

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI
ȘCOALA DOCTORALĂ
DOMENIUL MEDICINĂ**



**Riscul neoplazic la pacienții cu infecție VHC tratați
cu agenți antivirali direcți
REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT**

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. ELENA LAURA ILIESCU

Student-doctorand:

MERCAN-STANCIU ADRIANA

2022

CUPRINS

LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE.....	4
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI.....	7
INTRODUCERE.....	11
I. PARTEA GENERALĂ.....	15
1. Infecția cu virusul hepatitic C.....	15
1.1. Date epidemiologice.....	15
1.1.1. Infecția VHC la nivel mondial.....	15
1.1.2. Infecția VHC în România.....	16
1.1.3. Modalități de transmitere și factori de risc.....	16
1.2. Elemente de virusologie.....	18
1.2.1. Structura VHC.....	18
1.2.2. Ciclul de viață al VHC.....	20
1.3. Elemente de patogenie.....	22
1.3.1. Afectarea hepatică mediată imun.....	22
1.3.2. Replicarea extrahepatică a VHC și infecția ocultă.....	26
1.3.3. Alterarea metabolismului lipidic.....	28
1.3.4. Alterarea metabolismului glucidic.....	28
1.4. Aspecte clinice și paraclinice ale infecției cronice cu VHC.....	29
1.4.1. Istoricul natural al infecției VHC.....	29
1.4.2. Manifestări clinice în infecția cronică VHC.....	30
1.4.3. Screeningul infecției cronice VHC.....	34
1.4.4. Diagnosticul infecției cronice VHC.....	35
1.4.5. Evaluarea pacienților cu infecție cronică VHC.....	36
1.5. Tratatamentul infecției cronice cu VHC.....	38
1.5.1. Repere cronologice.....	38
1.5.2. Strategia terapeutică actuală în infecția VHC.....	38
1.5.3. Posibilitatea de eradicare a VHC.....	42
2. Carcinomul hepatocelular.....	43
2.1. Date epidemiologice și factori de risc.....	43
2.2. Elemente de genomică și proteomică.....	44
2.3. Diagnosticul pozitiv și stadializarea carcinomului hepatocelular.....	45

2.4. Intervenții terapeutice în carcinomul hepatocelular.....	47
2.5. Infecția cu virusul hepatitic C și carcinomul hepatocelular.....	52
2.6. Tratatamentul cu AAD și carcinomul hepatocelular.....	53
II. CONTRIBUȚII PERSONALE.....	55
3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale.....	55
4. Metodologia generală a cercetării.....	56
4.1. Selecția lotului.....	56
4.2. Metodele folosite	57
4.2.1. Colectarea datelor.....	57
4.2.2. Instrumente de analiză statistică.....	60
5. Rezultate obținute.....	64
5.1. Analiza descriptivă a lotului de studiu.....	64
5.2. Corelații clinice și paraclinice.....	83
5.3. Corelații privind supraviețuirea și mortalitatea.....	111
6. Discuții.....	120
7. Concluzii și contribuții personale.....	127
BIBLIOGRAFIE.....	130
ANEXE.....	174

1. Infecția cu virusul hepatitic C

Diagnosticat în 1989, virusul hepatitic C (VHC) rămâne o importantă problemă de sănătate publică la nivel mondial, fiind responsabil de aproximativ 1.75 milioane de noi infectări și 399000 de decese anual [1]. Conform estimărilor OMS, în 2015, prevalența globală a infecției VHC era 1.0% [1], cele mai înalte valori ale prevalenței (>2%) fiind regăsite în aria est-mediteraneană. În decursul a 20 de ani de infecție cronică VHC, circa 20-30% dintre subiecți vor dezvolta ciroză hepatică [2], iar 2.8-11.7% dintre cirofici vor evolua, ulterior, către decompensare hepatică [3]. La nivel mondial, România este în topul primelor 20 de țări ca număr de indivizi cu infecție VHC, prevalența generală în rândul populației adulte fiind printre cele mai înalte din Europa – 3.3%, particulară fiind predominanța genotipului 1b [4]. Transmiterea parenterală este cel mai eficient mod de transmitere a virusului hepatitic C, o categorie particulară aflată la risc fiind utilizatorii de droguri cu administrare intravenoasă, în vreme ce transmiterea pe verticală constituie cauza majoră de infecție cu virusul hepatitic C în populația pediatrică [5]. Virusul hepatitic C are tropism hepatic și aparține familiei Flaviviridae, genul Hepacivirus. Particula virală este sferică și heterogenă din punct de vedere dimensional, cu diametrul între 40 și 80 nm, fiind alcătuită din genom viral, nucleocapsidă, anvelopă și membrană lipidică [6]. VHC este un virus non-citopatic, care pătrunde în celula hepatică pentru a se replica, fiind responsabil de necroza hepatocitară, precum și de o serie de alte fenomene (steatoza hepatică, stresul oxidativ și insulino-rezistența) [7]. O entitate importantă în clinica infecției VHC este reprezentată de prezența manifestărilor extrahepatice, observându-se că, în evoluția infecției cronice, un procent semnificativ dintre pacienți (până la 76%) dezvoltă cel puțin o astfel de manifestare [8]. Evaluarea diagnostică a infecției cronice VHC începe cu detectarea anticorpilor anti-VHC, urmată de testarea prezenței ARN-VHC. Evaluarea gradului de fibroză hepatică este un element-cheie în managementul pacienților infectați cu VHC și ghidează deciziile terapeutice ale clinicianului. Evaluarea fibrozei hepatice se poate realiza fie prin FibroScan® (elastografia tranzitorie), fie prin calcularea scorurilor APRI (AST to platelet ratio index) și FIB-4 (Fibrosis-4) [9]. Evaluarea fibrozei hepatice prin biopsie nu este recomandată de rutină în cazul pacienților cu infecție cronică VHC [10]. Indicația de tratament antiviral se aplică, în prezent, tuturor pacienților naivi sau experimentați terapeutic cu dovada infecției cronice VHC, scopul acestuia fiind eradicarea ARN-VHC, prezisă prin atingerea răspunsului virusologic susținut (RVS). Selectarea regimului terapeutic potrivit trebuie să țină cont de genotipul viral, potențialele interacțiuni medicamentoase și de o serie de factori care țin de pacient (prezența/ absența cirozei, istoricul personal de tratament

penru infecția VHC, funcția renală), categoriile de agenți antivirali direcți disponibile fiind variate.

2. Carcinomul hepatocelular

Aproximativ 75% din tumorile primare hepatice sunt reprezentate de hepatocarcinom [11], estimându-se că până în anul 2025 incidența anuală a carcinomului hepatocelular va atinge 1 milion de persoane [12]. Este predictibilă scăderea numărului de cazuri de HCC apărute consecutiv infecțiilor virale și o creștere importantă a incidenței HCC datorat hepatopatiilor metabolice [13]. Screening-ul pentru HCC este esențial în rândul grupelor populaționale aflate la risc [14] și are la bază modalități imagistice și de laborator. Un element esențial este asocierea metodelor imagistice cu determinarea alfa-fetoproteinei (AFP) serice, care poate reprezenta o soluție potrivită atât pentru screening, cât și pentru aprecierea răspunsului terapeutic [15].

