

SCREENINGUL PACIENȚILOR CU CIROZĂ ÎN VEDEREA DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

SIMONA TRIPON, MIRCEA GRIGORESCU, ERICA CHIOREAN,
ADRIANA CAVAȘI, RADU BADEA

Clinica Medicală III, UMF „Iuliu Hațieganu”, Cluj-Napoca

Rezumat

Scopul studiului: Evaluarea eficienței evaluării regulate a pacienților cirofici în vederea detectării precoce a carcinomului hepatocelular (CHC), precum și identificarea factorilor de risc ai CHC și ai mortalității la acești pacienți.

Pacienți și metode: 102 pacienți (62 de bărbați și 40 de femei, cu vârsta medie de $55 \pm 9,6$ ani) cu ciroză Child A și B, fără CHC au fost evaluați prospectiv, timp de 6 ani într-un program de screening prin evaluare ultrasonografică (US) și dozarea serică a alfa-fetoproteinei (AFP) la fiecare 6 luni.

Rezultate: Durata medie de supraveghere a fost de 46 (± 16) luni. Incidența anuală a CHC a fost de 6,4%. Optsprezece pacienții au fost diagnosticați cu CHC pe perioada studiului. Ultrasonografia a diagnosticat toate leziunile focale, în timp ce AFP a fost în limite normale la 50% dintre pacienții cu CHC. Acesta a fost unifocal la 14 pacienți și multifocal în 4 cazuri. În 12 cazuri, tumorile au fost unice, mai mici de 3 cm, fără tromboză portală malignă sau metastaze. Prin analiză multivariată, nivelul crescut al AFP a reprezentat un factor de risc al CHC ($p=0,012$). Factorii de prognostic ai mortalității au fost reprezentați de AFP ($p=0,001$), bilirubină ($p=0,026$) și timpul de protrombină ($p=0,07$).

Concluzie: În acest studiu, screening-ul pacienților cu ciroză s-a dovedit a fi util în detectarea precoce a CHC, însă numai US a fost eficientă în indentificarea tumorilor potențial curative. Incidența CHC s-a corelat cu nivelele crescute al AFP. Factorii de prognostic ai decesului au fost reprezentați de AFP și deficitul funcțional hepatic.

Cuvinte cheie: ciroză, carcinom hepatocelular, screening, ultrasonografie, alfa-fetoproteină.

CIRRHOSIS PATIENTS SCREENING FOR EARLY DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

Abstract

Aims: The goal of the study was to evaluate the efficacy of regular ultrasound and laboratory follow-up for early detection of HCC and to identify parameters correlated to a higher risk of developing HCC and mortality in patients with cirrhosis.

Patients and methods: One hundred and two patients (62 males and 40 females, age $55 \pm 9,6$ years) with Child's A and B cirrhosis and no evidence of HCC were followed up in an 6-years prospective surveillance program with testing by ultrasound and alpha-fetoprotein (AFP) every 6 months.

Results: The median follow up was 46 (± 16) months. The annual incidence of HCC was 6,4%. Eighteen HCCs were detected during the follow-up. At the time of diagnosis, ultrasound detected the focal lesions in all the patients whereas AFP was below normal levels in 50% of patients. HCC was unifocal in 14 patients and multifocal in four. In 12 cases, the tumors were unifocal, less than 3 cm in diameter without portal thrombosis or metastasis. By multivariable analysis, the risk of HCC

was associated with increased AFP level ($p=0,012$). The risk factors of mortality were represented by increased AFP ($p=0,01$), bilirubin level ($p=0,026$), prothrombin time ($p=0,07$).

Conclusion: In this study, screening was useful to detect early hepatocellular carcinoma, but only ultrasound was effectively to identify potentially curative tumors in patients with cirrhosis. The incidence of HCC was related to increased AFP and death was closely related to AFP and poor liver function.

Keywords: cirrhosis, hepatocellular carcinoma, screening, ultrasound, alpha-fetoprotein.

Introducere

Carcinomul hepatocelular (CHC) este unul dintre cele mai răspândite cancere în lume fiind situat pe locul cinci ca incidență și trei ca mortalitate, cu mai mult de 500000 de decese anual [1].

Studiile prospective au confirmat incidența crescută a CHC la pacienții cirofici, aceasta fiind cuprinsă între 3-6% pe an. Obiectivul programelor de screening și supraveghere este de a diagnostica formațiunile tumorale hepatice mai ales când sunt unice și de dimensiuni reduse, în vederea aplicării unui tratament curativ [2].

Două metode sunt cele mai utilizate în screening: dozarea serică a alfa-fetoproteinei (AFP) și efectuarea ultrasonografiei (US) abdominale. Deși nu existau dovezi evidente că sunt eficiente, aceste programe au fost larg aplicate atât în țările asiatice cât și în Europa Occidentală și Statele Unite [3,4].

