

CANCERUL HEPATIC

**Vlada-Tatiana Dumbrava, dr. hab. în șt. med., prof. univ.,
șef Catedră Medicina Internă nr. 4, gastroenterolog principal al MS RM,
Babițchi Victoria, medic-gastroenterolog, SCR, Ina Romanciuc, dr. în șt. med.**

vikcybab@mail.ru tel.069263789

Rezumat

Cancerul ficatului rămâne până în prezent boala care nu este bine înțeleasă, des întâlnită, dar nu este ușor tratabilă în lume și în Republica Moldova. Pentru scăderea frecvenței cancerul ficatului este necesar de făcut profilaxie și tratamentul hepatitelor virale la timp.

Cuvinte-cheie: cancer la ficat, carcinom hepatocelular

Summary. Liver cancer.

Liver cancer remains poorly understood, widespread and poorly treatable disease. Timely prevention and treatment of viral hepatitis will reduce the incidence of liver cancer.

Key words: liver cancer, hepatocellular carcinoma

Резюме. Рак печени

Рак печени до сих пор остается недостаточно изученным, широко распространенным и тяжело поддающимся лечению заболеванием, как для всего мира, так и для Республики Молдова. Своевременная профилактика и лечение вирусных гепатитов позволит снизить частоту заболеваний раком печени.

Ключевые слова: рак печени, гепатоцеллюлярная карцинома

Nu există o definiție simplă și exactă a cancerului. Etimologia cuvântului provine din limba greacă KARKINOS, ceea ce înseamnă crustaceu. În general termenul de cancer se referă la un grup de afecțiuni caracterizate prin creșterea anormală și necontrolată a unei sau unui grup de celule, care invadează țesuturile înconjurătoare și care se pot împrăști (metastaza) la distanță de țesutul sau organul în care s-au format.

Pentru medic cuvântul **cancer** înseamnă evoluția unei tumori care distruge local și la distanță organele sănătoase ale individului atins de această boală. Pentru histolog sau anatomopatolog, cancerul reprezintă țesut de neformație care infiltrază structurile sănătoase din care s-a dezvoltat. Pentru biolog înseamnă o modificare a sistemelor de reglare a creșterii și diferențierii celulelor normale care devine periculoasă pentru restul celulelor.

Factori de risc

- Viruși: HBV, HCV, HIV.
- Ciroză hepatică de diferite etiologii, ciroză biliară primară.
- Boli metabolice: steatohepatită nonalcoolică, diabet zaharat, obezitate.
- Boli parazitare (dвуустка peceonocinaia).
- Aflatoxină.
- Contraceptive orale.
- Steroide anabolice.
- Sex (b).
- Nivelul ridicat a Fe în organismul.
- Fumatul.

HBV afectează aproximativ 30 de milioane de oameni din întreaga lume și se consideră cel mai important factor oncologic în dezvoltarea HCC. Replicare activă a virusului HBV implică, ca rezultat, dezvoltarea cirozei hepatice, ce crește în mod semnificativ dezvoltarea HCC. HBV provoacă nu mai puțin de 86% de cazuri din HCC. Frecvența HCC la purtătorii HBV neactivi, fără ciroză hepatică este mai puțin de 0,3%.

Dezvoltarea HCC în cazul când este prezent HCV variază în funcție de localizarea geografică. Frecvența HCC la HCV cronică este redusă – 1%, riscul crește în mod semnificativ la dezvoltarea cirozei hepatice – 2-8%.

La pacienții cu HIV și HCV se observă dezvoltarea rapidă (fulgeră) a cirozei hepatice și ca rezultat – risc înalt dezvoltării HCC.

Ciroza hepatică este rezultatul formării țesutu-

lui conjunctiv în ficat, ce poate să dezvolte în cancer hepatic, riscul variază în funcție de etiologia cirozei și crește în funcție de stadiul (după Child-Pugh): de la ciroză compensată până la stadiile decompensate (st. Child-Pugh C).

La ciroze compensate frecvența dezvoltării în HCC variază în jur de 5%. Dar această frecvență brusc crește (15-20%) în prezența dezvoltării complicațiilor CH (peritonită bacteriană spontană sau hemoragie din venele esofagiene).