Regimurile terapeutice interferon-free sunt destinate eradicării virale, însă este demn de subliniat faptul că acestea nu vindecă boala hepatică în sine, o dată ce VHC a condus la ciroza sau HCC, riscul de complicații asociate VHC persistând și după obținerea RVS. Mai mult, riscul apariției/ recurenței carcinomului hepatocelular la pacienții cu infecție VHC, tratați cu agenți antivirali direcți, este în prezent controversat.

3. Ipoteza de lucru și obiectivele generale

Apariția agenților antivirali direcți (AAD) a marcat începutul unei noi ere în managementul bolii hepatice induse de infecția cronică VHC. Cu toate acestea, relația dintre utilizarea AAD și HCC a reprezentat subiectul a numeroase controverse, existând lucrări în literatura de specialitate care au concluzionat că utilizarea terapiei Interferon-free se asociază cu o creștere tumorală rapidă și, implicit, cu o incidență mai mare a HCC. Pe de altă parte, numeroși alți autori nu au găsit corelații între apariția HCC și tratamentul cu antivirale directe.

Ipoteza de lucru aduce în prim-plan posibilitatea stabilirii unei legături statistice între folosirea AAD și dezvoltarea HCC, luând în calcul incidența hepatocarcinomului în rândul populației observate, precum și o serie de caracteristici biologice, imagistice și evolutive ale hepatocarcinomului.

Scopul studiului efectuat este acela de a evalua riscul de cancer hepatic în rândul pacienților care au beneficiat de tratament cu AAD pentru infecția cronică VHC, analizând incidența, momentul de apariție și caracterele HCC, importanța diagnostică și prognostică a unor parametri biologici și imagistici, dar și asocierea acestei entități patologice cu o serie de

factori de risc (scorul Child avansat, prezența diabetului zaharat, hipotiroidismul sau sindromul metabolic). Obiectivele urmărite în acest sens sunt următoarele:

- Descrierea particularităților demografice ale pacienților cu infecție cronică VHC tratați cu agenți antivirali direcți;
- Evaluarea parametrilor biologici și imagistici (ecografie convențională sau cu substanță de contrast, tomografie computerizată, rezonanță magnetică nucleară, elastografie), utilizați pentru caracterizarea funcției hepatice, atât la 3 cât și la 12 luni de la obținerea răspunsului virusologic susținut;
- Evaluarea scorurilor de gravitate utilizate pentru caracterizarea funcției hepatice, atât imediat, atât la 3 cât și la 12 luni de la obținerea răspunsului virusologic susținut;
- Evaluarea parametrilor biologici și imagistici determinați în prezența carcinomului hepatocelular și corelarea acestora cu gradul disfuncției hepatice, precum și cu prezența altor anomalii biologice și/ sau metabolice;
- Evaluarea scorurilor de gravitate utilizate pentru caracterizarea carcinomului hepatocelular și corelarea acestora cu gradul disfuncției hepatice, precum și cu prezența altor anomalii biologice și/ sau metabolice;
- Evaluarea metodelor terapeutice aplicate pacienților cu HCC și corelarea acestora cu parametri biologici și imagistici, precum și cu scorurile de gravitate utilizarea pentru caracterizarea funcției hepatice și a HCC;
- Stabilirea riscului de deces în funcție de parametrii funcției hepatice, caracteristicile HCC și metodele terapeutice aplicate.

4. Metodologia generală a cercetării

Am realizat un studiu observațional, de cohortă, prospectiv, ce a inclus 535 de pacienți cu istoric de infecție cronică VHC, pentru care au beneficiat de tratament cu agenți antivirali direcți în cadrul Clinicii de Medicină Internă a Institutului Clinic Fundeni, în perioada mai 2016 – decembrie 2017, conform protocolului național în vigoare:

- ombitasvir/paritaprevir/ritonavir și dasabuvir (Viekirax/ Exviera) pentru pacienții cu fibroză avansată și CH compensată;
- ledipasvir/ sofosbuvir (Harvoni) pentru pacienții cu CH decompensată.

Criteriile de includere în studiu au fost următoarele:

- Vârsta peste 18 ani la momentul includerii;
- Istoric personal de infecție cronică VHC, tratată cu agenți antivirali direcți și cu răspuns virusologic susținut;

- Acordarea consimțământului informat al pacientului, consecutiv explicării procedurilor de studiu.

Următoarele situații au impus excluderea din studiu:

- Decesul în cursul tratamentului cu AAD;
- Co-infecție VHB sau HIV;
- Patologie neoplazică precedentă sau concomitentă;
- Hepatopatie de cauză non-virală, precum alcoolică, autoimună, genetică, hematologica, cardiacă;

- Patologie infecțioasă acută sau patologie inflamatorie/ autoimună prezentă (aceste categorii de pacienți au fost excluse cu scopul de a evidenția sindromul inflamator asociat strict neoplaziei cu punct de plecare hepatic).

După stabilirea eligibilității pentru studiu, toți pacienții au semnat un formular specific de consimțământ informat, în concordanță cu normele etice în vigoare. Ulterior, colectarea datelor s-a realizat prin anamneză, examen obiectiv, parametri biologici (specifci urmării funcției hepatice și renale, markeri inflamatori, markeri tumorali, CK, CK-MB), investigații imagistice și scoruri validate de apreciere a fibrozei hepatice/ severității afectării hepatice, toate aceste date fiind consemnate atât la 3, cât și la 12 luni post-RVS. Pentru prelucrarea statistică a datelor, a fost utilizat softul IBM SPSS Statistics for Windows, Versiunea 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5. Rezultate obținute

Media de vârstă a pacienților din eșantionul de studiu a fost de 56,94 ani, cu predominanța sexului feminin (Figurile 5.1 și 5.2).

