLT-3) și a celor prezente în vascularizația tumorală (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 și PDGFR-β). Într-unul dintre aceste studii de fază III (trial SHARP), OS mediană a fost semnificativ mai lungă în brațul cu sorafenib (10,7 luni în brațul sorafenib vs. 7,9 luni în grupul placebo).

În studiul Asia-Pacific, un alt studiu de fază III cu un design similar studiului SHARP, OS mediană a fost izbitor mai scăzută atât în grupul de tratament, cât și în grupul placebo în studiul Asia-Pacific (6,5 luni față de 4,2 luni).

Datele privind eficacitatea sorafenibului la pacienții cu funcție hepatică CP clasa B sunt limitate. O analiză de subgrup a acestor pacienți a demonstrat un OS median pentru pacienții din grupul CP clasa B de numai 3,2 luni, comparativ cu 9,5 luni pentru cei din CP clasa A.

Este important de menționat că sorafenibul induce doar răspunsuri tumorale volumetrice obiective rare, iar acest lucru a condus la căutarea altor criterii validate pentru a evalua răspunsul tumoral.

Sorafenib a fost evaluat doar în prima linie de terapie. Studiile observaționale de faza IV nu au dezvăluit noi semnale de siguranță la pacienții cu ciroza Child Pugh.

Doza de Sorafenib recomandată pentru adulți este de 400 mg sorafenib (două comprimate de 200 mg) de două ori pe zi (echivalentul unei doze zilnice totale de 800 mg). Tratamentul va continua atâta timp cât se observă un beneficiu clinic sau până la apariția unei toxicități inacceptabile. Cele mai frecvente reacții adverse au fost diareea, fatigabilitatea, alopecia, infecțiile, reacția cutanată mână-picior (corespunde sindromului eritrodisezic palmo plantar) și erupția cutanată tranzitorie.

Lenvatinib:

lenvatinib a fost evaluat numai în situație de primă linie. Medicamentul a prezentat un răspuns mai mare în comparație cu alți inhibitori de tirozin kinază (TKI) și ramucirumab în HCC5, cu non-inferioritate la sorafenib stabilită și niciun beneficiu evaluabil.

Lenvatinib este un inhibitor al VEGFR, al receptorului factorului de creștere fibroblastic, al receptorului factorului de creștere derivat din trombocite (PDGFR) și al altor kinaze de semnalizare a creșterii. În studiul randomizat REFLECT de fază III, pacienții cu HCC nerezecabil (N = 954) au fost randomizați să primească fie lenvatinib, fie sorafenib ca tratament de primă linie. Studiul a fost conceput pentru a demonstra noninferioritatea sau superioritatea lenvatinibului; Pe baza rezultatelor studiului REFLECT, FDA a aprobat lenvatinib în 2018 ca tratament de primă linie al pacienților cu HCC nerezecabil. Lenvatinib este conditionat sub forma de capsule de 4mg și 10mg.

Lenvatinib se administrează pe cale orală. Doza de Lenvatinib este de 20 mg oral odată /zi. Capsulele trebuie administrate la aproximativ același moment în fiecare zi, cu sau fără alimente. Capsulele trebuie înghițite întregi, cu apă. Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (apărute la $\geq 30\%$ dintre pacienți) sunt hipertensiune arterială (68,6%), diaree (62,8%), apetit alimentar scăzut (51,5%), scădere ponderală (49,1%), fatigabilitate (45,8%), greață (44,5%), proteinurie (36,9%), stomatită (35,8%), vărsături (34,5%), disfonie (34,1%), cefalee (34,1%) și sindrom de eritrodisestezie palmo-plantară (EPP) (32,7%).

Hipertensiunea arterială și proteinuria tind să apară în faza inițială a tratamentului cu lenvatinib. Majoritatea reacțiilor adverse de grad 3 până la 4 au apărut în cursul primelor 6 luni de tratament, cu excepția diareii, care a apărut pe tot parcursul tratamentului, și a pierderii ponderale, care a avut tendințe cumulative în timp.