La folosirea **alcoolului** în cantități egale 60 g/zi sau mai mult apare riscul dezvoltării HCC. Acest risc crește în 5 ori la folosirea alcoolului mai mult de 80 g/zi mai mult de 10 ani. Riscul crește la dezvoltarea cirozei de etiologie etilică (fiecare an la 2%) și în asocieri cu prezența virusurilor B sau C.

Aflotoxina este un agent oncologic puternic în dezvoltarea HCC, care duce la încălcarea specifică în genul p53. Aflatoxină B1 este un mitotoxin de ciuperci *Aspergillus flavus* și formează la depozitarea necorespunzătoare de nuci, grâu, soia, porumb, orez și alt.

Preparatele hormonale (**contraceptive perorale**) sunt componente importante care provoacă dezvoltarea HCC și de adenomă hepatică.

Folosirea îndelungată de hormoni anabolici poate crește puțin dezvoltarea HCC dar până în prezent nu sunt date confirmate.

Pacienții cu **hemohromatoză**(↑Fe) și **ciroză hepatică ereditară** au un risc crescut în dezvoltarea HCC. Creșterea nivelului de Fe în sânge este responsabilă în schimbări de oxigenarea și dezvoltarea cancerului hepatic. Aceste schimbări pot fi și la boala Wilson, dar nu au fost confirmate documentar până în prezent.

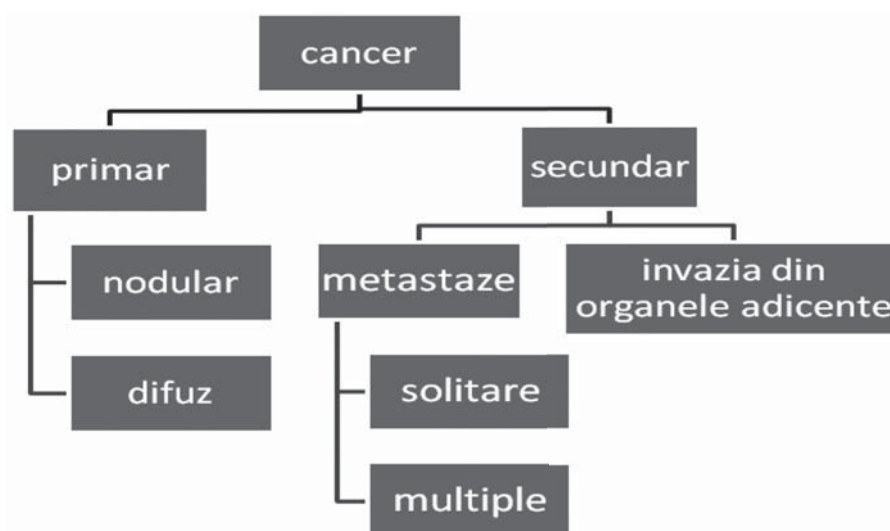
În Europa și SUA se depistează creșterea riscului dezvoltării HCC la pacienții cu **diabet zaharat** și **obezitate**, mai mult la bărbați. Nu sunt date care confirmă dezvoltarea HCC la bolnavi cu **steatohepatită nonalcoolică**.

Rolul fumatului de asemenea nu este confirmată, dar consideră ca un factor de risc important în dezvoltarea HCC. În același timp, folosirea cafelei scade acest risc.

Clasificarea histologică (OMS, 1983)

I. Hepatocelular

- 1) carcinom hepatocelular (HCC).
- 2) carcinom hepatocelular fibrolamelar (FL-HCC).



II. Holangiocelular (cancer ducturilor biliare)

- 1) holangiocarcinom intrahepetic
- 2) holangiocarcinom central (tumoara Klatkin)
- 3) holangiocarcinom extrahepatică (periferică)

III. Hepato-holangiocelular (mixt):

- 1) hepatoblastomă
- 2) carcinosarcomă

IV. Cancer mezodermal

- 1) mezenhiomă
- 2) angiosarcomă
- 3) limfosarcomă

Clasificarea clinică

Clasificarea morfologică

- 1) **forma nodulară** – unu sau câteva nodule de diferite mărimi în parenchima ficatului
- 2) **cancer masiv** – o tumoră masivă unică care este albicioasă și mai moale în centru
- 3) **forma difuză** – focare multiple diseminate de culoarea alb-gălbui în parenchima ficatului

Clasificarea după TNM

(Pier Deno anii 1943-1952).