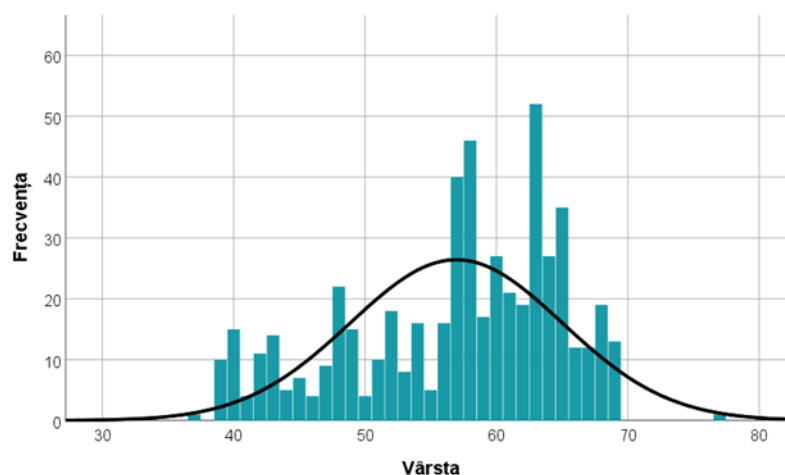


Figura 5.1. Histograma pe grupe de vârstă a pacienților din lotul de studiu

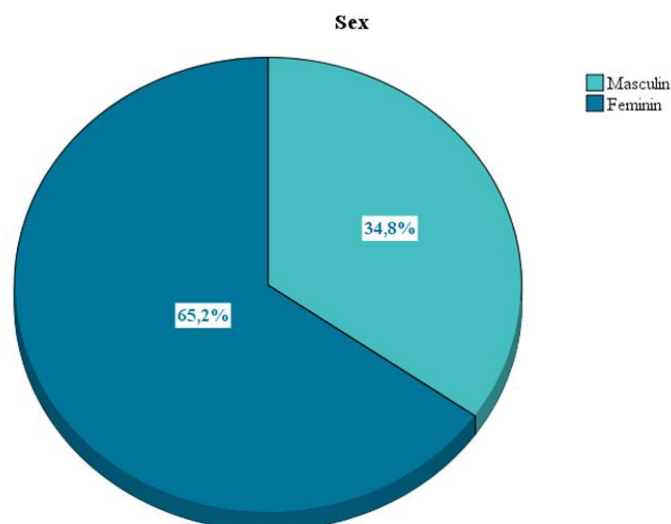


Figura 5.2. Repartiția lotului de studiu în funcție de sex

Un element important în analiza descriptivă a lotului de pacienți a fost reprezentat de repartiția acestora în funcție de istoricul personal de tratament antiviral (non-Interferon-free), utilizat anterior administrării de agenți antivirali direcți (Figura 5.3).

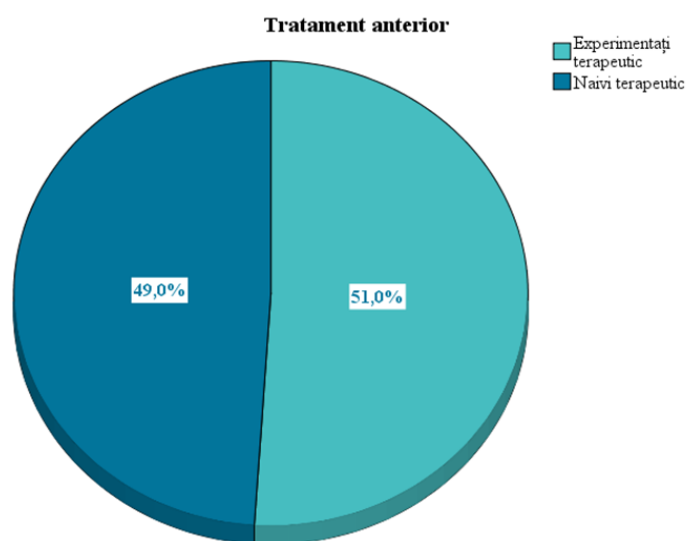


Figura 5.3. Repartiția lotului de studiu în funcție de tratamentul antiviral anterior administrării AAD

La 3 luni de la obținerea RVS, peste jumătate (57%) din totalul subiecților urmăriți prezentau ciroză hepatică – majoritatea acestora fiind încadrabili în stadiul Child A, în vreme ce 43% dintre pacienți erau non-cirofici (Figura 5.4).

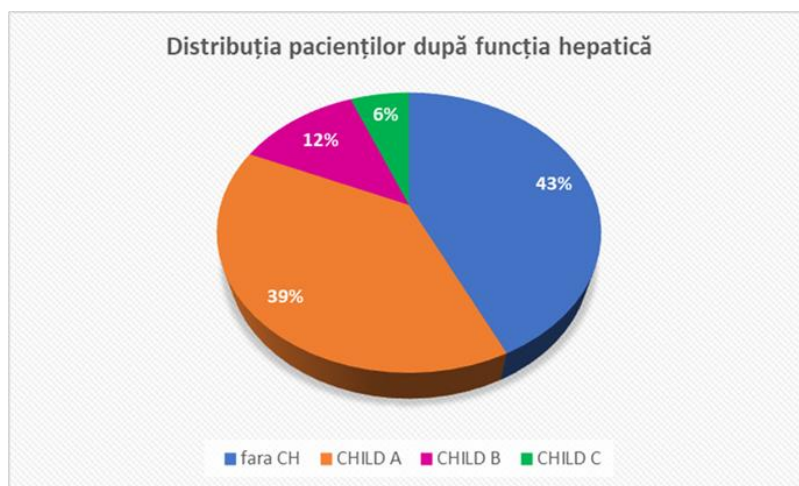


Figura 5.4. Repartiția lotului de studiu în funcție de severitatea funcției hepatice la 3 luni de la obținerea RVS

Prezența diabetului zaharat a fost de asemenea evaluată după primele 3 luni de la obținerea RVS, 11% din subiecți fiind diabetici, astfel: 3,7% - diabet zaharat în tratament cu antidiabetice orale, 6% - diabet zaharat insulinonecesitant, 1,3% - diabet zaharat controlat corespunzător prin dietă. Patologia tiroidiană a fost la rândul său luată în considerare. Astfel, la 3 luni de la RVS, 2,2% dintre subiecți aveau diagnosticul de tiroidită autoimună cu eutiroidism. Hipotiroidismul a fost observat la 4,5% dintre pacienți, iar hipertiroidismul a fost întâlnit în proporție de 1,3%. Un număr de 47 de pacienți (8,8% din întregul grup) au prezentat sindrom metabolic (Figura 5.5).

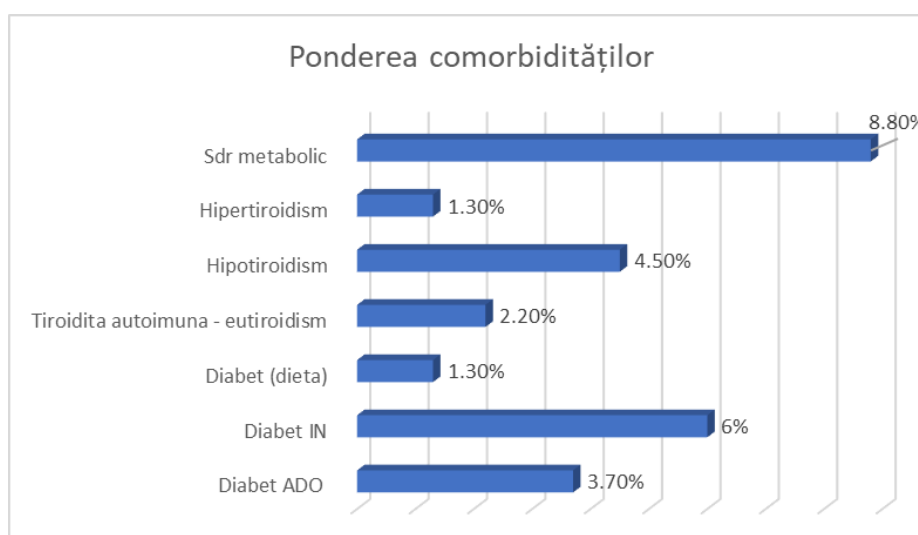


Figura 5.5. Prezența comorbidităților metabolice la 3 luni de la obținerea RVS

La 3 luni de la RVS, toți pacienții au efectuat ecografie abdominală. În cazul a trei din cei 535 de pacienți (0,6%), ecografia abdominală convențională a evidențiat, la 3 luni de la

RVS, existența unor formațiuni nodulare, cu dimensiuni cuprinse între 1 și 2 cm, fapt ce a impus completarea investigațiilor imagistice, prin ecografie cu substanță de contrast și tomografie computerizată, astfel infirmându-se prezența HCC (noduli de regenerare/displazici). Tabelul 5.1 evidențiază ponderea pacienților cărora li s-au aplicat diferite metode de diagnostic sau la care s-au constatat diferite patologii, la 3 luni de la RVS.