TERAPIA DE LINIE A II A SI ULTERIOARĂ DACĂ APARE PROGRESIA BOLII

Până de curând, nu au existat opțiuni ulterioare de terapie sistemică pentru pacienții cu HCC care au progresie a bolii pe sau după sorafenib. Medicamente în linia a doua au fost până acum testate numai după ineficiența/intoleranța la sorafenib și în prezent nu există date ale studiului de fază III pentru a informa alegerea liniei a doua de terapie la pacienții cu HCC care au primit terapii alternative în prima linie. Există, totuși, o rațiune clară pentru oferta unui inhibitor de multikinază având în vedere dovezile existente pentru eficacitate în prima și a doua linie. Deoarece nu există dovezi pentru un medicament anume, se recomandă ca totii agenții de linia întâi și a doua aprobați în prezent ar putea să fie considerați ca terapie de linia a doua.

Progresele recente au produs câteva opțiuni eficiente de terapie sistemică pentru acești pacienți.

Cabozantinib: cabozantinib a fost evaluat în a doua și a treia linie (28% dintre pacienții din trialul CELESTIAL) după intoleranța la sau progresia sub tratament cu sorafenib. Eficacitatea și siguranța cabozantinibului este independentă de durata pretratamentului cu sorafenib. Cabozantinib a fost evaluat din punct de vedere al activității sale inhibitorii față de o multitudine de kinaze și a fost identificat ca inhibitor al receptorilor MET (proteina receptoare a factorului de creștere al hepatocitelor) și al FCEV (factorul de creștere al endoteliului vascular).

Cabozantinib, un inhibitor oral al multikinazei cu activitate puternică împotriva VEGFR1-3 și MET, a fost evaluat în studiul randomizat CELESTIAL de fază III care a inclus 707 pacienți cu HCC avansat care au progresat pe sau după sorafenib. OS și PFS mediane au fost semnificativ mai mari la pacienții randomizați pentru a primi cabozantinib (10,2 luni și, respectiv, 5,2 luni), comparativ cu pacienții randomizați pentru a primi un placebo (8,0 și, respectiv, 1,9 luni)

O analiză ulterioară a arătat că beneficiile cabozantinibului s-au extins pe o gamă largă de niveluri de AFP. Răspunsul AFP la tratament a fost mai mare în brațul cabozantinib, care a fost legat de OS și PFS mai lungi. Cabozantinib a fost aprobat de FDA în 2019 pentru pacienții cu funcție hepatică CP A care au progresie a bolii pe sau după sorafenib. Este condiționat sub forma de comprimate de 20mg, 40mg și 60mg. Doza recomandată de Cabozantinib este de 60 mg PO o dată pe zi, fără alimente, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Cele mai frecvente reacții adverse grave la pacienții cu CHC (incidență $\geq 1\%$) sunt encefalopatia hepatică, astenie, oboseala, SEPP, diaree, hiponatremie, vărsături, dureri abdominale și trombocitopenie. Cele mai frecvente reacții adverse de orice grad (cu cel puțin 25% din pacienți) la populația CHC au inclus diaree, scăderea apetitului alimentar, SEPP, oboseală, greață, hipertensiune arterială și vărsături.

Regorafenib: regorafenib a fost evaluat doar în a doua linie după progresia pe sorafenib. Un criteriu de includere principal pentru studiul RESORCE a fost toleranța la sorafenib; prin urmare, medicamentul este de preferat recomandat la pacienții care au tolerat sorafenib și nu la pacienții naivi de TKI.

Primul medicament care a fost aprobat pentru HCC după sorafenib a fost Regorafenib, un inhibitor oral de multi-kinaze cu activitate împotriva VEGFR1-3, PDGFRB, KIT, RET, RAF-1 și a altor kinaze de semnalizare a creșterii. Studiul internațional de fază III RESORCE, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, a evaluat eficacitatea și siguranța regorafenib la 573 de pacienți cu HCC și funcție hepatică CP A care au progresat pe sorafenib și care au tolerat sorafenib la o doză de 400 mg pe zi pentru cel puțin 20 din ultimele 28 de zile de tratament. În comparație cu placebo, regorafenib a îmbunătățit SG mediana (10,6 luni față de 7,8 luni, răspuns obiectiv (11% vs. 4%); și controlul bolii (65% vs. 36%;). Evenimentele adverse au fost universale în rândul pacienților randomizați să primească regorafenib (n = 374), cele mai frecvente evenimente de gradul 3 sau 4 legate de tratament fiind hipertensiunea arterială (15%), reacția cutanată mână-picior (13%), oboseala (9%) și diaree (3%).