Sistemul TNM(T: tumor, N: nodes, ganglioni, M: metastasis) reprezintă expresia extensiei anatomice a bolii neoplazice și se bazează pe definirea a 3 componente:

- **T** – extensia tumorii primare;
- **N** – absența sau prezența invaziei ganglionilor limfatici regionali;
- **M** – absența sau prezența metastazelor la distanță.

Patogeneza

Patogeneza nu este clar studiată până acum. Neclară rămâne legătura cancerului primar cu boala hepatică acută și cronică.

În ultimii ani a fost depistată legătura dintre viruși sau ciroza hepatică postnecrotică și dezvoltarea HCC. Cancerul primar foarte des este depistat în alcoolism cronic. Un rol important au și cancerogenii – afloto-

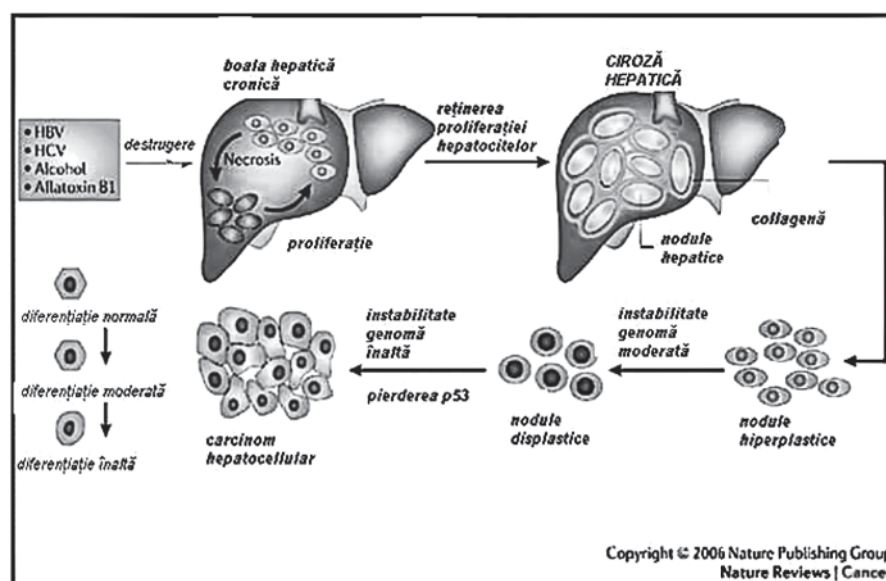


Fig. 1. Schema patogenezei cancerului hepatic

Morfologie

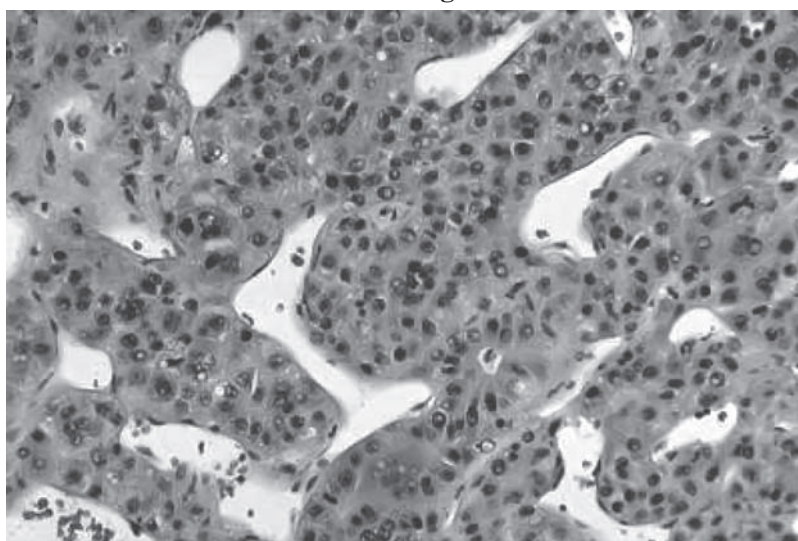


Fig. 2. Carcinom hepatocelular-microscopic

xina, mitotoxina, arseniu și alt. Preparate hormonale (estrogeni, androgeni, gestageni) și antihormonale (danazola, ciproterona acetat) sunt astăzi cele mai importante triggeri oncogeni a ficatului.

Hepatocarcinomul, sau cancerul hepatocelular, este cea mai răspândită dintre tumorile hepatice; el survine în 20% din cazuri pe un ficat sănătos, mai frecvent pe un ficat atins de boala hepatică preexistentă (ciroză, hepatită cronică). Spre deosebire de Europa, unde ciroza alcoolică rămâne cauza principală a acestui tip de tumoră, în țările tropicale, hepatocarcinomul este legat adesea de virusul hepatitelor B și C, uneori de poluarea alimentelor, în special cu aflatoxină (toxina fungică). Se plasează pe locul 3 în mortalitate și 5 după frecvența dezvoltării cancerului în lume. În fiecare an sunt diagnosticate aproximativ 600000 de cazuri.

Frecvența HCC conform localizării geografice și factorii de risc

HOLANGIOCARCINOM

- 1) 5% din toate tumorile TGI.
- 2) 10% din toate tumorile primare a ficatului.
- 3) În Tailanda de Sud – 96:100.000 de bărbați.