Tabelul 5.1. Ponderea diferitelor patologii și metode diagnostice aplicate la 3 luni de la RVS

Parametrii	N=535
Ecografie (Da)	535 (100%)
Dilatatii venoase in hil splina Eco (Da)	294 (55%)
Hepatomegalie Eco (Da)	315 (58,9%)
Ficat omogen Eco (Da)	221 (41,3%)
Ficat neomogen Eco (Da)	314 (58,7%)
HCC Eco (Da)	0 (0%)
Nodul hepatic <1cm Eco (Da)	0 (0%)
Nodul hepatic 1-2 cm Eco (Da)	3 (0,6%)
Nodul hepatic >2cm Eco (Da)	0 (0%)
CEUS (Da)	3 (0,6%)
Nodul regenerare CEUS (Da)	2 (0,4%)
Nodul displazic CEUS (Da)	1 (0,2%)
HCC CEUS (Da)	0 (0%)
Tromboza V. Porta CEUS (Da)	0 (0%)
CT (Da)	3 (0,6%)
HCC CT (Da)	0 (0%)
IRM (Da)	0 (0%)
Varice Esofagiene (Da)	294 (55%)
Ascita	
- Pacientul nu are ascită	465 (86,9%)
- Ascită grad 1	29 (5,4%)
- Ascită grad 2	24 (4,5%)
- Ascită grad 3	17 (3,2%)
Sdr hepato-renal (Da)	6 (1,1%)
Encefalopatie hepatica	

- Pacientul nu are encefalopatie	479 (89,5%)
- Encefalopatie hepatică grad 1	25 (4,7%)
- Encefalopatie hepatică grad 2	29 (5,4%)
- Encefalopatie hepatică grad 3	2 (0,4%)
Diabet ADO (Da)	20 (3,7%)
Diabet IN (Da)	32 (6%)
Diabet (dieta) (Da)	7 (1,3%)
Tiroidita autoimuna - eutiroidism (Da)	12 (2,2%)
Hipotiroidism (Da)	24 (4,5%)
Hipertiroidism (Da)	7 (1,3%)
Sdr metabolic (Da)	47 (8,8%)

La un an de la RVS, au fost diagnosticate 47 de cazuri de HCC, (8.8%), având ca bază atât criteriile imagistice (CT +/- IRM), cât și markerii tumorali (Figura 5.6).

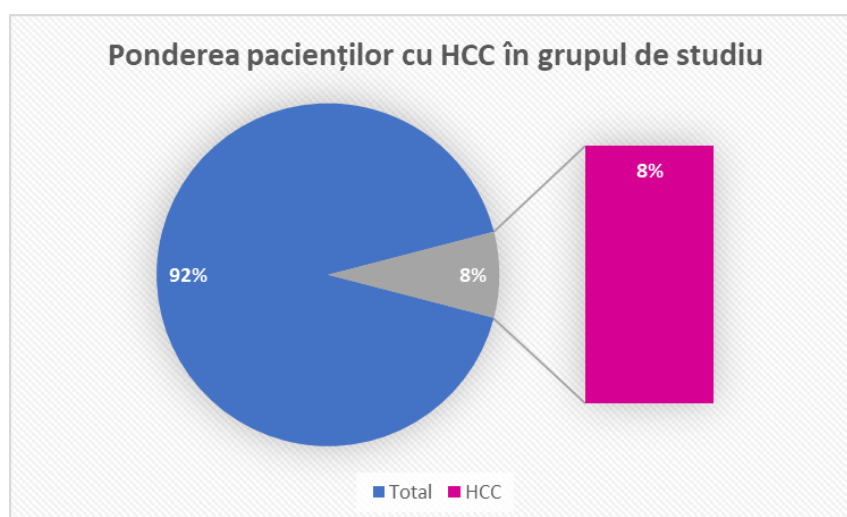


Figura 5.6. Ponderea pacienților cu HCC în grupul de studiu

Tomografia computerizată a evidențiat predominanța formelor de HCC solitar (nodul unic) în peste jumătate din cazuri (51.06%). Majoritatea pacienților (peste 87%) au prezentat, de asemenea, adenopatii vizibile la tomografia computerizată, în vreme ce determinările secundare și tromboza de venă portă au fost întâlnite în proporții mai mici (Tabelul 5.2).

Tabelul 5.2. Parametrii specifici HCC evidențiați la CT, la un an de la RVS

Parametrii evaluați CT	N=47 pacienți (HCC)
Nr. noduli	
- 1	24 (51.06%)
- 2	14 (29.78%)
- 3	9 (19.14%)
Adenopatii (Da)	41 (87.23%)
Determinări secundare (Da)	3 (6.38%)
Tromboză venă portă (Da)	5 (10.63%)
Localizare HCC	
- Segmentul 2 hepatic	8 (17.02%)
- Segmentul 3 hepatic	7 (14.89%)
- Segmentul 4 hepatic	5 (10.63%)
- Segmentul 5 hepatic	11 (23.40%)
- Segmentul 6 hepatic	2 (4.25%)
- Segmentul 7 hepatic	5 (10.63%)
- Segmentul 8 hepatic	9 (19.14%)
Diametrul tumoral max (cm)	4.44±1.74

Calcularea Tumour Burden Score în rândul acestor pacienți a evidențiat preponderent valori corespunzătoare gradului mediu de încărcare tumorală, în timp ce aprecierea poverii tumorale cu ajutorul Seven Eleven Criteria, a evidențiat valori corespunzătoare gradului minim (Figurile 5.7 și 5.8).

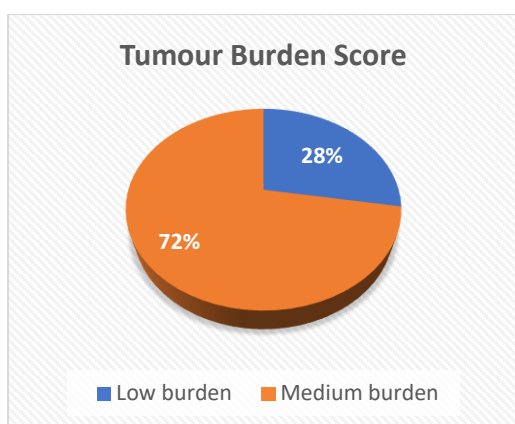


Figura 5.7. Aprecierea încărcării tumorale prin Tumour Burden Score

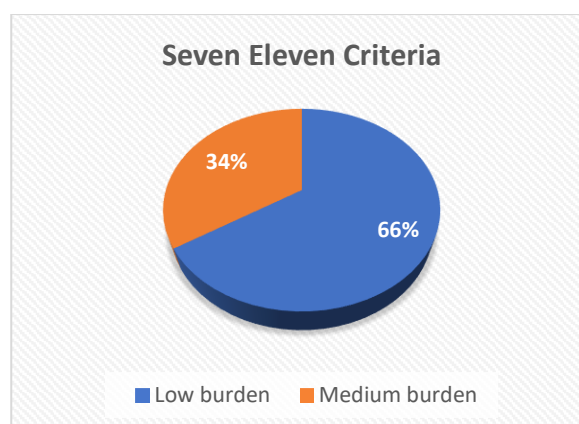


Figura 5.8. Aprecierea încărcării tumorale prin Seven Eleven Criteria

Evaluarea funcției hepatice în rândul celor 47 de pacienți diagnosticați cu HCC la un an de la obținerea RVS a pus în evidență predominanța formelor decompensate de ciroză hepatică (Child B plus Child C) în proporție de 55% (Figura 5.9). Conform clasificării BCLC, cei mai mulți pacienți cu HCC (aproape 30%) au fost încadrabili în stadiul C (Figura 5.10).