Șapte decese care au avut loc au fost considerate de anchetatori ca fiind legate de tratamentul cu regorafenib.

Pe baza acestui studiu, FDA a aprobat regorafenib în 2017 pentru pacienții cu HCC care au progresat pe sau după sorafenib.

Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi).

Ramucirumab: ramucirumab a fost evaluat numai în linia a doua după intoleranță la/progresie sub tratament cu sorafenib. Ramucirumab a arătat eficacitate doar la pacienții cu un nivel de α -fetoproteină (AFP) ≥ 400 ng/ml.

Într-un studiu randomizat REACH de fază III, anticorpul monoclonal împotriva VEGFR2, ramucirumab, a fost evaluat ca terapie de linia a doua după sorafenib la pacienții cu HCC avansat. Deși acest regim nu a îmbunătățit SG mediana (9,2 luni vs. 7,6 luni;), PFS mediană și TTP s-au îmbunătățit, comparativ cu grupul placebo.

Pe baza acestor constatări, studiul randomizat de fază III REACH-2 a evaluat eficacitatea ramucirumab la pacienții cu HCC care au avut progresie a bolii pe sau după sorafenib, care au avut un nivel inițial AFP ≥ 400 ng/ml. OS și PFS au fost mai mari la pacienții care au primit ramucirumab cu cea mai bună îngrijire de susținere, comparativ cu pacienții randomizați să primească un placebo cu cea mai bună îngrijire de susținere.

Este conditionat sub forma de flacon a 10 ml ce conține ramucirumab 100 mg. sau flacon de 50 ml ce conține ramucirumab 500 mg.

Doza recomandată de ramucirumab în monoterapie este de 8 mg/kg la interval de 2 săptămâni. Se administrează sub forma unei perfuzii intravenoase pe durata a aproximativ 60 de minute. Pacienții cu CHC ar trebui selectați pe baza concentrației de AFP serică ≥ 400 ng/ml, înainte de începerea tratamentului cu ramucirumab.

Se recomandă continuarea tratamentului până la progresia bolii sau până la apariția toxicității inacceptabile. Cele mai frecvente reacții adverse observate la pacienții tratați cu ramucirumab în monoterapie sunt: edem periferic, hipertensiune arterială, diaree, durere abdominală, cefalee, proteinurie și trombocitopenie.

Cele mai grave reacții adverse asociate tratamentului cu ramucirumab au fost: perforație gastro-intestinală, hemoragie gastrointestinală severă, evenimente tromboembolice arteriale, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă.

Nivolumab plus Ipilimumab

Tratamentul combinat cu nivolumab și anticorpul CTLA-4 ipilimumab la 148 de pacienți cu CHC avansat care au fost tratați anterior cu sorafenib a condus la răspunsuri clinice îmbunătățite. Rezultatele au arătat o rată de răspuns de 32%, și un OS median de 22,8 luni. Rezultatele unei urmăriri pe termen lung de cel puțin 44 de luni, publicate într-un rezumat, au demonstrat că s-au obținut răspunsuri durabile și că OS mediana a fost menținut la 22,2 luni.

Pembrolizumab, un anticorp anti-PD-1, a fost evaluat în studiul deschis, nerandomizat, de fază II KEYNOTE-224, care a inclus 104 pacienți cu HCC care au progresat la sorafenib sau au fost intoleranți la sorafenib. Aproximativ 17% dintre pacienți au avut un răspuns obiectiv (toate PR, cu excepția unui pacient care a avut un CR), 44% au avut SD și 33% au avut boală progresivă. Durata medie a răspunsului nu a fost atinsă și, la momentul publicării, evaluarea era în curs de desfășurare la 12 dintre cei 18 respondenți. Profilul de siguranță a fost similar cu cel observat pentru acest medicament în alte tipuri de tumori.