De aceea, ne-am propus realizarea unui studiu prospectiv, de screening, în aria noastră geografică, pentru: (a) evaluarea incidenței CHC la pacienții cu ciroză; (b) identificarea factorilor de risc clinici și biochimici în dezvoltarea CHC și deces; (c) determinarea acurateței AFP și US în detectarea CHC, (d) evaluarea intervalului de 6 luni ca fiind adecvat în vederea detectării precoce a CHC, când este potențial tratabil.

Din punct de vedere conceptual *screening*-ul se definește prin efectuarea o singură dată a unui test pentru a decela o boală anterior necunoscută, în timp ce *supravegherea* reprezintă repetarea unuia sau mai multor teste screening pe durata unei perioade de timp [5]. În studiul nostru, termenul *screening* include atât primul test aplicat pacienților cu ciroză, cât și următoarele teste aplicate pe parcursul desfășurării acestuia.

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu prospectiv în perioada noiembrie 2002-martie 2009 pe un lot de 102 pacienți (62 de bărbați și 40 de femei) cu ciroză, internați în Clinica Medicală III, din Cluj-Napoca.

Diagnosticul de ciroză a fost stabilit histologic (biopsie hepatică) sau pe criterii evidente clinice,

biochimice, ultrasonografice și endoscopice. Nici un pacient nu a prezentat CHC în momentul intrării în studiu.

Criteriile de excludere din studiu au fost: pacienții cu ciroză Child C, AFP > 400 ng/ml, prezența unei leziuni focale hepatice diagnosticate ecografic.

Studiul a fost făcut cu acordul comisiei de etică a Clinicii Medicale III, Cluj-Napoca. Toți pacienții și-au dat consimțământul de a participa la studiu.

Caracteristicile lotului studiat

Pacienții au fost împărțiți în următoarele categorii:

- ciroză virală B: antigenul HBs (AgHBs) seric prezent. AgHBs s-a determinat pe kitt-uri MONALISA® HBs AgULTRA Bio-RAD, Franța)

- ciroză virală C: prezența de anticorpi anti-VHC prin testul ELISA generația a II-a (Ortho Diagnostic System, Raritan, USA)

- ciroză alcoolică: consum zilnic de alcool > 60 de grame la femei și > 80 de grame la bărbați pe o perioadă mai mare de 10 ani.

- ciroză mixtă: combinarea a două dintre criteriile de mai sus.

- ciroză autoimună: un caz de ciroză autoimună de tipul I, cu anticorpi antinucleari și anti mușchi neted pozitivi. Anticorpul au fost detectați prin imunofluorescență indirectă cu conjugat fluorescent MONALISA® Bio-RAD, Franța.

Datele clinice și biologice la intrarea în studiu

Toți pacienții au fost examinați clinic complet și au fost înregistrați următorii parametri: etiologia bolii hepatice și date clinice: vârstă, sex, consum de alcool, prezența ascitei, encefalopatiei. S-au determinat nivelele serice pentru următorii parametri biochimici: aspartataminotransferaza (AST) (VN 0-42 U/l), alaninaminotransferaza (ALT) (VN 0-42 U/l), albumina (VN 3,8-5,5 g/dl), bilirubina totală (VN 0-1,00 mg/dl), fosfataza alcalină (FA) (VN 60-306 U/l), γ -glutamil-transpeptidaza (GGT) (VN 7-50 U/l), trombocite (PLT) (VN 140-400 K/uL), timpul de protrombină (TP) (VN > 70%), nivelul alfa-fetoproteinei (AFP) (ng/ml). Pacienții au fost evaluați printr-o ecografie abdominală.

Supravegherea

Toți pacienții au fost evaluați prospectiv la interval de 6 luni prin examinare clinică, biochimică și ecografică.

Alfa-fetoproteina (AFP) a fost determinată bianual prin metoda ELISA pe kit-uri ELAgen AFP, ADALIS, Italia cu valori normale considerate ≤ 20 ng/ml și LIAISON® AFP, DiaSorin, Italia cu valori normale $< 5,5$ UI; 1 UI AFP (MRC 72/225) = 1,21 ng AFP.

Ultrasonografia (US) s-a efectuat pe trei aparate: General Electric Logiq 7, Accuson 128XP, Voluson 530, utilizând transductoare convexe de 3,5 MHz. La apariția unei leziuni focale hepatice s-au determinat: numărul, dimensiunea, ecogenitatea, localizarea leziunii, prezența sau absența trombozei venei porte sau a ramurilor sale.

