

REZUMAT TEZĂ DE DOCTORAT

Aspecte clinico-patologice și histogenetice ale carcinomului hepatocelular, examinate la pacienții care au beneficiat de transplant hepatic sau rezecție chirurgicală

Doctorand: Decebal FODOR

Conducători de doctorat

Prof. Univ. Dr. Ioan Jung – UMFST "G.E. Palade" din Târgu-Mureș

Prof. Univ. Dr. Kóbori László – Universitatea Semmelweis, Budapesta

Introducere: Deși numeroase studii vizează varcinomul hepatocelular (CHC), atât din punct de vedere clinic cât și experimental sau molecular, sunt încă numeroase aspecte necesar a fi elucidate. Deși se încearcă terapie țintită, criteriile de selecție a pacienților pentru înrolare în diferitele grupuri terapeutice sunt departe de a fi elucidate. De aceea, CHC încă ocupă al șaselea loc ca incidență între tumorile maligne și al patrulea în rândul deceselor prin cancer. Supraviețuirea generală este sub 12 luni de la diagnostic și instituirea tratamentului. Întrucât din 1990 până în 2015 incidența CHC a crescut cu 75%, s-au impus măsuri de creștere a ratei de supraviețuire, una dintre acestea fiind includerea pacienților cu CHC pe lista celor eligibili de a fi transplantați. Efectuat experimental în 1952, LT a revoluționat lumea medicinei, fiind astăzi o opțiune terapeutică care salvează vieți, crescând atât rata de supraviețuire cât și calitatea vieții pacientului cu CHC. Transplantul hepatic (LT) se poate efectua atât la pacienții cu ciroză hepatică indusă de virusul hepatitis C cât și la cei cu CHC dezvoltat pe fond de ciroză hepatică cu sau fără hepatită cronică asociată. Eligibilitatea, conform criteriilor Milano, constă în prezența unui CHC ca și leziune unică ≤ 5 cm sau a maxim 3 leziuni ≤ 3 cm, fără semne de invazie vasculară tumorală. Introducerea criteriilor Milano s-a soldat cu creșterea semnificativă a supraviețuirii la 3 ani. Crescând sensibilitatea criteriilor de selecție a pacienților, a crescut în consecință și durata de viață a acestora.

Teza de doctorat a inclus o abordare interdisciplinară și transfrontalieră a CHC, incluzând cohorte de pacienți cu CHC din România și Ungaria, care au beneficiat sau nu de LT.

În **studiul nr. 1**, ipoteza de la care s-a plecat a fost aceea că, o selecție atentă a pacienților cu CHC la care se practică transplant hepatic influențează prognosticul pe termen lung. Analizând diferitele criterii de selecție prezentate în literatură s-a concluzionat că, pentru transplantele efectuate la pacienți din Europa de Est, criteriile Milano rămânând fidele asigurării unui prognostic la 3 ani similar pacienților transplantați cu ciroză hepatică. Am constatat că infecția cu virus hepatitis C nu influențează semnificativ rata de supraviețuire la 3 ani iar rata de supraviețuire este similară pacienților transplantați pentru ciroză hepatică.

În **studiul nr. 2**, la pacienții cu CHC aflați pe lista de așteptare pentru LT, am studiat rolul prognostic-predictiv al unei alternative terapeutice pe termen scurt. Astfel, chemo-embolizarea de arteră hepatică cu Lipiodol (TACE) s-a dovedit a induce downstaging tumoral, respectiv necroză și scădere în dimensiuni a tumorii, independent de gradul histologic al tumorii.

În **cel de-al treilea studiu**, cercetarea interdisciplinară a migrat spre sistemele de stadializare a CHC. Pentru o mai bună înțelegere a evoluției CHC dar și pentru îmbunătățirea managementului terapeutic post-operator, s-au propus, de-a lungul timpului, diferite sisteme de stadializare. Sistemul de stadializare AJCC, utilizat de anatomopatolog, a fost modificat de mai multe ori, ajungându-se la a opta ediție, în care se propune subdivizarea stadiului T2. Se substadializează cazurile fără invazie vasculară dar impactul prognostic nu este încă dovedit. Totuși, noul sistem de stadializare T e mai ușor de utilizat pentru anatomopatolog și își va dovedi, probabil, în timp, utilitatea terapeutică.

În **ultimul studiu** am abordat CHC din prisma altui element cu importanță practică. Acesta se referă la profilul angiogenic al celulei tumorale, în corelație cu tipul și aria vaselor neoformate. Necesitatea examinării imunohistochimice (IHC) a acestor parametri derivă din ineficiența terapiei antiangiogenice în CHC, necunoscându-se care parametri e necesar a fi luați în considerare la selectarea pacienților care ar putea beneficia de terapie antiangiogenică. Sunt interesante rezultatele obținute, mai ales din punct de vedere terapeutic. Astfel, deși angiogeneza are un caracter oscilant, geneza CHC s-a dovedit a fi legată preponderent de VEGF, în CHC dezvoltate pe fond de ciroză hepatică, respectiv de COX-2, în CHC apărut pe ficatul non-cirotic. Dacă aceste căi carcinogenetice ar putea fi dovedite experimental, noi trialuri clinice ar putea duce la îmbunătățirea protocolului medicamentos oncologic.

Corelând rezultatele obținute cu cele publicate în literatură, teza aduce contribuție practică dar și științifică, elucidând aspecte de evoluție și progresie a CHC dar, totodată, deschizând noi porți de înțelegere a acestei tumori, din perspectivă morfologică și imunohistochimică.

Concluzii generale: 1. La pacientul cu leziuni tumorale sau netumorale la care se efectuează transplant hepatic, supraviețuirea generală post-transplant a crescut considerabil în ultimele decade, fiind în legătură cu selecția mai riguroasă a pacienților conform criteriilor Milano. Se confirmă paradigma că în cazul CHC transplantul hepatic ar putea avea atitudine curative; 2. Noile tehnici de "downstaging" tumoral facilitează menținerea pacientului în limita criteriilor Milano. Indiferent de gradul histologic al tumorii, TACE induce necroză tumorală sau/și stagnare tumorală; 3. Cea mai recentă ediție AJCC nu adaugă importanță prognostică dar clarifică criteriile de stadializare post-operatorie; 4. Terapia antiangiogenică aplicată pacientului cu CHC ar trebui ținută pe căile de inducere a angiogenezei.