

OPȚIUNI TERAPEUTICE ACTUALE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

L. Miron, M. Marinca

Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași
Universitatea de Medicină și Farmacie Iași

ACTUAL THERAPEUTIC OPTIONS IN HEPATOCELLULAR CARCINOMA (Abstract): Hepatocellular carcinoma (HCC) is the sixth most common malignancy worldwide, with the number of new cases closely resembling the number of deaths. HCC incidence has doubled over the last 20 years in Europe. The management of HCC patients depends mainly on the extent and location of the tumor and the underlying liver disease. Three curative methods are currently available: orthotopic liver transplantation, surgical resection and local destruction. Local destruction of HCC is the most recent curative treatment that may be done using chemical (alcohol or acetic acid) or physical destruction by thermal ablation (cryotherapy, radiofrequency). Thermal ablation gives a more homogenous and larger necrosis and has replaced ethanol injection in many centers. Trans-arterial-chemo-embolisation (TACE) suggested a potential benefit: administration of intra-arterial radioactive lipiodol resulted in encouraging results in one randomised trial. Systemic chemotherapy has given disappointing results in inoperable HCC, possibly owing to the strong multidrug resistance gene expression. As novel molecular targeted therapy, *sorafenib*, an oral multikinase inhibitor that inhibits the VEGF receptor, is the only drug that improves median time to disease progression and median overall survival of the HCC patients. Identification of appropriate targets and effective therapies in HCC currently represents a significant challenge and new hope for the future.

KEY WORDS: HEPATOCELLULAR CARCINOMA, ABLATION, TARGETED THERAPIES.

Correspondență: Conf. dr. Lucian Miron, Clinica de Oncologie, Spitalul Clinic Județean de Urgențe “Sf. Spiridon” Iași, str. Independenței, nr.1, email lucmir@gmail.com, dr. Mihai Marinca, email m.marinca@gmail.com

INTRODUCERE

Carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă a șasea mare neoplazie umană și a treia cauză de mortalitate prin cancer în întreaga lume. Incidența globală reprezintă aproximativ 626.000 cazuri anual, cu predominență la sexul masculin 2,5:1 (667.000 cazuri noi în 2005 în lumea întreagă). Indicele de mortalitate prin CHC atinge 94% [1]. În Europa, incidența CHC este de la 14/100000/an (Italia) până la 1,7/100000/an (Olanda) la bărbați, și de la 4/100000/an (Spania) până la 0.3/100000/an (Irlanda) la femei; mortalitatea de la 1,9/100000/an (SUA, Anglia) până la 1.5-20/100000/an (Austria, Africa de Sud), respectiv 115/1000000 locuitori/an (China, Thailanda). În România incidența este de 7.54/100000/an la bărbați, respectiv 3.79/100000/an la femei; cu o mortalitate de 6.73/100000/an la bărbați și 3.91/100000/an la femei.

În 60% la 90% din cazuri, CHC este datorat cirozei hepatice secundară alcoolului, hepatitei C sau B, cu o incidență anuală de 4% [2].

Tumorile maligne primare hepatice sunt în general adenocarcinoame, cu două tipuri majore: *carcinomul hepatocelular* (90%) și *colangiocarcinomul (carcinomul căilor biliare intrahepatice)* [3].

Carcinomul hepatocelular varianta fibrolamelară (1% din CHC) nu se asociază cu ciroza hepatică, este frecvent la vârste mai tinere, prezintă o evoluție clinică lentă și

poate fi de obicei rezecată chirurgical. O variantă frecvent confundată cu metastazele de carcinoame renale și suprarenale este *carcinomul primitiv cu celule clare*.

Mult mai rar, se întâlnesc *sarcoame hepatice* (hemangioendoteliom, sarcom cu celule Kupfer). *Hepatoblastomul* apare rar la adult, fiind mult mai frecvent la copiii și adolescenți [4,5,6].

Alfafetoproteina (AFP) este un marker biologic util atât în diagnosticul cât și în prognosticul CHC. Circa 50-70% dintre pacienții cu CHC prezintă valori crescute ale AFP la momentul diagnosticului, aceștia având o supraviețuire mediană mai redusă [7,8].