Strategia diagnosticului

În concordanță cu protocolul programului de screening, pacienții au fost examinați ecografic la fiecare 6 luni. În vederea diagnosticului de CHC, evidențierea unui nodul hepatic a fost urmată de biopsie ghidată ecografic, în funcție de localizare și de riscul de sângerare (TP $< 50\%$, PLT $< 60\ 000/\text{mm}^3$). Când biopsia nu s-a putut efectua, diagnosticul s-a bazat pe următoarele date: (a) ciroză, (b) leziune focală hepatică compatibilă cu CHC prin două metode imagistice cu contrast (US, CT, RM), (c) AFP > 400 ng/ml [6,7]. Identificarea unui nodul hepatic a fost urmată de reevaluarea pacientului la interval de trei luni, cu efectuarea biopsiei acestuia în condițiile creșterii în dimensiuni sau a protocolului în cazul imposibilității realizării biopsiei hepatice.

Analiza statistică a datelor

Datele au fost prelucrate utilizând testele Chi square, Fisher, respectiv Mann-Whitney U Test. Analiza factorilor de risc pentru apariția CHC, respectiv a decesului, s-a realizat prin utilizarea metodei aquariale, cu efectuarea curbelor Kaplan-Mayer și calculul semnificației statistice cu ajutorul *log-rank* test, cu determinarea HR și CI95%. Analizele multivariate au inclus modele de regresie Cox, cu calculul RR și CI95%. Toate testele au fost considerate semnificative la valoarea prag $p \leq 0.05$. Pentru prelucrare s-au utilizat programele: SPSS 13.0(Chicago, IL), respectiv Medcalc.

Rezultate

Incidența CHC la pacienții cu ciroză pe parcursul screening-ului

Durata medie de urmărire a pacienților a fost de 46 de luni ($\pm 16,35$ luni). Pe parcursul desfășurării studiului șapte pacienți au fost pierduți din vedere.

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 55 de ani ($\pm 9,6$ ani).

Caracteristicile lotului studiat sunt prezentate în tabelele I și II.

Tabelul I. Caracteristicile lotului studiat.

Vârsta (ani)	55 ($\pm 9,6$)
Bărbați	62 (60%)
Etiologie	
AgHBs	10
Anti-VHC	64
Mixtă *	10
Alcool	17
Autoimună	1
Clasa Child-Pugh	
A	88 (86%)
B	14 (14%)
Puncte	5,39 ($\pm 0,8$)
AFP (ng/ml)	
≤ 20	82 (80%)
> 20	20 (20%)

Ciroze mixte: AgHBs+AcVHC, AcVHC + alcool

Tabelul II. Caracteristicile clinice și biochimice ale lotului de pacienți la intrarea în studiu.

Parametru	Media (\pm DS)
Albumina (mg/dl)	4,26 ($\pm 0,61$)
Bilirubina totală (mg/dl)	1,30 ($\pm 0,87$)
Fosfataza alcalină (U/l)	281 (± 541)
GGT (U/l)	116 (± 150)
Trombocite (k/uL)	78 (± 16)
TP (%)	76 (± 16)
AST (U/l)	87 (± 53)
ALT (U/l)	93 (± 60)
Ascită	7 (6,8%)
Varice esofagiene	
1/2/3	32/27/7

DS - deviația standard

Au fost diagnosticați 18 pacienți cu CHC pe perioada desfășurării studiului. Incidența cumulativă a fost în primul an de 1,9%, în al doilea an de 2,08 %, în al treilea de 5,4% și în al cincelea an de 33 %. Incidența anuală medie a fost de 6,4% .

De-a lungul perioadei de urmărire, au fost diagnosticate leziuni nodulare la 25 de pacienți. În 8 cazuri, diagnosticul de CHC nu a putut fi stabilit inițial. La 5 dintre acestea diagnosticul final, efectuat prin biopsie sau metode imagistice cu contrast, a fost de noduli de regenerare și de noduli displazici. Într-un caz, a fost diagnosticat prin biopsie hepatică, un hamartom. Leziunile benigne au fost mai mici de 2 cm. Într-un caz, leziunea a fost de 4 cm, însă la ecografie nu prezenta vascularizație de tip arterial. Diagnosticul de CHC a fost confirmat atât prin aspectul caracteristic la examinarea CT cu contrast (hipervascularizație arterială cu *wash-out* rapid), cât și prin valoarea crescută a AFP (2215 ng/ml).

Principalele caracteristici ale pacienților cu CHC sunt prezentate în tabelul III.

Vârsta medie a fost mai mare în grupul celor care au dezvoltat CHC 58,5 ani ($\pm 9,2$ ani) vs. 54 ani ($\pm 9,2$ ani) la pacienții cu ciroză.

Clasele Child-Pugh pentru pacienții cu CHC la intrarea în studiu a fost: A la 15 (83,33%) pacienți și B la 3 (16,66%). În momentul diagnosticului CHC: 11 (61,11%) au fost clasa Child-Pugh A, 5 (27,7%) clasa B și 2 (11,1%) clasa C.

Tabelul III. Caracteristicile lotului cu CHC.

