

# Interrelația carcinom hepatocelular – hepatita virală C asimptomatică: necesitatea unui protocol de screening

## *Interrelation between hepatocellular carcinoma and asymptomatic chronic hepatitis C: need for a screening protocol*

Dr. ALICE BĂLĂCEANU<sup>1</sup>, Dr. CAMELIA DIACONU<sup>2</sup>, Dr. CORINA COSTACHE<sup>1</sup>, Dr. ADRIANA DIACONU<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic Județean Ilfov, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>2</sup>Spitalul de Urgență Floreasca, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

<sup>3</sup>Institutul Clinic Fundeni, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

### REZUMAT

Carcinomul hepatocelular (HCC) ocupă locul 5 în topul cancerelor și constituie a 3-a cauză de deces prin cancer la nivel mondial. Prin prezentul studiu s-a încercat estimarea prevalenței în literatura de specialitate a HCC la pacienții non-cirofici cu hepatită virală C. Trigger-ul studiului a fost reprezentat de un caz particular, diagnosticat cu carcinom hepatocelular cu metastaze hepatice și pulmonare, tromboză de venă cavă inferioară și arteră pulmonară stângă la un pacient cu hepatită C asimptomatică. Prevalența și incidența HCC la pacienții cu hepatită cronică virală C (HCV) sunt dificil de estimat, astfel se impune instituirea unui protocol de screening ecografic și prin alfa-fetoproteină la acești pacienți.

**Cuvinte cheie:** carcinom hepatocelular, hepatita cronică virală C

### ABSTRACT

Hepatocellular carcinoma (HCC) ranks among the top five cancers and is the 3rd leading cause of cancer death worldwide. The present study attempted to estimate prevalence in the literature of HCC in noncirrhotic patients with chronic hepatitis C. Trigger of this trial was one case diagnosed with hepatocellular carcinoma, liver and lung metastases, thrombosis of inferior vena cava and left pulmonary artery in a patient with asymptomatic chronic hepatitis C. Prevalence and incidence of HCC in patients with chronic hepatitis C are difficult to estimate, such a screening protocol should be set up, by ultrasound and alpha-protein.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, chronic hepatitis C

### INTRODUCERE

Dezvoltarea carcinomului hepatocelular (HCC) la persoanele infectate cu virus C hepatitic este

o problemă medicală în continuă creștere. HCC ocupă locul 5 în topul cancerelor și constituie a 3-a cauză de deces prin cancer la nivel mondial.

Adresă de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Alice Bălăceanu, Spitalul Județean Ilfov, B-dul Basarabia Nr. 49-51, București  
e-mail: alicabalaceanu@yahoo.com

## SCOPUL LUCRĂRII

Estimarea prevalenței în literatura de specialitate a HCC la pacienții non-cirofici cu hepatită virală C.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Trigger-ul prezentului studiu a fost reprezentat de un caz particular, diagnosticat cu carcinom hepatocelular cu metastaze hepatice (Fig. 1, 2) și pulmonare, tromboză de venă cavă inferioară (Fig. 3) și arteră pulmonară stângă (Fig. 4) la un pacient cu hepatită C asimptomatică. Un bărbat



**FIGURA 1.** Ecografia abdominală: tumoră peste 10 cm diametru, heterogenă, neomogenă, contur slab delimitat, ocupând cea mai mare parte din lobul drept hepatic



**FIGURA 2.** CT abdominal: tumoră hepatică ce ocupă cea mai mare parte din lobul drept, alte determinări secundare hepatice

în vârstă de 64 de ani s-a prezentat la camera de gardă cu simptomatologie nespecifică debutată cu 3 zile anterior internării. Screeningul ecografic abdominal a decelat hepatomegalie, cu 4 noduli hiperecogeni în lobul drept, cel mai mare infiltrând vena cavă inferioară, cu tromboză locală. CT toracic: multipli noduli pulmonari bilaterali și tromboză de arteră pulmonară stângă. Pacientul a decedat 5 săptămâni mai târziu, fa-



**FIGURA 3.** Ecografie abdominală: tromboză venă cavă inferioară



**FIGURA 4.** CT abdominal: tromboză arteră pulmonară stângă

milia refuzând necropsia. Particularitatea cazului: HCC a apărut la un pacient cu hepatită virală C asimptomatică, fără ciroză. (1)

Studiul a constatat în review al articolelor publicate în baza de date PUBMED-MEDLINE, cu cuvinte-cheie de căutare „hepatocellular carcinoma”, „C virus hepatitis”, „noncirrhotic”.