Prognosticul implică participarea unor variabile precum:

- statusul de performanță
- funcția hepatică (rezervă hepatică adecvată: bilirubină <2.0 mg/dl, albumină serică >3.5 g/dl, absența ascitei și a disfuncțiilor neurologice, status nutrițional excelent)
- prezența și severitatea cirozei în relație cu clasificarea *Child-Pugh*.

Prognosticul pacienților netratați rămâne nefavorabil, cu o supraviețuire mediană de 3-6 luni care depinde de gradul afectării hepatice.

Tratamentul CHC (cu intenție curativă sau paliativ) depinde în principal de extensia locală a tumorii și de boala hepatică preexistentă. Rezecția chirurgicală reprezintă tratamentul de elecție la pacienții cu hepatocarcinom localizat, asimptomatici, cu funcție hepatică conservată sau cu ciroză ușoară [6].

TRATAMENTUL CURATIV

Segmentectomia/lobectomia hepatică rămâne ce mai eficientă metodă terapeutică, dar numai 13-35% dintre pacienții cu CHC sunt candidați la chirurgie.

Cele mai bune rezultate (supraviețuire la 5 ani de 30-40%) se obțin în stadiile I și II de boală, la care pot fi obținute margini de rezecție chirurgicală de cel puțin 2 cm în parenchimul hepatic normal. Supraviețuirea este mai scăzută (12-37%) la pacienții cu tumori mari, cu invazie vasculară și ciroză avansată. Mortalitatea perioperatorie este < 5% (mai crescută în prezența cirozei). Recidiva este frecvent observată în țesutul restant. Extinderea hepatectomiei este posibilă la 10-29% dintre pacienți.

Tumorile mari pot fi înlăturate prin hemihepatectomie extinsă; riscul este reprezentat de metastazele mici în țesutul hepatic. Reintervențiile pot fi de asemenea utile.

Prognosticul este sumbru: supraviețuirea la 5 ani este de numai 25% chiar după operația cu intenție curativă (recidive intrahepatice sau metastaze pulmonare și osoase) [9].

Transplantul hepatic ortotopic este considerat actual cel mai eficace tratament al CHC (se adresează concomitent tumorii primare, leziunilor hepatice secundare și cirozei). Este indicat la pacienții cu ciroză severă sau cu rezecție extensivă dar cu rezervă minimă hepatică; se efectuează efectiv la doar 5-15% dintre pacienți (contraindicații numeroase, absența donatorilor).

Criteriile de transplant sunt cunoscute sub numele de „*criteriile Milano*”: tumoră unică < 5 cm sau 2-3 tumori, fiecare cu diametru maxim <3 cm și absența invaziei vasculare. Pacienții cu colangiocarcinom intrahepatic nu sunt candidați la transplant.

Supraviețuirea pe termen lung (4 ani) este de 60 până la 75% (mortalitatea datorată complicațiilor transplantului atinge 12-14%), dar rezultatele pot fi datorate selecției mai atente a pacienților. Recidivele survin în mai puțin de 15% din cazuri [10].

TEHNICILE ABLATIVE

Distrucția locală reprezintă cea mai recent introdusă metodă curativă; utilizează metode simple (spitalizare scurtă), bine tolerate și care pot fi administrate percutan:

- chimice (alcool, acid acetic)
- fizice (hipertermie, laser, crioterapie, radiofrecvență, coagularea cu microunde, radioterapie intraoperatorie, radioterapie interstițială).

Distrucția locală nu este fezabilă în cazurile cu ascită, hipocoagulare, localizare subcapsulară cu risc crescut de hemoragie și diseminare tumorală [11]. Nu se înregistrează diferențe de supraviețuire între metodele de ablație percutană [13].

Injecția percutană de etanol 95% (IPE) (Sugira, 1983) determină o asociere de efecte distructive prin deshidratare celulară și necroză de coagulare. Totuși, aceasta nu reușește să distrugă celulele maligne de la periferia tumorii și nici nu poate fi folosită în tratamentul tumorilor prea mici, nedetectabile la examenul echografic. Avantajele acestei metode sunt: simplitatea procedurală, prețul scăzut și efectele adverse minime. Ratele de răspuns sunt variabile, de la 90-100% (CHC <2 cm, tumoră unică, Child-Pugh A) la 70% (CHC 3-5 cm, tumori multiple, Child-Pugh B) și respectiv 50% (CHC >5 cm, insuficiență hepatică avansată). La pacienții selectați, cu răspunsuri complete, supraviețuirea la 5 ani este de 40-70% [12].