Pe baza acestor rezultate, FDA a acordat aprobarea accelerată pentru pembrolizumab pentru pacienții cu HCC care au fost tratați anterior cu sorafenib. După analiza studiului KEYNOTE-240, Pembrolizumab și-a menținut aprobarea accelerată la pacienții tratați anterior cu sorafenib.

Dostarlimab-gxly, un alt anticorp anti-PD-1, a fost evaluat într-un studiu deschis de fază I cu 2 cohorte. Cohorta a inclus și doi pacienți cu cancer hepatic. Un pacient a avut un răspuns parțial, în timp ce celălalt a avut boală progresivă.

Alți agenți și terapii emergente

FOLFOX4 (fluorouracil perfuzional, leucovorin și oxaliplatin) a fost comparat cu doxorubicină într-un studiu de fază III care a inclus 371 de pacienți asiatici cu HCC avansat. Obiectivul primar al OS nu a fost îndeplinit, dar PFS a fost mai mare pentru FOLFOX4, comparativ cu doxorubicină. Analizele de subgrup din acest studiu, incluzând pacienți din China (n = 279) au arătat atât un beneficiu pentru OS, cât și un beneficiu PFS al FOLFOX4 față de doxorubicină, cu OS mediană și PFS de 5,7 și, respectiv, 2,4 luni, pentru pacienții randomizați să primească FOLFOX4, și 4,3 și, respectiv, 1,7 luni, pentru pacienții randomizați să primească doxorubicină. Deși niciunul dintre pacienții din acest studiu nu a avut RC, 8,6% dintre pacienții care au primit FOLFOX4 au avut a PR, comparativ cu 1,4% dintre pacienții care au primit doxorubicină.

SCHEME DE TRATAMENT SISTEMIC DE PRIMĂ LINIE PENTRU HCC NEREZECABIL

Sorafenib se administrează după cum urmează:

400 mg PO X2/zi(2 cp X 2/zi) (practica obișnuită este de a începe cu 200 mg pe zi, crește la 200 mg X2/zi, apoi crește la 400 mg X2/zi). Pentru disfuncția hepatică moderată, utilizați 200 mg PO X2/zi. Utilizați cu precauție extremă la pacienții cu niveluri crescute de bilirubină.

Lenvatinib(cp de 4mg și 10 mg)

Doza se bazează pe greutatea corporală reală:

< 60 kg: 8 mg PO o dată pe zi

≥ 60 kg: 12 mg PO o dată pe zi

Lenvatinib se administrează până când apare progresia bolii sau toxicitatea inacceptabilă.

Bevacizumab /Atezolizumab :

Bevacizumab 15 mg/kg IV în ziua 1 (după administrarea de atezolizumab) plus

Atezolizumab 1200 mg/kg IV în ziua 1

Repeți la fiecare 3 săptămâni

Continuați până la progresia bolii sau până la toxicitate inacceptabilă

OPȚIUNI PENTRU PACIENȚII TRATAȚI ANTERIOR CU SORAFENIB:

Regorafenib 160 mg PO(4 cp de 40 mg) o dată pe zi în primele 21 de zile ale fiecărui ciclu de 28 de zile; continuați tratamentul până la progresia bolii sau până la o toxicitate inacceptabilă.

Nivolumab 240 mg IV plus **ipilimumab** 3 mg/kg IV la 3 săptămâni (4 doze), urmat de nivolumab 240 mg IV la fiecare 2 săptămâni sau 480 mg IV la fiecare 4 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă.

Pembrolizumab 200 mg IV la fiecare 3 săptămâni sau 400 mg IV la fiecare 6 săptămâni până la progresia bolii, toxicitate inacceptabilă sau până la 24 de luni la pacienții fără progresie a bolii.