## REZULTATE ȘI DISCUȚII

Au întrunit criteriile de includere 31 de articole. Prevalența estimată a HCC la pacienții non-cirofici cu hepatită virală C (HCV) atinge aproape 70%, în funcție de locația geografică. Astfel, prevalența hepatitei C variază de la 0,4% în Suedia, Germania, Olanda până la 2-3% în țările mediteraneene. În Europa, 60-70% dintre cazurile de HCC sunt cauzate de HCV, pe când în America de Nord 50-60%, iar în Asia și Africa 20%, cu excepția Japoniei, unde 70% dintre cazurile de HCC sunt cauzate de HCV. (1,2) Anual apar circa 750.000 de cazuri noi de HCC și aprox. 700.000 de decese. În practica clinică din Japonia, pacienții cu hepatită cronică C au recomandare de

supraveghere a evoluției fibrozei hepatice, pentru diagnosticul timpuriu al HCC. (3)

Cele mai multe cazuri de hepatită sunt asimptomatice, dar ecografia abdominală, larg utilizată în practica clinică, poate fi folosită în detectarea și investigarea hepatomegaliei.

Un studiu efectuat în SUA pe un lot de 1.480 de pacienți veterani infectați HCV și urmăriti pe o perioadă de 10 ani cu alfa-fetoproteină și ecografie abdominală a arătat că nu există un protocol de supraveghere a acestor pacienți, la 77,8% dintre pacienți evaluarea fiind efectuată la 2 ani, iar supravegherea anuală la numai 2% dintre pacienți. Supraviețuirea medie după diagnostic a fost de 1,8 ani. (4,5)

S-a constatat că HCC se dezvoltă chiar în stadii timpurii în hepatita cronică la pacienții vârstnici cu infecție HCV. În general 60-80% dintre pacienți dezvoltă hepatită cronică după infecția cu HCV, în timp ce mulți pacienți dezvoltă HCC la aprox. 30 de ani de la infecția HCV. Majoritatea pacienților cu infecție cronică HCV posttransfuzională dezvoltă HCC după vârsta de 60 de ani, în funcție de vârsta la care au fost infectați. Vârsta pacienților infectați HCV este mai importantă decât durata infecției HCV în progresia către fibroză și carcinogeneză, fiind raportate multiple studii în care HCC a apărut în decada a 7-a sau a 8-a. Vârstnicii sunt susceptibili la stresul oxidativ datorat scăderii valorii SOD și scăderii activității celulelor NK, astfel, hepatocarcinogeneza la vârstnici poate apărea în stadii ușoare de inflamație și fibroză. Creșterea prevalenței HCC la femeile vârstnice este legată de scăderea nivelului estrogenic și a răspunsului imun. (6)

Într-o metaanaliză efectuată de Zhou și colab. în 2011, dimensiunea medie a tumorii hepatice a fost semnificativ mai mare în HCC-HVB și HCC non-HVB, non-HCV, decât în HCC-HCV, iar prevalența cirozei hepatice a fost mai mare în grupul HCC-HCV. Incidența invaziei vasculare, a metastazelor hepatice și a nodulilor sateliți, a formării

capsulei tumorale și a nivelului alfa-fetoproteinei a fost similară în toate cele 3 grupuri. (7)