Ablația termică prin radiofrecvență (ARF) reprezintă o alternativă de tratament percutan la pacienții cu CHC nerezecabile dezvoltate pe ciroză cu scor Child-Pugh A sau B. Este contraindicată în CHC localizate hilar, în organe extrahepatice, diafragm sau vase. Determină o necroză mai mare și mai omogenă, alte avantaje potențiale față de injecția cu etanol incluzând numărul mai mic de ședințe de tratament și un mai bun control local; supraviețuirea la 2 ani pare mai avantajoasă pentru radiofrecvență în unele studii (96% vs. 62%) [13].

Patru studii recente, ce au comparat ARF cu IPE în CHC mici, au indicat un beneficiu semnificativ în favoarea RF în termenii controlului local (rate de recidivă locală la 2 ani de 2-18% vs. 11-45%). Totuși, aceste date nu sunt suficiente pentru a susține un beneficiu de supraviețuire după RF [14].

Crioterapia a fost utilizată în tumorile >3 cm, dar necesită efectuarea unei laparotomii.

Radioterapia prezintă un rol limitat în tratament, datorită intoleranței la iradiere a țesuturilor hepatice normale [15].

TRATAMENTUL ADJUVANT ȘI NEOADJUVANT: CHIMIOTERAPIA

Rezultatele prevenției secundare după (sau înainte) de intervențiile terapeutice cu succes necesită a fi ameliorate și confirmate în studii mai mari, pentru a obține un impact asupra supraviețuirii pe termen lung a pacienților cu CHC.

Chemoembolizarea transarterială hepatică (CHEAT) poate influența pozitiv o eventuală procedură chirurgicală ulterioară (scade riscul de hemoragie) și ratele de supraviețuire. CHEAT a fost testată la pacienții cu CHC aflați în așteptarea unui transplant hepatic, unii dintre aceștia prezentând un beneficiu de supraviețuire, dar care nu a fost confirmat în alte studii. Polichimioterapia intra-arterială hepatică ar permite obținerea unor rate de răspuns de 41-60%, cu supraviețuire mediană de 19-20 luni [16].

CHT adjuvantă sistemică a fost studiată în câteva trialuri, o meta-analiză din 2001 (de mici dimensiuni !) relevând un efect detrimental al acestei modalități terapeutice. În concluzie, la pacienții cu hepatocarcinom nu este recomandată

chimioterapia adjuvantă/neoadjuvantă cu administrare sistemică sau intraarterială hepatică [17,18].

TRATAMENTUL PALIATIV: CHIMIOTERAPIA

Chimioterapia sistemică a determinat rezultate dezamăgitoare în CHC inoperabil, posibil și datorită rezistenței multidrog (MDR) genetic native a acestei neoplazii.

Chimioterapia este uzual utilizată pentru paliția bolii nerezecabile, iar în cazul tumorilor diseminate reprezintă principala opțiune de tratament la pacienții cu status bun de performanță [1,6].

Doxorubicin (adriamicin) a fost considerată mult timp citostatic de referință, deși a demonstrat o foarte scăzută eficacitate: rate de răspuns (RR) de 0-29% și nici un beneficiu de supraviețuire (media 4 luni), înregistrând în schimb o tolerabilitate redusă și decese toxice la 25% din pacienți [2].

Alte citostatice „clasice” precum 5-FU (RR 17%), cisplatin (RR 17%) și etoposid (RR 18%) sunt chiar mai puțin active.

Citostaticele de generația III nu au demonstrat activitate superioară (irinotecan - RR 14%, capecitabină - 13%, paclitaxel - RR 0-6%, doxorubicin liposomal - RR 0%) [3].