Pacient	Vârsta (la dg CHC)	Sex	Etiologie	Supraveghere (luni dg CHC)	AFP ng/ml	Leziuni CHC		
						Număr	Diametru (mm)	Tromboză portală
1	60	M	Alcool	14	156	1	35	-
2	53	F	Autoimună	23	3,31	1	24	benignă
3	71	M	Anti-VHC	74	16	1	18	-
4	63	F	Anti-VHC	12	2215	1	40	-
5	52	M	Anti-VHC+alc	23	64	1	16	-
6	50	M	Anti-VHC	66	94	2	35+32	malignă
7	78	M	Anti-VHC	37	6	2	15+15	-
8	56	M	Anti-VHC	23	121	1	13	-
9	59	M	Anti-VHC	54	13	2	24+13	-
10	50	F	Anti-VHC+alc	11	38	1	15	-
11	70	F	AgHBs	24	5	1	30	-
12	55	M	Anti-VHC+alc	9	9	1	17	-
13	51	M	Anti-VHC	25	220	1	23	-
14	58	M	Alcool	45	58	1	23	-
15	63	F	Anti-VHC	48	21	1	25	benignă
16	78	M	Anti-VHC+alc	49	63	1	30	-
17	47	M	Anti-VHC	36	13,6	2	35+25	-
18	86	F	Anti-VHC	51	140	1	25	-

Legenda: alc-alcool

Tabelul IV. Analiza univariată a factorilor clinici și biochimici asociați cu dezvoltarea CHC și decesul.

Parametru	HCC			DECES		
	HR	CI95%	p	HR	CI95%	p
Vârsta>55	1.2	0.5-3.2	0.641	1.6	0.6-4.3	0.357
Sex masculin	1.6	0.8-2.1	0.340	1.6	0.6-4.3	0.326
Varice esofagiene (grad >2)	2.9	1.3-5.4	0.040	2.8	1.1-7.8	0.030
AFP (>100 ng/ml)	28.5	17.3-40.2	0.000	7.8	2.2-18.0	0.000
AST (>101 U/l)	1.1	0.4-3.2	0.076	2.1	0.8-5.6	0.133
ALT (>69 U/l)	0.5	0.1-1.3	0.332	0.07	0.14-1.1	0.065
Bilirubina totală (>2 mg/dl)	3.6	1.0-12.5	0.050	6.4	2.3-18.1	0.000
Albumina (< 3,4 g/dl)	4.5	1.2-17.1	0.012	6.5	2.2-19.1	0.000
FA (>183 U/l)	3.0	1.0-9.7	0.050	10.7	1.3-18.6	0.006
GGT (>48 U/l)	33.3	0.3-38.5	0.016	0.6	0.2-1.8	0.385
PLT (<100 k/uL)	2.9	1.0-8.9	0.049	6.4	1.4-28.3	0.005
TP (<78%)	0.6	0.2-1.6	0.316	0.3	0.1-0.8	0.012
SMG (>130 mm)	0.6	0.2-1.7	0.368	3.2	0.1-13.9	0.107

Identificarea factorilor de risc clinici și biochimici în dezvoltarea CHC și deces

Factori prognostici ai apariției CHC

În analiză univariată, 7 parametri s-au asociat semnificativ cu riscul de dezvoltare al CHC: varicele esofagiene (de grad 2,3), AFP> 100 ng/ml, bilirubina totală > 2 mg/dl, fosfataza alcalină > 183 U/l, GGT > 48 U/l, albumina <3,4 g/dl, trombocitele (PLT) < 100 k/uL (tabelul IV).

În analiză multivariată, un singur element, AFP >100 ng/ml, s-a asociat semnificativ statistic cu riscul de CHC (tabelul V).

Tabelul V. Analiza multivariată a factorilor de risc ai CHC.

	p	RR	95% CI pentru RR
Varice esofagiene (grad >2)	0,201	2,087	0,675- 6,447
AFP (>100 ng/ml)	0,012	1,573	1,100- 8,361
Bilirubina totală (>2 mg/dl)	0.612	1.532	0,294- 7.696
Albumina (< 3,4 g/dl)	0.317	2.323	0,446- 12.092
GGT(> 48 U/l)	0.940	5.730	0,009-10.754
PLT (< 100 k/uL)	0.219	2.177	0,629- 11.530

Factori de pronostic ai decesului

În analiză univariată, 7 parametri s-au asociat semnificativ cu riscul de deces: varicele esofagiene (de grad 2,3), AFP>100 ng/ml, bilirubina totală >2 mg/dl, fosfataza alcalină > 183 U/l, albumina < 3,4 g/dl, trombocitele < 100 k/uL, TP < 78% (tabelul 4).

În analiză multivariată, 3 parametri s-au asociat cu riscul crescut de deces: AFP>100 ng/ml, bilirubina totală >2 mg/dl, TP < 78% (tabelul VI).