O combinație de factori virali specifici, genetici, de mediu și imunologici determină progresia la HCC a hepatitei cronice HCV. (8) Atât proteinele structurale, cât și cele non-structurale ale HCV contribuie la generarea radicalilor liberi de oxigen și la creșterea stresului oxidativ, cu peroxidarea lipidelor și afectarea oxidativă a ADN-ului. Proteina HCV NS5A induce stres oxidativ la nivelul reticulului endoplasmic și eliberarea de Ca<sup>2+</sup>, cu generarea radicalilor liberi de oxigen de către mitocondrii, prin activarea NF-κB și STAT3. Expresia genei HCV core scade nivelurile GSH și NADPH mitocondriale, însoțite de creșterea captării Ca<sup>2+</sup> și generarea radicalilor liberi de oxigen în mitocondrii, induce stresul oxidativ al reticulului endoplasmic și modulează producția de citokine și enzime. HCV induce și un răspuns autofagic incomplet. Astfel, radicalii liberi de oxigen pot modula expresia genetică, adeziunea celulară, metabolismul celular, ciclul celular și moartea celulară, induc afectarea oxidativă a ADN-ului, creșterea aberanțelor cromozomiale. (9) Villanueva sugerează că variantele comune ale locusului DEPDC5 afectează susceptibilitatea la HCC la japonezii cu infecție cronică HCV, ca și Miki și colab., în timp ce Kumar și colab. identifică locusul MICA. (10,11,12,13) Huang și colab., într-o metaanaliză publicată în 2011 au arătat că infecția HCV cu genotip 1b dublează riscul de HCC, în comparație cu cei care nu au acest genotip, în timp ce genotipurile 1 și 2 sunt asociate cu un risc mai scăzut.

## CONCLUZII

Prevalența și incidența HCC la pacienții cu HCV sunt dificil de estimat; astfel, se impune instituirea unui protocol de screening ecografic și prin alfa-fetoproteină la acești pacienți.

## BIBLIOGRAFIE

1. Bălăceanu A., Diaconu C., Mateescu D., Stănică A. – Hepatocellular carcinoma with hepatic and pulmonary metastasis, inferior vena cava and left pulmonary artery thrombosis in a patient with asymptomatic hepatitis C. Case report. *Med Ultrason* 2010; 12(4):345-348
2. Hatzakis A., Wait S., Bruix J., et al. – The state of hepatitis B and C in Europe: report from the hepatitis B and C summit conference. *J Viral Hepatitis* 2011; 18(S1):1-16
3. Madhoun M.F., Fazili J., Bright B.C., et al. – Hepatitis C prevalence in patients with hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *Am J Med Sci* 2010; 339(2):169-73
4. Miki D., Ochi H., Nelson H.C., et al. – Hepatocellular carcinoma: toward personalized medicine. *Cancer Sci* 2012; 101(11):1349-7006
5. El-Serag H.B., Kramer J.R., Chen G.J., et al. – Effectiveness of AFP and ultrasound tests on

1. hepatocellular carcinoma mortality in HCV-infected patients in the USA. *Gut* 2011; 60(7):992-7
2. Davila J.A., Henderson L., Kramer J.R. – Utilization of surveillance for hepatocellular carcinoma among hepatitis C virus-infected veterans in the United States. *Ann Intern Med* 2011; 154(2):85-93
3. Takata A., Kuromatsu R., Ando E., et al. – HCC develops even in the early stage of chronic liver disease in elderly patients with HCV infection. *Int J Mol Med* 2010; 26(2):249-56
4. Zhou Y., Si X., Wu L., et al. – Influence of viral hepatitis status on prognosis in patients undergoing hepatic resection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *World J Surg Oncol.* 2011;9:108
5. McGivern D.R., Lemon S.M. – Virus-specific mechanisms of carcinogenesis in hepatitis C virus associated liver cancer. *Oncogene* 2011; 30(17):1969-83
6. Tsai W.L., Chung R.T. – Viral hepatocarcinogenesis. *Oncogene* 2010; 29(16):2309-2324
7. Villanueva A., Fornis X., Llovet J.M. – Molecular epidemiology in HCV-related hepatocellular carcinoma: first steps. *J Hepatol* 2012
8. Miki D., Ochi H., Hayes C.N., et al. – Variation in the DEPDC5 locus is associated with progression to hepatocellular carcinoma in the chronic hepatitis C virus carriers. *Nat Genet* 2011; 43:797-800
9. Kumar V., Kato N., Urabe Y., et al. – Genome-wide association study identifies susceptibility locus for HCV-induced hepatocellular carcinoma. *Nat Genet* 2011; 43: 455-8
10. Nash K.L., Woodall T., Brown A.S.M. et al. – Hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection without cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(32): 4061-4065
11. Huang J.Q., Zheng G.F., Lai C.L., et al. – Risk of liver cancer in patients with hepatitis B or C. *Hong Kong Med J* 2011; 17(S6):S41-3

Vizitați site-ul

**SOCIETĂȚII ACADEMICE DE MEDICINĂ A FAMILIEI**

**www.samf.ro**