Nolatrexed (Thymaq® 800 mg/m²/zi, cicluri la 3 săptămâni), un nou antimetabolit care inhibă direct și specific timidilat-sintetaza, se află în studii de fază III, cu rezultate preliminare promițătoare [19].

Polichimioterapia asociază citostatice precum: cisplatin, adriamicin, 5-FU și interferon (PIAF) sau etoposid, cisplatin și 5-FU (ECF), care determină rate de răspuns cuprinse între 15 și 35%, fără un beneficiu cert asupra supraviețuirii. Nu există în prezent un regim de chimioterapie de referință [17,18,19]. Mai recent, regimul GEMOX (gemcitabină, oxaliplatin) a fost evaluat cu rezultate promițătoare într-un studiu pilot și un altul de fază II. Ratele de răspuns observate au variat de la 17% la 40% iar controlul bolii a fost obținut în 67%, și respectiv 77% din cazuri; supraviețuirea fără boală (DFS) a fost de 6-8 luni, iar supraviețuirea generală (OS) de 9-13 luni [20].

Chimioterapia sistemică nu este recomandată de rutină în cazul hepatocarcinoamelor nerezecabile/ metastatice [21].

(CHEMO)EMBOLIZAREA TRANSARTERIALĂ HEPATICĂ

În contrast cu rezultatele dezamăgitoare ale chimioterapiei sistemice în CHC metastatic, rezultate încurajatoare au fost obținute utilizând o varietate de tehnici de administrare locală a chimioterapiei. Astfel, datorită particularităților de vascularizație, tumorile hepatice (primitive și secundare) sunt candidate la proceduri de embolizare ± CHT regională (pe calea arterei hepatice). Embolizarea arterei hepatice s-a dezvoltat ca o alternativă la ligatura arterială intraoperatorie. Substanța de embolizare (amidon, polivinil alcool, ulei iodat, Gelfoam, Spherex, collagen) se va administra, eventual în mod repetat, prin cateterizarea sub ghidaj fluoroscopic a arterei femurale până la artera hepatică și selectiv ramurile ce irigă tumora), cât mai aproape de periferia teritoriului irigat, [22, 23].

Chemo-embolizarea transarterială hepatică (CHEAT) este un tratament activ pentru pacienții ce nu pot beneficia de tratamentul chirurgical curativ, dar care prezintă încă o funcție hepatică bună (Child-Pugh A), sunt asimptomatici, au un status de

performanță ECOG/OMS 0-2), fără hipertensiune/tromboză portală, fără insuficiență renală sau metastaze extrahepatice.

Se utilizează un amestec de lipiodol (colorant utilizat în limfangiografie) și citostatic, efectul chimic fiind combinat cu embolizarea arterială. Citostaticele utilizate – antracicline (doxorubicin 40-60 mg/m² I.A. zilele 1-2, epirubicin), fluoropirimidine (5-FU, FUDR), mitomicin C, cisplatin, ifosfamid – se administrează în bolus; lipiodolizarea crește ischemia tumorală, realizând o microembolizare periferică.

CHEAT este indicată la circa 10% din pacienți, iar supraviețuirea la 3 ani a pacienților bine selecționați poate atinge chiar 50%; permite obținerea unor rate de răspuns de 41-60% (superioare CHT sistemice), cu supraviețuire mediană de 19-20 luni. Prezența unui nodul hepatic bine vascularizat, retenția crescută de lipiodol în interiorul tumorii după CHEAT sunt factori de prognostic favorabil [24].

Totuși, studiile randomizate mai mari și meta-analizele nu au confirmat că CHEAT ar ameliora supraviețuirea față de terapia simptomatică (*best supportive care*, BSC) [18]. Mai mult, comparația chemoembolizare vs. embolizare nu a identificat nici o diferență în rata de răspuns sau supraviețuire [25].

Complicațiile embolizării transarteriale sunt redutabile: febră (95% din cazuri), durere abdominală (60%), anorexie (60%), toxicitate hepato-biliară (abces hepatic, insuficiență hepatică), ulceratii ale stomacului și duodenului. Decompensarea hepatică survine în 20% din cazuri (mortalitate 3%, în special la cei cu hiperbilirubinemie, timp de protrombină crescut și ciroză avansată), procedura fiind riscantă la pacienții cu boală avansată. Mai mult de 20% din pacienți remarcă creșterea ascitei sau o creștere tranzitorie a transaminazelor. Alte complicații relativ frecvente sunt spasmul arterei cistice și colecistita [23,26].