Tabel VI. Analiza multivariată a factorilor de prognostic ai decesului.

	p	RR	95.0% CI for RR
Varice esofagiene (grad >2)	0.352	1.688	0,560- 5,087
AFP (>100 ng/ml)	0.010	8.339	1,650-42,147
Bilirubina totală (>2 mg/dl)	0.026	5.258	1,220-22,654
Albumina (< 3,4 g/dl)	0.812	1.211	0,252-5,825
Fosfataza alcalină (>183 U/l)	0.157	4,840	0,545- 42,941
PLT (< 100 k/uL)	0,190	3,032	0,578- 15,908
TP (<78%)	0,007	0,126	0,028-0,567

Acuratețea AFP și US în detectarea CHC

Dintre cei 18 pacienții care au dezvoltat CHC, 9 au

avut AFP > 20 ng/ml, restul prezentând valori normale. Dintre pacienții care au avut AFP normală la debutul studiului 9,8% au dezvoltat CHC pe parcursul screening-ului. Patru pacienți au prezentat valori oscilante ale AFP, mai mari decât valorile normale, 3 dintre aceștia dezvoltând în timp CHC.

În cazul celor trei pacienți cu tromboză de venă portă, AFP a fost 3,31 ng/ml, respectiv 21 ng/ml pentru trombozele benigne și de 94 ng/ml pentru tromboza malignă.

Sensibilitatea și specificitatea AFP la diferite valori ale *cut-off*-lui sunt prezentate în tabelul VII.

Caracteristicile CHC diagnosticate în timpul screeningului incluzând numărul, dimensiunea tumorală, prezența trombozei de vena portă, precum și natura ei sunt prezentate în tabelul III.

Dimensiunea medie a nodulilor diagnosticați ecografic a fost de 13,3 mm ($\pm 5,6$ mm). Acuratețea ecografiei în diagnosticul nodulilor hepatici a fost de 94,12%, 95%CI (92,46-97,87). Dimensiunea medie a nodulilor de CHC a fost de 24,6 mm ($\pm 8,1$ mm).

În diagnosticul nodulilor de CHC, acuratețea metodei a fost de 91,67%, 95% CI (90,1-98,89).

În ceea ce privește aplicarea tratamentului optim chirurgical, nodulii de CHC diagnosticați ar trebui să fie unici și să aibă diametrul sub 3 cm [8]. În studiul nostru, 66% dintre pacienți au avut astfel de noduli, acuratețea metodei fiind de 88%, CI 95% (82,22-98,99), cu o sensibilitate de 92%.

Acuratețea ecografiei în diagnosticul CHC crește când este utilizată împreună cu AFP. Astfel, pentru un *cut-off* al AFP de 100 ng/ml, acesta a fost de: 95,83%,

95% CI (92,23-98,81) cu: Se=100%, 95%CI (96,65-100), Sp=83,33%, 95%CI (80,03-89,91), VPP=94,74%, 95%CI (92,23-98,89), VPN=100%, 95%CI (91,13-100).

Evaluarea intervalului de 6 luni ca fiind adecvat în detectarea precoce a CHC, când este potențial tratabil, în vederea creșterii supraviețuirii.

Dintre cei 84 de pacienți cu ciroză, fără CHC, la sfârșitul studiului 18 au decedat: 6 prin insuficiență hepatică, 1 prin hemoragie digestivă superioară, 1 cu insuficiență renală cronică, 2 prin sindrom hepato-renal, 1 cu sindrom hepato-pulmonar.

Dintre cei 18 pacienți diagnosticați cu CHC, 13 au fost tratați: 10 prin alcoolizare, 2 prin rezecție chirurgicală, 1 prin radiofrecvență.

Nu au fost tratați cinci pacienți: unul având CHC multicentric, tromboză malignă de venă portă și ciroză Child C, iar ceilalți patru au refuzat tratamentul (tabelul VIII).

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu CHC a fost de 63,7% ($\pm 0,14$), versus cei cu ciroză fără CHC de 81,3% ($\pm 0,06$), însă nesemnificativ statistic $p=0,483$.

Clasa Child-Pugh la intrarea în studiu, a reprezentat un factor de risc semnificativ pentru mortalitate. La 3 ani, supraviețuirea pacienților cu ciroza Child-Pugh A (< 7 puncte) a fost de 93,7% ($\pm 0,02$) vs. 62,7% ($\pm 0,15$) pentru cei care au avut un punctaj mai mare de 7 al clasei Child-Pugh ($p < 0,001$) (fig.1).

Tabelul VII. Sensibilitatea și specificitatea ultrasonografiei (US) și a cinci nivele serice ale AFP pentru diagnosticul CHC în populația studiată.

	US	AFP (>15 ng/ml)	AFP (>20 ng/ml)	AFP (>50 ng/ml)	AFP (>100 ng/ml)
Sensibilitatea (%)	94	50	39	22,2	11,1
Specificitatea (%)	83	82,1	83,3	95,5	97,6

Tabelul VIII. Opțiuni terapeutice și cauze de deces la pacienții cu CHC.