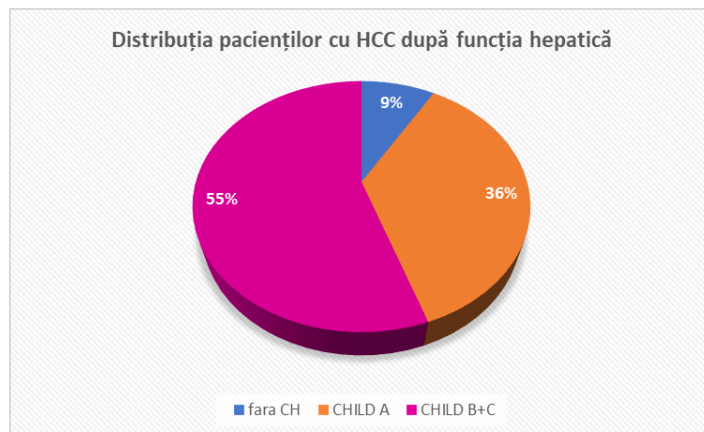


Figura 5.9. Distribuția pacienților cu HCC după disfuncția hepatică (la 1 an de la RVS)

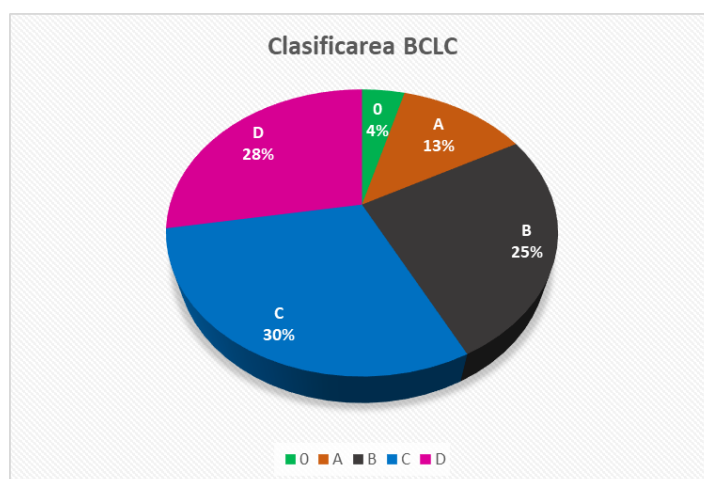


Figura 5.10. Repartiția pacienților cu HCC în funcție de clasificarea BCLC

În conformitate cu stadiul BCLC la momentul diagnosticului, majoritatea pacienților cu formațiuni intrahepatice au beneficiat de terapie sistemică sau management suportiv. Procedurile de chemoembolizare au fost aplicate ca metodă terapeutică inițială în rândul a peste 25% dintre subiecții cu HCC.

În urma analizei statistice a datelor obținute, am constatat că prezența HCC se corelează cu nivelul seric al transaminazelor, albuminei, fosfatazei alcaline, bilirubinei totale, trombocitelor, sodiului, colesterolului total, precum și cu CK, CK-MB, VSH, CRP, INR, amoniac, dimensiunile splinei în ax longitudinal, diametrul venei porte, gradul de fibroză hepatică (exprimat fie prin FibroScan, fie prin scorurile APRI/ FIB-4), scorurile MELD și

Child, diabetul zaharat insulonecitant, sindromul metabolic, hipotiroidism. Nivelul seric al alfa-fetoproteinei (AFP) nu se corelează doar cu prezența HCC, ci și cu numărul de noduli tumorali, diametrul tumoral maxim și cu scorurile de încărcare tumorală. Comparând cele două scoruri de încărcare tumorală, Tumour Burden Score (TBS) și respectiv Seven Eleven Criteria (SEC), am constatat existența unei asocieri statistice în cazul pacienților caracterizați ca "low burden". Astfel, s-a observat că toți indivizii catalogați ca fiind "low burden" conform TBS, au avut același grad minim de încărcare tumorală și la estimarea efectuată prin SEC. Estimarea încărcării tumorale cu ajutorul TBS și respectiv SEC s-a asociat semnificativ statistic cu stadiul BCLC (Figurile 5.11 și 5.12).