Cabozantinib 60 mg PO o dată pe zi, fără alimente, până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

Ramucirumab 8 mg/kg IV la fiecare 2 săptămâni până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă

NCCN observă că numai date limitate susțin utilizarea chimioterapiei, iar utilizarea în contextul unui studiu clinic este preferată. Cu toate acestea, următoarele regimuri au demonstrat activitate marginală în studiile clinice mici:

FOLFOX4

Ziua 1: Oxaliplatin 85mg/m² IV in 2 ore, cu:

Zilele 1-2: Leucovorin 200mg/m² IV in 2 ore zilnic. Urmat de:

Zilele 1-2: Fluorouracil 400mg/m² IV push in 15 minute zilnic, urmat de

Zilele 1-2: Fluorouracil 600mg/m² IV infuzie continua in 22 ore zilnic.

Repeta ciclul la 2 saptamani.

Sau

Ziua 1: Oxaliplatin 85mg/m² IV in 2 ore, cu:

Ziua 1: Leucovorin 500mg/m² IV in 2 ore zilnic. Urmat de:

Zilele 1-2: Fluorouracil 1500-2000mg/m² IV infuzie continua in 22 ore zilnic.

Repeta ciclul la 2 saptamani.

Gemcitabina/Oxaliplatin

Gemcitabină 1000 mg/m² IV în ziua 1 plus

Oxaliplatină 100 mg/m² în ziua 2; apoi la fiecare 14 zile sau

Capecitabina/Oxaliplatin

Capecitabină 1000 mg/m² PO X2/zi în zilele 1-14 plus

Oxaliplatină 130 mg/m² IV în ziua 1; apoi la fiecare 21 de zile sau

Capecitabină 1000 mg/m² PO BID în zilele 1-14; apoi la fiecare de 21zile sau

Doxorubicină 60-75 mg/m² IV în ziua 1; apoi la fiecare 21 de zile sau

Gemcitabina/Cisplatina

Gemcitabină 1250 mg/m² IV în zilele 1 și 8 plus

Cisplatină 35 mg/m² IV în zilele 1 și 8; apoi la fiecare 21 de zile

ALTE TERAPII MEDICALE

Pentru majoritatea pacienților, opțiuni de tratament, altele decât cele paliative sunt limitate. Pentru pacienții cu ciroză clasa Child C și contraindicații pentru transplant, orice intervenție are potențialul de a duce la decompensare hepatică progresivă. La acești pacienți, tratamentul se concentrează pe controlul durerii, ascitei, edemului și de gestionare a encefalopatiei portosistemice.

Controlul durerii poate provoca agravarea encefalopatiei portosistemice, prin aceea că, unii pacienți sunt sensibili la narcotice și, uneori, benzodiazepine. Insomnia poate fi consecința depresiei și fricii, dar poate fi, de asemenea, o reflectare a encefalopatiei portosistemice. Acesta din urmă poate fi agravată de constipație (indusă de narcotic), care ar trebui prevenită. Lactuloza poate fi de ajutor, iar doza ideală ar trebui să conducă la nu mai mult și nu mai puțin de două sau trei scaune pe zi.

Aspirina și produsele aspirinlike, de regulă, sunt contraindicate la pacienți cu retenție de lichide, deoarece inhibiția de prostaglandine poate spori puternic retenția de apă și sare. În plus, pot apărea consecințe ale disfuncției plachetare.

Supraincercarea de lichide este cel mai bine gestionată, cu o combinație de spironolactonă (50-400 mg/zi), înlocuit cu amilorid (10-20 mg/zi) în cazul ginecomastiei dureroase și furosemid (40-160 mg / zi). Diureza excesivă care duce la o pierdere în greutate mai mare de 0,5-1 kg pe zi, de obicei, determină agravarea funcției renale și probleme electrolitice. Paracenteză în volum mai mare de 5-7 L, chiar însoțită de albumină intravenos, poate duce la decompensare renală și agravarea encefalopatiei portosistemice.

La pacienții terminali, hipoglicemia pot fi confundată cu comă hepatică și pot fi tratați cu perfuzii de glucoză. Pacienții cu tumori mari au o speranță de viață scurtă și ar trebui să se facă toate eforturile pentru a păstra și a îmbunătăți calitatea vieții.

PROFILAXIE

Strategii de limitare a epidemiei de HCC sunt posibile pe termen lung. Campania de vaccinare împotriva hepatitei B a dus deja la o incidență redusă a HCC în Taiwan. Mai mult decât atât, eșecul de a finaliza vaccinarea anti-VHB continuă să conducă la HCC la pacienți.