- 4) În Asia de Est 500:100.000 de bărbați.
 - Se dezvoltă din epiteliul ducturilor biliare.
 - Are structura histologică ca la adenocarcinom.
 - Clinic mai des se manifestă prin icter sclerogutentular.

Patogeneza nu este clară până în prezent.

Factori de risc pentru holangiocarcinom

- 1) Colangită sclerozantă primară.
- 2) Trematoadele ficatului.
- 3) Colită ulceroasă.

Tabelul 1

Frecvența HCC, date Lancet, 2003

Localizarea geografică	B/F	HCV	HBV	Alcool	Alte
Europa		60-70%	10-15	20%	10%
-vest	5,8/1,6				
-sud	9,8/3,4				
-nord	2,6/1,3				
America de Sud		50-60%	20%	20%	10%
-nord	4,1/1,6				
-sud	4,8/3,6				
Asia și Africa		20%	70%	10%	aflatoxin
(Japonia)		70%	10-20%	10%	10%
Asia de Est	35,4/12,6				
S-E Asia	18,3/5,7				
Africa de Nord	24,2/12,9				
În lume	14,9/5,5				

4) Boala chistică ereditară a ficatului, chistul ductului biliar comun.

Tumora Klatkin – este o colangiocarcinomă care se plasează la nivelul poartei hepatice unde se combină ductul hepatic drept și stâng. În timpul dezvoltării tumorei Klatkin are loc sclerozarea stromei, ce face probleme în diagnosticarea ei. La momentul diagnosticării ea nu poate fi operată.

Carcinom hepatocelular fibrolamelar (FL-HCC)

- 1-9% din toate HCC în America de Sud și Europa.

- Fondează în ficat sănătos nu în ciroză hepatică.

- Mai des apar la pacienții tineri (≈ 23 ani).

- La FL-HCC prognoză mai bună în comparație cu HCC.

- Este comparație cu folosirea contraceptivelor orale și lipsește cu infecțiile virale.

- Rezecția chirurgicală – tratament de elecție în FL-HCC.

Diagnostic de laborator

De obicei probele ficatului sunt în limitele normale, dar des nesemnificative sunt crescute ALT și Fosfataza alcalină.

AFP este crescută în 10% mai mult de 200 mmol/l.

Se confirmă diagnosticul scăderea nivelului de vitamină B12 și prezența de neirotenzină serică.

La CT și MRT se depistează unu- sau bilobare, unu- sau multimodale focare cu vascularizarea crescută.