Pacient	Tratament	Deces	Cauza decesului
1	Nu	-	
2	Alcoolizare	-	
3	Alcoolizare	-	
4	Alcoolizare	Da (20 luni)	IH, CHC
5	Radiofrecvență	Da (11 luni)	Septicemie
6	Nu	Da (PV)	CHC multicentric, TVP, IH
7	Alcoolizare	-	
8	Rezecție chirurgicală	-	
9	Alcoolizare	-	
10	Alcoolizare	-	
11	Rezecție chirurgicală	-	
12	Alcoolizare	-	
13	Alcoolizare	-	
14	Nu	-	
15	Nu	Da (8 luni)	CHC
16	Alcoolizare	-	
17	Alcoolizare	Da (9 luni)	IH
18	Nu	Da (5 luni)	IH

Legendă: IH-insuficiență hepatică; TVP-tromboză de venă portă.

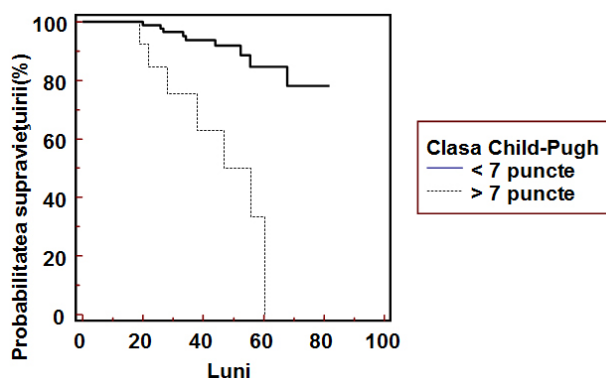


Fig. 1. Probabilitatea supraviețuirii pacienților în funcție de severitatea bolii hepatice (p < 0,001).

Discuții

Screening-ul pacienților cirofici prin teste radiologice și serologice reprezintă o problemă controversată. Deși există studii care au demonstrat că AFP și US pot detecta tumori mici, în stadiul curativ, alte programe de screening au fost ineficiente în identificarea pacienților cu tumori potențial rezecabile [8, 9, 10, 11].

Înainte de introducerea US ca metodă de screening a pacienților cu ciroză, incidența cumulativă a CHC era subestimată deoarece aceștia decedau adeseori prin complicațiile cirozei (hemoragie digestivă superioară, insuficiență hepatică), înainte ca CHC să fie suspectat și diagnosticat. Introducerea US, ca metodă de screening, a arătat că incidența cancerului pe ficat cirotic este mult mai mare, față de cât fusese raportat anterior (de 10%, la 6 ani) cu o incidență cumulativă de 31% și 39% la 6 ani, respectiv de 24% la patru ani [8, 12, 13, 14]. În studiul nostru, incidența cumulativă, la 5 ani, a fost de 33 %.

Programele de screening sunt frecvent aplicate în practică, mai ales în țările endemice (China și Japonia), dar și în SUA și Europa. Incidența CHC raportată în aceste studii a variat între 3 și 6,5% pe an. În Japonia, s-a raportat o incidență de 6,5 % [14]. În Europa: în Italia, incidența anuală a variat în funcție de studiu între 3,4- 6,2 % [9, 15], în Franța, a fost de 5,8 % [8]. În studiul nostru, incidența anuală a fost de 6,4 %.

Incidența CHC la pacienții cu ciroză este ridicată. Valorile mult mai mari față de ce s-a raportat anterior în literatură se explică în studiul de față prin creșterea acurateții diagnosticului și o supraveghere mai atentă a pacienților cu ciroză în vederea detectării precoce a CHC.

În cercetarea noastră, am inclus doar pacienți cu ciroză Child-Pugh A și B (88% au fost Child-Pugh A). Am exclus pacienții cu ciroză Child-Pugh C întrucât aceștia nu beneficiază de diagnosticul precoce al CHC. În țările în care prioritatea pe listele de transplant hepatic, o reprezintă pacienții diagnosticați cu CHC, decizia de a-i include în screening este justificată. În țara noastră, unde timpul de așteptare pe lista de transplant este foarte mare și pacienții cu CHC nu sunt prioritari pentru transplant, am considerat

că nu sunt candidați optimi pentru screening.

În contradicție cu alte studii, nu am găsit o relație între sex și riscul de apariție al CHC, deși incidența cumulativă, la patru ani, a fost mai mare la bărbați (23%) față de femei (11 %), însă fără semnificație statistică.

S-a speculat că estrogenii și androgenii modulează carcinogeneza și cresc riscul de CHC la bărbați. Mai mult, este plauzibil că prin cumulara altor factori de risc, cum este consumul de alcool la pacienții infectați cu VHC, mult mai frecvent la bărbați față de femei, să influențeze, măcar în parte, această diferență. În studiul nostru, consumul de alcool la pacienții infectați cu virus hepatitic C a fost prezent la 17% dintre bărbați, comparativ cu 5% dintre femeile cu CHC [16].