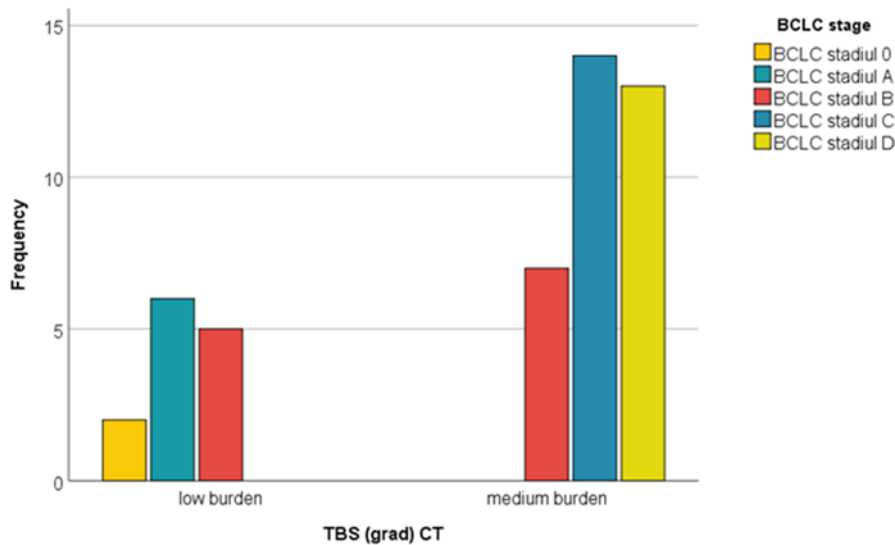


Figura 5.11. Corelația TBS –BCLC

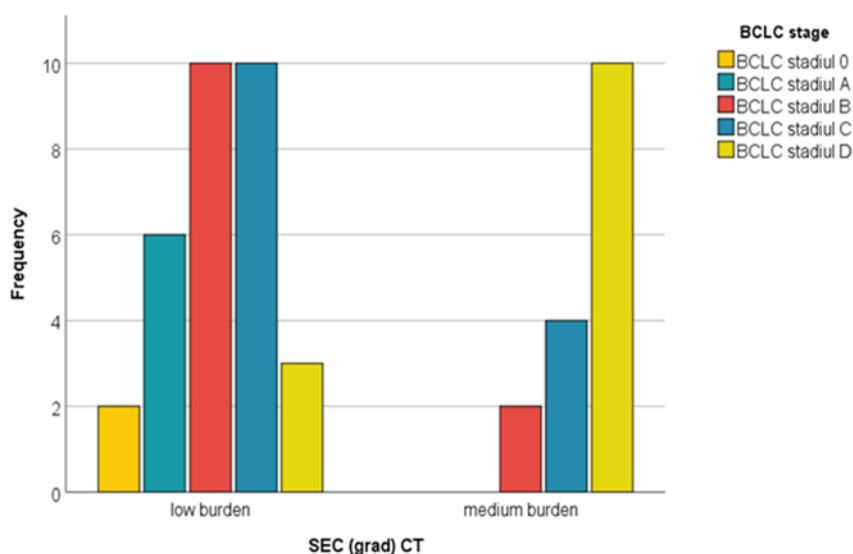


Figura 5.12. Corelația SEC –BCLC

De asemenea, valorile mai crescute ale AFP au fost asociate cu o prevalență mai mare a adenopatiilor, determinărilor secundare și trombozei de venă portă. Mai mult, analizând nivelurile CK și CK-MB în cazul celor 535 de pacienți incluși în studiu, am constatat valori semnificativ mai mari ale acestor parametri, în prezența carcinomului hepatocelular (Tabelul 5.3). Valoarea medie a CRP a fost semnificativ diferită la pacienții cu HCC, indiferent de localizare (Tabelul 5.4), comparativ cu cei fără HCC.

Tabelul 5.3. Corelația CK – prezența HCC

CK (UI/L)				
	N	Media	Abaterea standard	p
pacientul nu are HCC	488	88,47	19,967	<0,001
segmentul 2 hepatic	8	203,25	8,860	
segmentul 3 hepatic	7	188,43	9,658	
segmentul 4 hepatic	5	184,60	7,668	
segmentul 5 hepatic	11	198,55	14,003	
segmentul 6 hepatic	2	202,50	9,192	
segmentul 7 hepatic	5	199,20	6,834	
segmentul 8 hepatic	9	202,33	37,845	
Total	535	98,03	36,697	

Tabelul 5.4. Corelația CRP – prezența HCC

CRP (mg/dl)				
	N	Media	Abaterea standard	p
pacientul nu are HCC	488	2,5045	,46348	<0,001
segmentul 2 hepatic	8	6,2500	1,15264	
segmentul 3 hepatic	7	4,5857	1,44156	
segmentul 4 hepatic	5	4,5800	,87579	

segmentul 5 hepatic	11	6,4182	1,82473
segmentul 6 hepatic	2	5,7000	,70711
segmentul 7 hepatic	5	6,4000	,56569
segmentul 8 hepatic	9	5,7333	1,49416
Total	535	2,7903	1,11291

Supraviețuirea s-a corelat pozitiv cu nivelul albuminei, colesterolului și plachetelor sanguine, scăderea supraviețuirii fiind însoțită de scăderea acestor parametri. Pe de altă parte, între fibroza hepatică și supraviețuire, s-a constatat o corelație statistică negativă: pe măsură ce gradul de fibroză crește, supraviețuirea scade. Caracteristicile tumorale, scorurile de încărcare tumorală și gradul BCLC s-au corelat, la rândul lor, cu durata medie a supraviețuirii la pacienții diagnosticați cu HCC, asocierea lor fiind și în acest caz una negativă. Pacienții care au beneficiat de rezecție hepatică, RFA, TACE și transplant hepatic au avut o rată a supraviețuirii ridicată, de peste 48 de luni, în timp ce pacienții la care statusul clinico-paraclinic inițial nu a permis decât efectuarea terapiei sistemice/ tratament suportiv au avut o supraviețuire de 11,32 luni.

În cadrul subgrupului de 47 de pacienți diagnosticați cu HCC la 1 an de la RVS, 68,1% au decedat pe parcursul urmăririi ulterioare. Mai mult, probabilitatea subiecților cu HCC de a deceda este de 3,13 ori mai mare decât a celor fără HCC (Tabelul 5.5).

Tabelul 5.5. Riscul de deces în rândul pacienților cu HCC

Estimare Risc			
	Value	95% Confidence Interval	
		Lower	Upper
For cohort Deces = Nu	3,133	2,064	4,757
N of Valid Cases	535		

Analiza statistică a datelor colectate de la subiecții incluși în studiu a evidențiat o serie de factori paraclinici, asociați cu un risc mai mare de deces în prezența carcinomului hepatocelular: albumina, bilirubina totală, nivelul trombocitelor, valoarea INR, CK, CK-MB, AFP, gradul fibrozei hepatice calculat prin scorurile APRI și FIB4, scorurile de încărcare tumorală. Prezența diabetului zaharat manageriat prin dietă (în absența ADO sau

insulinoterapiei) și sindromul metabolic au reprezentat, al rândul lor, factori asociați cu riscul de deces în prezența HCC.

6. Discuții

Apariția terapiei Interferon-free a marcat începutul unei noi ere în managementul bolii hepatice induse de infecția cronică VHC. Cu toate acestea, relația dintre agenții antivirali direcți și carcinomul hepatocelular a reprezentat subiectul a numeroase controverse. În cadrul grupului de pacienți studiat, care a inclus un număr total de 535 de indivizi, prezența HCC a fost documentată în doar 47 de cazuri (8.8%). Important de menționat este, însă, faptul că, în cadrul grupului de pacienți urmărit, această entitate patologică a fost diagnosticată doar în prezența cirozei hepatice (F4) și a fibrozei avasate (F3) – condiții care reprezintă factori independenți de risc pentru dezvoltarea HCC. Mai mult, analiza statistică a confirmat corelația dintre prezența hepatocarcinomului și gradul fibrozei hepatice, estimat fie prin FibroScan, fie cu ajutorul scorurilor APRI sau FIB4. O parte dintre subiecții incluși în studiu au fost, de asemenea, diagnosticați cu diabet zaharat, sindrom metabolic sau patologie tiroidiană (în special hipotiroidism) – comorbidități care au, la rândul lor, implicare recunoscută în apariția hepatocarcinomului. O serie de cercetări preclinice au stabilit existența unor conexiuni între hormonii tiroidieni și procesul de carcinogeneză. Mai mult, infecția cronică VHC este ea însăși asociată cu o multitudine de manifestări extrahepatice – implicarea tiroidei fiind una dintre cele mai frecvent observate [16]. În ceea ce privește grupul de pacienți urmărit, am constatat existența unor asocieri semnificative statistic între prezența hepatocarcinomului și hipotiroidism, date ce susțin concluziile cercetărilor anterioare. De asemenea, diabetul zaharat insulinonecitant s-a corelat, la rândul său, nu doar cu prezența HCC, ci și cu numărul de noduli tumorali, pacienții cu HCC multinodular prezentând mai frecvent DZ IN în asociere cu un număr mai mare de mase tumorale. Pe de altă parte, pentru diabeticii controlați cu regim dietetic sau ADO nu s-au stabilit, în cadrul studiului efectuat, legături statistice cu prezența hepatocarcinomului. Relația dintre diabet și HCC a fost intens investigată, de-a lungul timpului, una dintre principalele cercetări în acest sens fiind studiul EPIC, care a concluzionat că prezența DZ reprezintă un factor de risc pentru hepatocarcinom, indiferent de valoarea indicelui de masă corporală. Mai mult, acest studiu realizat pe un număr mare de pacienți, urmărit timp îndelungat, a observat că riscul de HCC a fost mai mare în rândul indivizilor aflați sub insulinoterapie – fapt susținut și de rezultatul urmăririi celor 535 de pacienți prezentați în lucrarea curentă [17]. În lucrarea prezentată, existența DZ tratat cu ADO nu s-a corelat în nici un fel cu prezența HCC. Este de menționat, însă, că schemele antidiabetice în rândul acestor