TRATAMENTUL PALIATIV: IMUNOTERAPIA

Interferonii (IFN) au demonstrat o oarecare eficacitate în prevenția CHC la pacienții infectați cu virusurile hepatitei B sau C, chiar în stadiul de ciroză. Interferonul-alfa (IFN- α) reduce leziunile hepatice și progresia spre ciroză în 10-30% dintre pacienții cu hepatită cronică B.

Totuși, IFN- α prezintă eficacitate minimă în tratamentul CHC, cu o creștere marginală a supraviețuirii generale (14,5 vs. 7,5 săptămâni) comparativ cu terapia de susținere (BSC), la pacienții fără indicație de chirurgie, transplant, embolizare sau ablație locală.

În asociere cu CHT (protocolul PIAF), IFN- α pare să crească răspunsul tumoral, dar nu ameliorează supraviețuirea [24].

TRATAMENTUL PALIATIV: HORMONOTERAPIA

Factorii care ar sugera dependența androgenică a CHC, conducând la evaluarea hormonoterapiei, sunt: predominanța masculină, posibilitatea inducerii prin terapie androgenică, expresia fiziologică a receptorilor androgeni în ficatul normal (valori mari în CHC), și prezența receptorilor pentru hormoni gonadotrofinici în unele linii celulare de CHC.

Antiestrogenii nu au demonstrat eficacitate nici singuri, nici în asociație cu agonistii hipofizari (LH-RH) cum ar fi flutamida și triptorelin. Tamoxifen a determinat rezultate încurajatoare, cu rate de supraviețuire >1 an, dar pe loturi de pacienți foarte bine selecționați; datele nu au fost reproductibile [1,2,6].

Analogii de somatostatin inhibă proliferarea celulară prin stimularea subtipurilor de receptori (SRS) care sunt exprimați diferit în CHC. Nu au confirmat nici un avantaj de supraviețuire în ciuda obținerii unor aspecte de boală staționară [28].

RADIOTERAPIA

Radioterapia externă (RT) are rol limitat în CHC, datorită toleranței slabe a iradierii de către ficat. Totuși, doze sigure și eficiente pot fi administrate pentru paliatia durerii.

Administrarea pe artera hepatică de izotopi radioactivi, precum Iod-131 (¹³¹I), asociați cu lipiodol, poate determina ameliorarea intervalului liber de boală (un singur studiu) [1,2,6].

TERAPII MOLECULARE

Hepatocitele (atât normale, cât și maligne) prezintă capacitate de regenerare, prin intermediul a numeroși factori de creștere, inclusiv factorul de creștere epidermal (EGF) și factorul de transformare alfa (TGF- α) [1].

Prin utilizarea inhibitorilor de transducție, în special ai factorului de creștere epidermal EGFR, incluzând gefitinib (Iressa[®]), erlotinib (Tarceva[®]) și cetuximab (Erbix[®]) au fost așteptate rezultate promițătoare în tumorile ce supraexprimă EGFR.

Administrarea de *cetuximab* monoterapie a demonstrat un bun profil de siguranță, dar cu răspuns slab tumoral și efect minim asupra supraviețuirii. Noi combinații cu chimioterapia sau cu alte terapii biologice (ex. GEMOX plus cetuximab) sunt în curs de studiu [24].

Genistein, un inhibitor specific de tirozinkinază, prezintă activitate în celulele de hepatocarcinom uman (HepG2), ceea ce sugerează un rol în tratamentul acestei boli.

AGENȚII ANTIANGIOGENETICI

CHC sunt tumori bogat vascularizate asociate cu nivele crescute de factor de creștere endotelial (VEGF) și fibroblastic (bFGF).

Thalidomida determină, singură sau în asociație cu chimioterapia (doxorubicin liposomal pegilat, gemcitabină), o rată de răspuns de 5% în CHC. Deoarece toxicitatea thalidomidei este minimă, cu excepția neuropatiei periferice, aceasta pare o opțiune atractivă în formele avansate de CHC(29).