Alte strategii pentru a reduce incidența HCC includ tratamentul infecției cu VHB și VHC pentru a eradică virusul cu terapii eficiente, incluzând interferon pegylat, analogi nucleozidici (VHB) și ribavirină (VHC). Inhibitorii de protează promitatori sunt în studiile clinice în curs de desfășurare și este necesar screening-ul adecvat al pacienților cu risc ridicat pentru a trata leziunile mici precoce. Analiza pacienților dintr-un studiu pentru tratamentul antiviral pe termen lung al Hepatitei C împotriva cirozei (HALT-C), a constatat că la pacienții cu hepatita cronică C, care nu au prezentat un răspuns virologic susținut la tratament, terapia pe termen lung cu interferon pegilat nu reduce incidența HCC.

Alte abordări preventive includ programe de reducere a obezității și a diabetului de tip 2. Sunt necesare eforturi majore pentru a avertiza în mod specific pacienții cu boli hepatice cronice de a întrerupe abuzul de alcool. Hemocromatoza ar trebui să fie recunoscute în timp util.

PROGNOSTIC

1. *Numarul si marimea leziunilor tumorale.* Supravietuirea la 5 ani pentru tumorile solitare < 5 cm este de 40-45%, pentru tumorile multiple de 15-25% si de 10% pentru tumorile > 5 cm.

2. *Invazia vasculara.* Tromboza tumorala a venei porte sau hepatice are un prognostic prost.

3. *Tipul rezectiei.* Supravietuirea la 5 ani pentru pacientii cu rezectie curativa a fost de 55% si de 5% pentru pacientii cu rezectie noncurativa.

4. *Factori prognostici nefavorabili:*

- Prezenta cirozei hepatice
- Prezenta metastazelor ganglionare
- Timpul de protrombina crescut
- Sexul masculin
- Vârsta > 60 ani
- Status prost de performanta.
- Durata simptomelor < 3 luni
- Ruptura tumorala
- Aneuploidia
- Procent mare de celule în faza S

Prognosticul la pacienții cu HCC este foarte mult influențată de prezența și severitatea bolii hepatice subiacente, de asemenea.

Sistemul de notare Child-Pugh este cel mai frecvent instrument utilizat pentru evaluarea ciroza. Acesta cuprinde cinci parametri, bilirubina, albumina, timpul de protrombină, ascita clinica și encefalopatia clinica, fiecare dintre care este marcat între unu și trei, în funcție de severitate. Limitarea cheie a sistemului de punctaj Child-Pugh este lipsa oricăror parametri ce țin de cancer în sine.

Parametri	Scor(puncte) pentru Anomalie		
	1	2	3
Encefalopatie(Grad)	Nu	Grad 1-2	Grad 3-4
Ascita	Absenta	Usoara	Moderata
Albumina(g/dl)	<28g/l	28-35g/l	>35g/l
INR	1,7	1,7-2,3	<2,8
Bilirubina(mg/dl)	<2	2-3	>3
pentru ciroza biliara primara	<4	4-10	>10

Clasa A=5-6 puncte; Clasa B=7-9 puncte; Clasa C=10-15 puncte

Clasa A=5-6 puncte: Risc operator bun

Clasa B=7-9 puncte: Risc operator moderat

Clasa C=10-15 puncte: Risc operator crescut

Sistemul de notare CLIP (Programul Italian de Cancer Hepatic)

Un scor de 0-2 este alocat pentru fiecare dintre cele 4 caracteristici enumerate mai jos; un scor cumulativ care variază de la 0-6 este scorul CLIP.