pacienți au fost variate, incluzând atât Metformin, cât și alte ADO. În populația studiată, sindromul metabolic a fost prezent în proporție de 8.8%, frecvența acestuia fiind mai mare la pacienții diagnosticați cu HCC (17% față de 8% în absența HCC), fapt ce sugerează o asocieră statistică între cele două entități patologice. Din punct de vedere al maselor tumorale, în rândul celor 47 de subiecți diagnosticați cu HCC, a predominat forma solitară, 51% dintre pacienți având nodul unic hepatic. Mai mult, ponderea complicațiilor neoplazice, de tipul determinărilor secundare sau trombozei de venă portă, a fost redusă. Media diametrului tumoral maxim a fost de 4.44 cm și niciun pacient cu HCC diagnosticat post-tratament antiviral direct nu a prezentat încărcare tumorală înaltă la calcularea scorurilor Tumour Burden Score și Seven-Eleven Criteria. Aceste aspecte ar putea sugera un comportament mai puțin agresiv al HCC apărut după terapia Interferon-free. Mai mult, un număr important de pacienți cu HCC (20 din 47) au avut o medie a supraviețuirii de 48 luni – un aspect surprinzător, mai ales ținând cont de distribuția pacienților cu HCC conform disfuncției hepatice (cu predominanța CH decompensate Child B și C – 55%). Toți pacienții cu HCC au prezentat niveluri în creștere ale AFP – fapt ce a contribuit atât la diagnosticarea precoce, cât și la o monitorizare mai corectă post-tratament a acestora. Mai mult, AFP s-a corelat semnificativ cu diametrul tumoral, precum și cu cele două scoruri de estimare a încărcării tumorale – Tumour Burden Score și Seven Eleven Criteria. Atât TBS, cât și AFP sunt factori prognostici de importanță recunoscută. Faptul că acești doi parametri se corelează unul cu celălalt permite clinicianului să formuleze o predicție mai puternică în ceea ce privește evoluția și prognosticul. Datele din literatura de specialitate au demonstrat că TBS și AFP au impact sinergic asupra prognosticului la pacienții cu carcinom hepatocelular [18]. Determinarea AFP este importantă, mai ales în contextul prezenței de formațiuni tumorale reduse ca dimensiuni sau a metastazelor, care pot fi uneori greu de identificat la evaluarile imagistice de rutină. În cadrul studiului efectuat, am constatat existența unei corelații semnificative statistic între valoarea crescută a AFP și prezența adenopatiilor, a determinărilor secundare și a trombozei de venă portă. Pe lângă scorurile clasice de diagnostic și prognostic în HCC, am constatat existența unei corelații semnificative statistic între prezența HCC și nivelurile serice ale markerilor inflamatori. Studiile recente [19] sugerează că există multiple căi de semnalizare implicate în stabilirea unei legături între inflamația cronică și cancerul hepatic. Pe lângă multiplele sale roluri fiziopatologice în procesul inflamator, se pare că CRP este implicată în apariția HCC [19]. O corelație semnificativă statistic a fost observată, în cadrul grupului de pacienți studiat, între prezența HCC și valorile serice ale CK și respectiv CK-MB. Mai mult, acești parametri s-au corelat și cu numărul și diametrul maselor tumorale. Asocieri între izoenzimele CK și carcinomul hepatocelular au fost

sugerate și de alte cercetări, însă investigații suplimentare sunt necesare [20]. Ambele scoruri de încărcare tumorală (TBS, SEC) s-au corelat cu clasificarea BCLC în cadrul grupului de studiu urmărit. Este important de adus în discuție rezultatul unei cercetări recente, care a urmărit evaluarea TBS în relație cu BCLC – acesta a descris numeroși pacienți cu HCC aflați în stadiul BCLC-B, cu grad mediu la calcularea TBS, dar care au avut o evoluție mai bună decât indivizii BCLC-A cu TBS înalt [21]. Supraviețuirea pacienților cu HCC post-tratament cu AAD a depins de managementul inițial – cele mai înalte rate ale supraviețuirii regăsindu-se în cazul subiecților supuși rezeceției hepatice, ablației prin radio-frecvență, transplantului sau procedurilor de chemoembolizare. Combinarea mai multor intervenții terapeutice este o variantă asociată cu prelungirea supraviețuirii, iar acest lucru s-a întâmplat și în rândul pacienților cu HCC urmăriți. În majoritatea cazurilor, procedura de chemoembolizare nu a fost una izolată, ci pacienții au beneficiat de multiple proceduri TACE. Evaluarea riscului de deces a evidențiat faptul că probabilitatea de a deceda a pacienților cu HCC este de 3.13 ori mai mare decât în absența acestei patologii. Dintre factorii de risc analizați, cei care au asociat risc semnificativ pentru mortalitate în prezența HCC au fost: AFP, CK, CK-MB, Albumina, BT, PLT, INR, scorul APRI, scorul FIB4, prezența DZ controlat prin dieta, prezența sindromului metabolic, gradul TBS, gradul SEC și diametrul tumoral maxim. Deși s-a asociat cu un risc mai mare de a dezvolta HCC, diabetul zaharat insulinonecesitant nu a putut fi considerat un factor asociat riscului de deces în prezența HCC. O afirmație similară poate fi formulată despre hipotiroidism, care nu crește riscul de deces la pacienții cu hepatocarcinom.

7. Concluzii și contribuții personale

În urma analizei rezultatelor obținute în cadrul studiului desfășurat, am observat că:

- ✓ Între prezența HCC și tratamentul cu agenți antivirali direcți nu s-a stabilit o corelație semnificativă statistic, incidența HCC în grupul populațional analizat fiind redusă (de 8.8%).
- ✓ Mai mult, la pacienții cu infecție VHC, prezența hepatocarcinomului a fost observată exclusiv în prezența fibrozei avansate sau cirozei.
- ✓ Pe lângă gradul de fibroză, prezența comorbidităților de ordin metabolic (precum diabetul zaharat insulinonecesitant, hipotiroidismul și sindromul metabolic) constituie importanți factori de risc asociați cu apariția carcinomului hepatocelular, la pacienții cu istoric de infecție VHC tratați cu agenți antivirali direcți.