Sorafenib, inhibitor al receptorului VEGF și al kinazei *raf*, a demonstrat o activitate clinică semnificativă: sorafenib în doză de 400 mg x 2/zi determină creșterea supraviețuirea generală cu 44% față de placebo la pacienții cu CHC avansat (studiul SHARP, 602 pacienți, ASCO 2007), creșterea supraviețuirii generale (10.7 luni vs. 7.9 luni), un timp crescut până la progresia radiologică (5.5 vs. 2.8 luni) și status de boală staționară mai frecvent (71% vs. 67%), cu o toxicitate tratabilă – cel mai frecvent reacții cutanate tip *hand-foot syndrome* (31%), diaree (43%), astenie (30%), *rash* (17%) și vărsături (16%). Sorafenib apare astfel ca primul agent molecular testat riguros care determină un beneficiu de supraviețuire la pacienții cu CHC avansate. Asociația sorafenib plus doxorubicin determină, de asemenea rezultate încurajatoare [30].

Bevacizumab, inhibitor de VEGF administrat în doză de 10 mg/kg, determină rate de răspuns parțial de 12.5% și boală staționară în 54% din cazuri. Asociația bevacizumab cu erlotinib determină rezultate încurajatoare, cu un bun profil toxic.

Inhibitorii de farnesil-transferază, de metaloproteinază, agenții antisens și noi molecule cu efect antiangiogenetic – NP70, AM1470, PTK787 (vatalanib), SU5416

(semaxinib) – sunt de asemenea studiați în tratamentul CHC, rezultatele fiind așteptate cu interes.

Inhibitorii de 2-ciclooxigenază (COX2) sunt în curs de studiu în CHC.

Pravastatin (inhibitor de HMG-CoA reductază) prezintă activitate citostatică pe celulele canceroase, demonstrând (în asociere cu embolizarea transarterială) un beneficiu de supraviețuire (19 luni vs. 9 luni) într-un studiu japonez recent [24].

TRATAMENTUL SIMPTOMATIC

Tratamentul paliativ simptomatic trebuie luat în considerare la mai mult de 50% din pacienții cu cancer hepatic. În absența posibilității de vindecare, scopul tratamentului este ameliorarea calității vieții și eventual prelungirea supraviețuirii.

Tratamente precum: octreotid, radioterapia internă cu ^{131}I , radioterapia cu protoni, antiandrogenii, IFN- α , tamoxifen au fost studiate numai în trialuri mici, necomparative, unele fiind asociate cu rate de răspuns crescute, fără o ameliorare a supraviețuirii (1,6,30)

CONCLUZII

Tratamentele medicale sunt puțin eficiente actual în CHC avansat, iar rolul acestora după transplantul hepatic, rezecția hepatică sau disecția limitată trebuie explorate, în continuare.

Speranțele actuale se îndreaptă spre noile terapii moleculare „țintite” care explorează căile de semnal biologic implicate în carcinogeneza hepatică. Până atunci, alegerea tratamentelor în CHC avansate rămân un subiect de alegere în funcție de experiență și de posibilități.

Până atunci, tratamentul CHC rămâne o provocare importantă, deschisă însă multor speranțe în viitor.

Mențiune: acest material a fost parțial susținut prin fondurile grantului CEEEX 122/2006.