Tablou clinic

CHC se caracterizează **prin tabloul clinic variat**: de la evoluție asimptomatică în stadiile inițiale (rolul screening-ului în diagnosticare), predominarea tabloului clinic al bolii hepatice de bază (HC sau CH), iar în stadii avansate cu decompensarea metabolică și portală a CH, apariția fenomenelor paraneoplazice, metastazarea tumorii condiționează simptomatologie polimorfă și stare generală gravă. Tabloul clinic în cancerul hepatic se combină din 3 grupe de simptome:

Simptome locale:

- Hepatomegalie
- Conglomerat sau tumoare palpabilă
- Hemoragii
- Sindrom algic și/sau ulceratii
- Compresia țesuturilor adiacente poate cauza icter

- Semne de colestază intra- extrahepatică (mai specifice pentru CC)

Semne ale metastazării

- Noduli limfatici măriți (supraclaviculari pe dreapta)

- Tuse, hemoptizie, colecții pleurale
- Embolia arterelor pulmonare (hipertensiune pulmonară, dispnee)

- Osalgii, fracturi
- Simptome neurologice
- Sindrom algic

Simptome sistemice

- Scădere în pondere
- Inapetență, astenie, fatigabilitate
- Transpirații exagerate
- Anemie
- Fenomene paraneoplazice (tromboze, dereglări hormonale)

- Hipercalcemie (pseudohiperparatiroidism)

- Hipoglicemii (stocare excesivă de glicogen)

- Hiperlipidemii

- Pseudoporfirie

Diagnostic de laborator

- Anemie ($\downarrow$ Hb)

- Eritrocitoză și leucocitoză timp îndelungat

- $\uparrow$ Fosfatazei alcaline

- Sindrom citolitic: $\uparrow$ AST/ALT

- Hipoglicemie

- Hipercalcemie

- Hipercolisterinemie

- $\uparrow$ Alfafetoproteinei (AFP)

În timpul vieții fetale, AFP se sintetizează în ficat, în celulele gastrointestinale. La adultul normal, concentrația sa este nedetectabilă prin metodele imunochimice obișnuite, dar crește în neoplaziile de *carcinom hepatic*. Circa 70% din cancerele hepatice primare sunt însoțite de creșterea nivelului seric al AFP. În prezența HCC nivelul AFP crește până la 200 ng/ml și mai mult. HCC ≤ 2 cm în 30% nu produc AFP. AFP crește și în alte neoplazii: testiculare, ovariene. Nu toate hepatomele și tumorile testiculare produc AFP, dar cele care sintetizează această glicoproteină, o produc în cantități foarte mari. După tratament chirurgical radical nivelul AFP scade evident.

- $\uparrow$ CA 19-9 - marker tumoral, specific pentru colangiocarcinomă. În 50% nivelul CA 19-9 este mai mult de 100 UE/ml. Nivelul mai mult de 1000 UE/ml vorbește despre tumoarea neoperabilă. CA 19-9 poate fi crescut și la cancer pancreatic și în colangite bacteriene.

- **Feritina serică** crescută se datorează secreției sporite de către celulele CHC, însă este lipsită de specificitate, deoarece poate crește în orice leziune hepatocitară activă.

- **Des-g-CarboxiProtrombina (des-g-CPT)** este un precursor al protrombinei dependent de vitamina K sintetizat de hepatociti și de celulele CHC. Creșterea valorilor până la 100 ng/ml posedă **specificitate** pentru CHC (în hepatite, ciroze și cancer

hepatic metastatic rămâne în limitele normei), însă sensibilitatea acestui marker este joasă în CHC de dimensiuni mici.

▪ **A-L-Fucozidaza** poate fi folosită în diagnosticul precoce al CHC la pacienții cu ciroză hepatică

Diagnostic instrumental

- USG organelor abdominale
- Scintigrafia hepatică
- Tomografia Computerizată Spiralată cu contrast (lipiodol)
- RMN cu contrastare
- Biopsie prin aspirație
- Laparoscopie cu biopsie hepatică
- Angiografie: splenoportografie, aortografie, celiacografie selectivă.