Cum era de așteptat, între caracteristicile pacienților la intrarea în studiu, analiza statistică a arătat că deficitul funcțional hepatic și hipertensiunea portală sunt factori factori asociați cu CHC pe ficat cirotic.

Varicele esofagiene (de grad 2 și 3), trombocitopenia, nivelele crescute ale FA, GGT, bilirubina totală, precum și nivelul scăzut al albuminei serice reprezintă factori asociați cu CHC pe ficatul cirotic.

Nivelul crescut, de peste 5 ori mai mare față de valorile normale, ale AFP a fost un factor predictiv independent al riscului de dezvoltare al CHC.

În seria noastră de pacienți, factorii predictivi ai mortalității au fost similari cu cei din alte studii: nivelul scăzut al trombocitelor și al albuminei, nivelul crescut al bilirubinei și fosfatazei alcaline [17]. În plus, s-au evidențiat și alți factori de risc asociați unei supraviețuirii scăzute, cum sunt elemente ale hipertensiunii portale: nivelul redus de trombocite și varicele esofagiene de grad mare, precum și elemente care reflectă severitatea bolii hepatice, ca timpul de protrombină.

Nivelul seric de 20 ng/ml al AFP, utilizat frecvent ca valoare normală, are o sensibilitate scăzută în diagnostic, aceasta variind între 25 și 60% în detectarea CHC și, în consecință, reprezintă o metodă de screening inadecvată. În studiul nostru, sensibilitatea AFP la acest *cut-off* a fost de 39%, făcând-o inadecvată pentru utilizarea generală. Dacă se crește valoarea *cut-off*-ului va fi diagnosticată o proporție mult mai mică de CHC. Specificitatea AFP la un *cut-off* 100ng/ml este crescută, făcând-o recomandabilă pentru adoptarea acestui *cut-off* ca test confirmativ pentru diagnosticul CHC [18].

US este cea mai utilizată metodă imagistică în screening-ul pacienților cu risc de dezvoltare a CHC, datorită faptului că are un cost scăzut, este noniradiantă, repetabilă și larg accesibilă în țara noastră. În studii prospective, de screening, acuratețea metodei a fost de 93-95% [3, 15].

Un obiectiv al studiilor de screening este detectarea tumorilor izolate, mai mici de 3 cm, care sunt eligibile pentru tratament, în special cel chirurgical. Superioritatea US a fost mai mare față de AFP în diagnosticul CHC, chiar

și pentru detectarea nodulilor de CHC care îndeplinesc aceste criterii. 66% dintre pacienții cu CHC au prezentat o tumoră unică, mai mică de 3 cm, fără metastaze sau invazie vasculară malignă. În studiile europene, s-au raportat procente variind între 33% și 36% [6,11]. În Japonia, 50% până la 70% dintre tumori au avut caracteristicile de mai sus [4,19]. Această diferență ar putea avea mai multe supoziții: frecvența diverselor tipuri patologice macroscopice de CHC este diferită în Asia față de țările europene. Rata de creștere tumorală este diferită între cele două regiuni. Pe de altă parte, nodulii unici ar putea fi detectați mai devreme în Japonia, datorită unei mai mari experiențe a examinătorilor și a aparatelor mai performante, precum și a dificultății de diagnostic a CHC de dimensiuni mici în prezența unei steatoze inhomogene și a fibrozei extensive [8]. Rezultatele studiului de față sunt mai aproape de cele ale asiaticilor, datorită faptului că s-a desfășurat recent, când am beneficiat de aparate performante, iar experiența examinătorilor a fost mai mare. De asemenea, supravegherea pacienților s-a desfășurat la intervale regulate, la 6 luni.

Combinarea AFP și ultrasonografiei mărește sensibilitatea diagnosticării CHC prin creșterea sensibilității cu 5-10%, prin utilizarea combinată a celor două metode față de US singură [20]. În studiul de față, sensibilitatea utilizării combinate a US și AFP (cu un *cut-off* de 100 ng/ml) a fost de 100%, crescând cu 6% față de utilizarea US ca singură metodă de screening.

Cincisprezece din 18 pacienți cu CHC diagnosticați în studiu au prezentat formațiuni tumorale unice, ceea ce sugerează că intervalul de screening de 6 luni a fost adecvat în vederea diagnosticării precoce a CHC.

O cauză importantă de mortalitate o reprezintă complicațiile cirozei. Deși 17 pacienți cu CHC au fost diagnosticați în stadii precoce, trei dintre aceștia au decedat înaintea expansiunii tumorale, prin insuficiență hepatică [13].