- ✓ Post tratament cu agenți antivirali direcți, încărcarea tumorală pacienților cu HCC (estimată prin scorurile Tumour Burden Score și Seven Eleven Criteria) a fost medie/ redusă, nefiind întâlnite valori înalte ale celor două scoruri.
- ✓ Post tratament cu agenți antivirali direcți, a predominat forma solitară a carcinomului hepatocelular.
- ✓ Post tratament cu agenți antivirali direcți, rata complicațiilor asociate HCC (TVP, determinări secundare) a fost redusă.
- ✓ Nivelul CK și CK-MB s-a corelat cu prezența hepatocarcinomului.
- ✓ Nivelul markerilor inflamatori s-a corelat cu prezența hepatocarcinomului.
- ✓ Riscul de deces în rândul pacienților diagnosticați cu HCC a fost de trei ori mai mare decât în cazul subiecților fără HCC.
- ✓ Analiza statistică a datelor colectate de la subiecții incluși în studiu a evidențiat o serie de factori paraclinici, asociați cu un risc mai mare de deces în prezența carcinomului hepatocelular: albumina, bilirubina totală, nivelul trombocitelor, valoarea INR, CK, CK-MB, AFP, gradul fibrozei hepatice calculat prin scorurile APRI și FIB4, scorurile de încărcare tumorală.
- ✓ În managementul pacienților cu infecție cronică VHC, screeningul pentru identificarea HCC trebuie să fie continuat inclusiv după atingerea RVS – mai ales în prezența fibrozei avansate/ cirozei, întrucât este evident faptul că agenții antivirali direcți determină eradicarea virală, nu și vindecarea fibrozei.

În ciuda unor criterii de includere/ excludere bine formulate și a colectării minuțioase a datelor, studiul are ca limită numărul redus de pacienți diagnosticați cu HCC. De asemenea, cercetarea efectuată a urmărit un lot de pacienți care au beneficiat de tratament cu agenți antivirali direcți în perioada 2016-2017 – moment la care moleculele disponibile la nivel național erau limitate, iar criteriile de eligibilitate pentru tratament erau distincte față de cele actuale. Riscul de apariție a hepatocarcinomului și supraviețuirea pacienților cu HCC în absența tratamentului cu AAD nu a fost luat în calcul – fapt ce poate reprezenta o altă limită a cercetării prezentate.

În perspectivă, ideală ar fi urmărirea continuă a pacienților tratați cu AAD, fiind folositoare crearea unei baze de date de mari dimensiuni care să permită monitorizarea pe termen lung, la nivel multicentric, a tuturor pacienților care au beneficiat de terapie Interferon-free. Formularea de noi scoruri prognostice și de risc pentru pacienții cu HCC, corelarea acestora cu cele deja existente ar putea fi utilă în practică, dezvoltarea markerilor epigenetici

și studierea tuturor manifestărilor extrahepatice asociate infecției VHC reprezintă noi direcții de continuare a cercetării.

Bibliografie selectivă

1. World Health Organization. Web Annex B. WHO estimates of the prevalence and incidence of hepatitis C virus infection by WHO region, 2015. In: Global hepatitis report 2017. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277005/WHO-CDS-HIV-18.46-eng.pdf> (Accessed on May 21, 2019).
2. Alberti A, Chemello L, Benvegnù L. Natural history of hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;31 Suppl 1:17-24. doi: 10.1016/s0168-8278(99)80369-9.
3. Alazawi W, Cunningham M, Dearden J, Foster GR. Systematic review: outcome of compensated cirrhosis due to chronic hepatitis C infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:344–355.
4. Streinu-Cercel A. Hepatitis C Burden in Romania 2016-2017 Evaluation 2018 Challenges. https://www.vhpb.org/files/html/Meetings_and_publications/Presentations/BUCH32.pdf (Accessed on March 21, 2022).
5. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014 Sep 15;59(6):765-73. doi: 10.1093/cid/ciu447. Epub 2014 Jun 13.
6. Madan V, Bartenschlager R. Structural and Functional Properties of the Hepatitis C Virus p7 Viroporin. *Viruses.* 2015 Aug 6;7(8):4461-81. doi: 10.3390/v7082826.
7. Irshad M, Mankotia DS, Irshad K. An insight into the diagnosis and pathogenesis of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7896-909. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7896.
8. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis.* 2016 Feb;3(1):3-14. doi: 10.1177/2049936115585942.
9. Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol.* 2021 May;56(5):470-478. doi: 10.1007/s00535-021-01782-3. Epub 2021 Mar 31.
10. Sebastiani G, Gkouvatsos K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 28;20(32):11033-53. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033.
11. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* 2021 Jan;73 Suppl 1(Suppl 1):4-13. doi: 10.1002/hep.31288. Epub 2020 Nov 24.

12. Global Burden of Disease Liver Cancer Collaboration, Akinyemiju T, Abera S, Ahmed M, Alam N, Alemayohu MA, et al. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol.* 2017 Dec 1;3(12):1683-1691. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.3055.
13. Valery PC, Laversanne M, Clark PJ, Petrick JL, McGlynn KA, Bray F. Projections of primary liver cancer to 2030 in 30 countries worldwide. *Hepatology.* 2018 Feb;67(2):600-611. doi: 10.1002/hep.29498. Epub 2017 Dec 23. PMID: 28859220; PMCID: PMC5832532.
14. Kudo M, Izumi N, Kokudo N, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma in Japan: Consensus-Based Clinical Practice Guidelines Proposed by the Japan Society of Hepatology (JSH) 2010 Updated Version. *Dig Dis* 2011;29:339e64
15. Tzartzeva K, Obi J, Rich NE, Parikh ND, Marrero JA, Yopp A, Waljee AK, Singal AG. Surveillance Imaging and Alpha Fetoprotein for Early Detection of Hepatocellular Carcinoma in Patients With Cirrhosis: A Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2018 May;154(6):1706-1718.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.064. Epub 2018 Feb 6. PMID: 29425931; PMCID: PMC5927818.
16. Toma L, Zgura A, Isac T, Mercan-Stanciu A, Dodot M, Iliescu L. The impact of COVID 19 infection on HCV-induced thyroid disease. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2021 Jul-Sep;17(3):372-376. doi: 10.4183/aeb.2021.372.
17. Schlesinger S, Aleksandrova K, Pischon T, et al. Diabetes mellitus, insulin treatment, diabetes duration, and risk of biliary tract cancer and hepatocellular carcinoma in a European cohort. *Ann Oncol.* 2013 Sep;24(9):2449-55. doi: 10.1093/annonc/mdt204. Epub 2013 May 29.
18. Tsilimigras DI, Hyer JM, Diaz A, et al.: Synergistic impact of alpha-fetoprotein and tumor burden on long-term outcomes following curative-intent resection of hepatocellular carcinoma. *Cancers.* 2021, 13:747. 10.3390/cancers13040747
19. Chen W, Wang JB, Abnet CC, et al. Association between C-reactive protein, incident liver cancer, and chronic liver disease mortality in the Linxian Nutrition Intervention Trials: a nested case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015 Feb;24(2):386-92. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-14-1038. Epub 2015 Jan 22.
20. Soroida Y, Ohkawa R, Nakagawa H, et al. Increased activity of serum mitochondrial isoenzyme of creatine kinase in hepatocellular carcinoma patients predominantly with recurrence. *J Hepatol.* 2012 Aug;57(2):330-6. doi: 10.1016/j.jhep.2012.03.012. Epub 2012 Apr 17.

21. Tsilimigras DI, Moris D, Hyer JM, et al. Hepatocellular carcinoma tumour burden score to stratify prognosis after resection. *Br J Surg.* 2020 Jun;107(7):854-864. doi: 10.1002/bjs.11464. Epub 2020 Feb 14.