Tratament

1) Metodă combinată:

- 1-metodă chirurgicală radicală (lobectomie, hemipatectomie, rezecție hepatică atipică)
- 2-chimioterapie (metotrexat, 5-fluoruracil).

2) **Transplant hepatic.** *Indicații la HCC:* prezența focarului solitar $<1\text{ cm}$ SAU ≤ 3 focare cu diametru $\leq 3\text{ cm}$ și lipsa metastazelor.

3) **destrucție sau ablație transcutanată locală cu etanol, acid acetic, preparate chimice (iodine-131-lipiodol), criodestrucție** se aplică în tumoare mai puțini de 5 cm la pacienții cu contraindicații pentru rezecție hepatică.

4) **combinația destrucției transcutanată cu etanol și preparate chimice**

5) **radioterapie selectivă internă.** Cyberknife este cea mai modernă metodă fără distrucția țesutului sănătos.

6) **ultrasonografie țintită.**

7) **embolizarea arteriei hepatice.**

8) **terapie paliativă.**

Prognoză

• Supraviețuirea timp de un an la bolnavii cu CHC asimptomatici, cu ciroză hepatică compensată, st.A după Child constituie 90%, iar a pacienților simptomatici – 40%.

• Șansa de supraviețuire de 5 ani în CHC este de 2-6%.

• 52% dintre pacienții cu CHC care au atins remisie, vor contracta CHC repetat.

• După rezecția ficatului supraviețuirea de un an se atestă în 55-80% cazuri, supraviețuirea de 5 ani – la 25% rezecțati.

• După transplant de ficat cel mai bun prognostic este în cazul tumorilor de dimensiuni mici ($<5\text{ cm}$).

• Rata supraviețuirii după transplant de ficat timp de 4 ani este de 75%. În prezența HBsAg și în ciroza hepatică prognosticul este mai nefavorabil.

• Pentru CCIH, în pofida terapiei anticanceroase agresive și a intervențiilor paliative (stenturi parietale, drenaje biliare percutane), rata supraviețuirii este joasă, iar majoritatea pacienților (90%) nu sunt eligibili pentru rezecții curative.

• Supraviețuirea medie este de aproximativ 6 luni.

Profilaxia cancerului hepatic

- Imunizarea către **HBV**
- Profilaxia infectării cu **HCV**
- Efectuarea tratamentului antiviral contra hepatitelor virale B, C
- Screening-ul pacienților
- Persoanele care beau ocazional cafea prezintă un risc cu 29% mai mic față cele care nu cosumă
- Cei care consumă cafea zilnic în cantități moderate prezintă un risc cu 42% mai mic
- Excluderea factorilor de risc sus-numite.