1. Clasa Child-Pugh:

- Clasa A = 0
- Clasa B = 1
- Clasa C = 2

2. Morfologie tumorală:

- Uninodular și extindere mai mică de 50% = 0
- Multinodular și extindere mai mică de 50% = 1
- Masivă și extensie mai mare de 50% = 2

3. Alfa-fetoproteina:

- Mai mică de 400 = 0
- Mai mare de 400 = 1

4. Tromboză venoasă portală:

- Absent = 0
- Prezent = 1

Supraviețuire estimată pe baza scorului CLIP

- CLIP 0 au o supraviețuire estimată de 31 luni;
- CLIP 1, supraviețuire de aproximativ 27 luni;
- CLIP 2, supraviețuire 13 luni;
- CLIP 3, supraviețuire 8 luni;
- CLIP 4-6, supraviețuire de aproximativ 2 luni.

URMARIRE(MONITORIZARE)

În ciuda tratamentului optim, HCC continua să aibă o rată ridicată de recurență. HCC reapare la 50-80% dintre pacienți după rezecție, cu majoritatea recidivelor în termen de 2 ani. Urmărirea atentă în perioada post-operatorie este obligatorie. Recurența precoce după rezecție este asociată cu un prognostic sumbru, reducând ratele de supraviețuire la 5 ani de la 70% până la 30%. Factorii care cresc probabilitatea reapariției bolii includ prezența unor focare multiple de HCC, invazia capsulei hepatice și mărirea tumorii mai mare de 5 cm. Invazia vasculară, atât microscopică cât și macroscopică se corelează cu un risc mai mare de recidivă.

Dintre pacienții care au suferit transplant de ficat, rata de recurență depinde de caracteristicile tumorii din ficatul transferat. Recurența totală la pacienții cu transplant în cadrul criteriilor Milano este de 4-10%. Majoritatea acestor recurențe apar precoce (8-14 luni); cu toate acestea, cam 30% din recurențe pot să apară cu întârziere. La acești pacienți, 23% dezvoltă numai recidivă intrahepatică, 39% dezvoltă atât recurență intrahepatică cât și extrahepatică, iar 39% dezvoltă numai recurență extrahepatică. Sediile comune extrahepatice ale bolii metastatice includ pulmon, os, sistemul nervos central și glandele suprarenale.

Rezecția în populația posttransplant poate fi realizată în până la o treime din pacienți. La acei pacienți la care s-a efectuat o rezecție de succes, ratele de supraviețuire la 4 ani crește de la 14% la 57%, ceea ce justifică o abordare agresivă.

Din păcate, nu există linii directe stabilite cu privire la frecvența procedurilor imagistice în perioada postoperatorie. În general, CT trebuie să se efectueze la 1 lună după rezecție pentru a te asigura de eliminarea completă a tumorii. După această scanare inițială, determinările serice ale AFP și studiile de imagistică (ultrasonografie,

CT, RMN) ar trebui să fie efectuate la fiecare 3-6 luni, în funcție de probabilitatea reapariției. După 2-3 ani, se poate mari intervalul de urmarire.

Deși datele privind rolul supravegherii la pacienții cu HCC rezecat sunt foarte limitate, recomandările se bazează pe consensul că identificarea mai devreme a bolii, primare sau recurente, poate facilita eligibilitatea pacientului pentru studii investigaționale sau alte forme de tratament de prelungire a vieții. Se recomandă supravegherea continuă în special, imagistica multifazică, de înaltă calitate, în secțiune transversală a toracelui, abdomenului și pelvisului la fiecare 3 până la 6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 până la 12 luni.

Imagistica transversală multifazică (adică CT sau RMN) este metoda preferată de supraveghere după tratament, datorită fiabilității sale în evaluarea vascularizației arteriale, care este asociată cu risc crescut de recidivă a HCC după tratament. Nivelurile crescute de AFP sunt asociate cu un prognostic prost după tratament și ar trebui să fie măsurate la fiecare 3 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6 până la 12 luni.

La pacienții trasplantați sau rezecați

- Imagistica la fiecare 3–6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6–12 luni
- AFP, la fiecare 3–6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6–12 luni
- Consultați un hepatolog pentru o discuție despre terapia antivirală pentru purtătorii de hepatită, dacă nu a fost făcută anterior

La pacienții inoperabili

- Imagistica la fiecare 3–6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6–12 luni
- AFP la fiecare 3–6 luni timp de 2 ani, apoi la fiecare 6–12 luni
- Luați în considerare imagistica timpurie conform protocolului local