Mortalitatea a fost mai redusă, comparativ cu alte studii. În realitate, supraviețuirea este mai mică față de ceea ce se raportează în trialurile clinice. Diferența se datorează pe de o parte faptului că pacienții înrolați în trialuri sunt deseori selectați pentru a fi eligibili tratamentului evaluat în studiul respectiv, iar pe de altă parte faptului că o mare parte dintre pacienții care sunt diagnosticați cu CHC nu au acces la cel mai eficient tratament [15].

Creșterea supraviețuirii față de celelalte studii ar putea avea mai multe explicații. Pe de o parte, scăderea volumului nodulilor detectați ecografic prin creșterea performanței aparatelor. Dimensiunea medie a nodulilor de CHC, în studiul nostru, a fost de 2,4 cm, mai mică față de ce s-a raportat în anii '90, de 3,7 cm [21]. Pe de altă parte, un număr mai mare de pacienți au avut o boală hepatică în stare incipientă, fără afectarea severă a rezervei funcționale hepatice în momentul diagnosticului CHC: 61% dintre aceștia au prezentat ciroza Child A. De asemenea, un număr mai mare de pacienți (72%) au

beneficiat de terapie curativă: **ablație tumorală percutană** sau rezecție chirurgicală. Deși un număr de 8 pacienți ar fi putut beneficia de rezecție chirurgicală, doar 2 dintre ei au fost operați. Astfel, îndreptarea pacienților spre terapii ablative locale mai puțin agresive, ar putea duce la creșterea supraviețuirii [22].

În concluzie, în aria noastră geografică, pacienții cu ciroză au un risc crescut de a dezvolta CHC. De aceea, aceștia trebuie incluși în programe de screening pentru detectarea precoce a CHC.

O bună informare și disciplină a pacientului, educația acestora cu privire la factorii de risc ai CHC, perfecționarea metodelor diagnostice cu creșterea numărului pacienților diagnosticați în fază precoce, aplicarea unor terapii curative și o mai bună implementare a programelor de screening vor putea ameliora supraviețuirea.

Bibliografie

1. Singal A, Volk ML, Waljee A, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:37-47
2. Gaiani S, Celli N, Cecilion L et al. Review article: percutaneous treatment of hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 (Suppl. 2): 103-110.
3. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, et al. Surveillance programe of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001; 48; 251-259.
4. Sherman Morris. Screening for hepatocellular carcinoma. *Hepatology Research* 2007; 37 (Suppl. 2): S152-S165.
5. Grigorescu M. Tumorile hepatice maligne primitive. In: Grigorescu M. (ed). *Tratat de hepatologie*. București: Editura Medicală Națională, 2004: 778-812.
6. Bruix J, Sherman M, Llovet J, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 2001; 35: 421-430.
7. Bruix J, Sherman M. AASLD Practice Guidelines. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2005; 42: 1208-1236.
8. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, et al. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 20: 65-71.
9. Cottone M, Turri M, Caltagirone M, et al. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with Child's A cirrhosis: an 8-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. *J Hepatol* 1994; 21:1029-34.
10. Curely SA, Izzo F, Galliponi A. Et al. Identification and screening of 416 patients with chronic hepatitis at high risk to develop hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1995; 222: 375-380.
11. Colombo M, de Franchis R, Del Ninno E, Sangiovanni A, De Fazio C, Tommasini M, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991;325:675-680.
12. D' Amico G, Morabito A, Pagliaro L and the Liver Study Group of V Cervello Hospital. Survival and prognostic indicators in compensated and decompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.
13. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, Gueli C, Marchesini G, Pisi E. Efficacy of a surveillance program for early detection of

hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 977–85.

14. Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. **Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis.** *Hepatology* 1990; 12: 680–7.

15. Sangiovanni A, Prati GM, Fasani P, et al. The Natural History of Compensated Cirrhosis Due to Hepatitis C Virus: a 17-years cohort Study of 214 Patients. *Hepatology* 2006; 43: 1303-1310

16. Velazquez RF, Rodrigues M, Nevascues CA, et al. **Prospective Analysis of Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Liver Cirrhosis.** *Hepatology* 2003; 37: 520-527

17. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, Degott C, Guettier C, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. *Gut* 2000;47:131-136

18. Trevisani F, D’Intino PE, Morselli-Labate AM, et al. Serum

α -fetoprotein for diagnosis of hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: influence of HbsAg and anti-HCV status. *J Hepatol* 2001;34: 570-575.

19. Kobayashi K, Sugimoto T, Makino H, et al. Screening methods for early detection of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1985; 5: 1100–5.

20. Furqaan A, Coll D, Jacobson I. Imaging. In: Schiff ER., Sorrell M, Maddrey WC (eds). Schiff’s diseases of the liver, 10th edition, Lippincott William & Wilkins 2007: 83-126.

21. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, et al. **Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance.** *Gastroenterology* 2004;126:1005-1014.

22. Beaugrand M. Dépistage du carcinom hépatocellulaire sur cirrhose. *Gastroenterol Clin Biol* 2000 ; 24: B92-B94