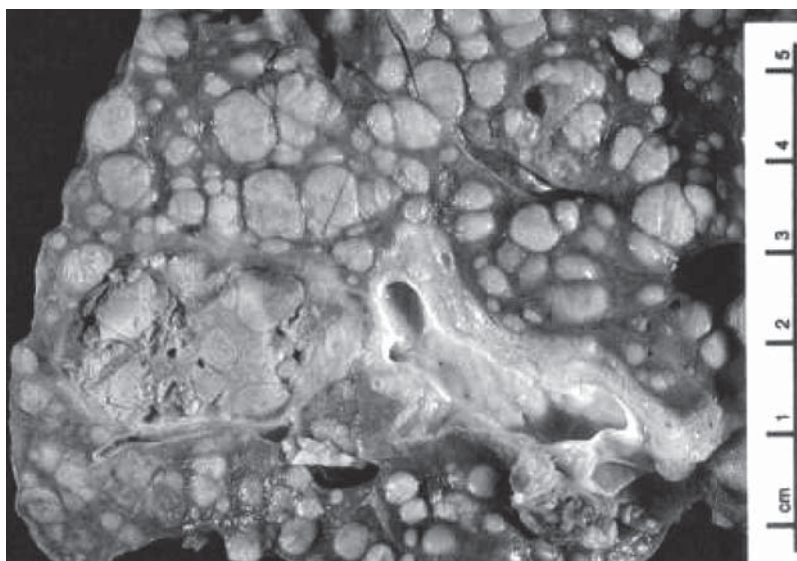


Fig. 4. HCC după embolizare

Bibliografie

1. American Cancer Society (December 2007). "Report sees 7.6 million global 2007 cancer deaths". Reuters. <http://www.reuters.com/article/healthNews/idUSN1633064920071217>. Retrieved 2008-08-07.
2. Anzola M. Hepatocellular carcinoma: role of hepatitis B and hepatitis C viruses' proteins in hepatocarcinogenesis. *J Viral Hepat* 2004; 11: 383-93.
3. Bosch F.X., Ribes J., Cléries R. et al. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 2005; 9: 191-211.
4. Bosch F.X., Ribes J., Diaz M. et al. Primary liver cancer: Worldwide incidence and trends. *Gastroenterology* 2004;127: S5-16.
5. Brauser Deborah. Dietary Nutrient Composition Associated With Cirrhosis, Liver Cancer. *Hepatology*. 2009;50:175-184 From Medscape Medical News. July 10, 2009. <http://www.medscape.com/viewarticle/705688>
6. Cancer Research UK (January 2007). "UK cancer incidence statistics by age". <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/incidence/age/>. Retrieved 2007-06-25.
7. Di Bisceglie A.M. Issues in screening and surveillance for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004;127: S104-7.
8. Di Maio M., De Maio E., Perrone F., Pignata S., Daniele B. Hepatocellular carcinoma: systemic treatments. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35(Suppl. 2): S109-14.
9. El-Serag H.B., Engels E.A., Landgren O. et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116-23.
10. Farazi P.A., DePinho R.A. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 674-87.
11. Fattovich G., Stroffolini T., Zagni I. et al. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127: S35-50.
12. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
13. Kassahun W.T., Fangmann J., Harm J., Hauss J., Bartels M. Liver resection and transplantation in the management of hepatocellular carcinoma: a review. *Exp Clin Transpl* 2006; 4: 549-58.
14. Kinzler, Kenneth W.; Vogelstein, Bert (2002). „Introduction“. The genetic basis of human cancer (2nd, illustrated, revised ed.). New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division. p. 5 <http://books.google.co.uk/books?id=pYG09OPbXp0C&pg=PA5&dq=%22from+defects+in+oncogenes%22&lr=&ei=EJ8pSujtDYWKygSqi8ikBw#PPA6,M1>.
15. Klonisch T., Wiehch E., Hombach-Klonisch S. et al. Cancer Stem cell markers in common cancers-therapeutic implications. *Trends Mol Med* 2008; 14: 450-60.
16. Larsson S.C., Wolk A. (2007). „Coffee consumption and risk of liver cancer: a meta-analysis“. *Gastroenterology* **132** (5): 1740-5.
17. Laura A. Dawson. High-Dose Focal Radiotherapy to Treat Hepatocellular Carcinoma and Liver Metastases. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology 49th Annual Meeting. October 28, 2007 <http://www.medscape.com/viewarticle/565097>.
18. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003; 37: 429-42.
19. Patel T. Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States. *Hepatology* 2001;33: 1353-7.
20. Patel T., Dangell C., Maheshwari S. Impact of Age on Screening and Surveillance for Primary Liver Cancer. *The American Journal of Gastroenterology*. 2006;101(4):768-774.
21. Shaib Y.H., El-Serag H.B., Davila J.A. et al. Risk factors of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: A case-control study. *Gastroenterology* 2005;128: 620-6.
22. Terence Kin Wah Lee; Antonia Castilho; Stephanie Ma; Irene Oi Lin Ng. Liver Cancer Stem Cells: Implications for a New Therapeutic Target. *Liver International*. 2009;29(7):955-965.
23. Thomas M.B., Abbruzzese J.L. Opportunities for targeted therapies in hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8093-108.
24. WHO (February 2006). "Cancer". World Health Organization. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>. Retrieved 2007-06-25.
25. Yu M.C., Yuan J.M. Environmental factors and risk for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 127: 72-8.