BIBLIOGRAFIE

1. Barlett DL, Di Bisceglie AM, Laura Dawson W. Cancer of the liver. În: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg A, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 8th ed. Wolter Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia 2008: 1129- 1156.
2. Alberts RS, Goldberg RM. Gastrointestinal tract cancers. In: Casciato DA, ed. *Manual of clinical oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004:185-232.
3. Leonard GD, Jarnagin WR, Allegra CJ. Primary cancers of the liver. In: Abraham J, Allegra CJ, Gulley J, eds. *Bethesda Handbook of clinical oncology*. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2005:99-105.
4. Engstrom PF, Sigurdson ER, Evans AA, Pingpank JF. Primary neoplasms of the liver. In: Holland JF, Frei BC, eds. *Cancer medicine*. 6th ed. Hamilton: Decker, 2003:1543-1553.
5. Fong Y, Kemeny N, Lawrence TS. Cancer of the liver and biliary tree. În: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:1162-1187.
6. Weber S, Jarnagin W, Duffy A, O'Reilly EM, Abou-Alfa GK, Blumgart L. Liver and bile duct cancer. În: Abeloff MD, Armitage JE, Niderhuber JE, Kastan MB, McKenna WG, eds. *Abeloff's Clinical oncology*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier 2008:15691-1594.
7. Izumi R, Shimizu K, Kiriyama M, et al. Alpha-fetoprotein production by hepatocellular carcinoma is prognostic of poor patient survival. *J Surg Oncol* 1992;49(3):151-5.
8. Yamashita Y, Takahashi M, Koga Y, et al. Prognostic factors in the treatment of hepatocellular carcinoma with transcatheter arterial embolisation and arterial infusion. *Cancer* 1991;67(2):385-391.

9. Hegate U, Grem J. Primary cancers of the liver. În: Abraham J, Allegra CJ, ed. *Bethesda Handbook of clinical oncology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2001:87-93.
10. Hemming AW, Cattral MS, Reed AI, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2001;233(5):652-259.
11. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210(3):655-661.
12. Dannielle B, DeSio I, Izzo F et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatment of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.
13. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69(4):925-629.
14. Groupe d'Etude et de Traitement du carcinome hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995;332(19):1256-1261.
15. Zhou XD, Tang ZY. Cryotherapy for primary liver cancer. *Semin Surg Oncol* 1998;14(2):171-4.
16. Ciuleanu TE. Aportul chimioterapiei în tratamentul tumorilor hepatice primitive. *Rad & Oncol Med* 2003;9(4):250-257.
17. Epstein B, Ettinger D, Leichner PK, et al. Multimodality cisplatin treatment in nonresectable alpha-fetoprotein-positive hepatoma. *Cancer* 1991;67(4):896-900.
18. Sitzmann JV, Abrams R: Improved survival for hepatocellular cancer with combination surgery and multimodality treatment. *Ann Surg* 1993;217(2):149-154.
19. Farmer DG, Rosove MH, Shaked A, et al. Current treatment modalities for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1994;219(3):236-47.
20. Venook AP: Treatment of hepatocellular carcinoma: too many options? *J Clin Oncol* 1994;12(6):1323-34.
21. Bruix JB, Lovet MJ. Is there an optimal loco-regional therapy for hepatocellular carcinoma? *American Society of Clinical Oncology 26th Meeting Educational Book*, 2002:316-320.
22. Johnson PJ. Is there a role for systemic therapy in hepatocellular carcinoma and if so, can we assess responses? *American Society of Clinical Oncology 26th Meeting Educational Book*, 2002: 310-315.
23. Ruff P. Therapeutic options in hepatocellular carcinoma. *Am J Cancer* 2004;3(2):119-131.
24. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next ? *Ann Oncol* 2006;17(10):x308-x314.
25. Mor E, Kasper RT, Sheiner P, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis in the era of liver transplantation. *Ann Intern Med* 1998;129(8):643-53.
26. Kendrick LM, Grambihler A, Gores GJ, et al. Cancer of the liver and bile ducts. În: Chang AE, Ganz PF, eds. *Oncology: an evidence-based approach*, New York: Springer, 2006:745-763.
27. Wagman LD, Robertson JM, O'Neill B. Liver, gallbladder, and biliary tract cancers. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, eds. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 10th ed. New York: CMP Medica Oncology 2007:319- 337.
28. Chaudhary RT. Carcinomas of the pancreas, liver, gallbladder, and bile ducts. In: Skeel RT, ed. *Handbook of cancer chemotherapy*, 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott, Williams & Wilkins, 2007:294-297.
29. Lopez PM, Patel P, Uva P, et al. Current management of liver cancer. *Eur J Cancer* 2007;5(5):444-446.
30. Miron L, Marinca M. Cancerul hepatic. In Miron L, ed. *Terapia oncologică: opțiuni bazate pe dovezi*. Institutul European 2008: 238-249.