

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ ȘI CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Țurcanu Adela<sup>1</sup> - prof. univ., Tcaciuc Eugen<sup>1</sup> - prof. univ.,  
Dumbrava Vlada-Tatiana<sup>1</sup> - prof. univ., Donscaia Anna<sup>2</sup> - dr. hab. st. med.,  
Antoci Lilian<sup>2</sup> - dr. șt. med., Cernat Mircea<sup>2</sup> - dr. șt. med.

<sup>1</sup>Disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

<sup>2</sup>Laboratorul științific tumorilor toracelui, sistemului digestiv și urogenital

### Rezumat

Este prezentat review literaturii pe specialitate referitor la rolul infecției virale B, C și D în dezvoltarea carcinomului hepatocelular. În review sunt descrise mecanisme patogenetice ale evoluției hepatitelor cronice postvirale în carcinomul hepatocelular. Ca concluzie autorii consideră tratamentul hepatitelor cronice postvirale și monitorizarea pacienților ca factor profilactic în dezvoltarea carcinomului hepatocelular.

**Cuvinte-cheie:** carcinom hepatocelular, hepatite cronice postvirale, tratament.

### Summary. Hepatitis cronic postviral and hepatocellular carcinoma

The literature data on B,C,D hepatitis role in hepatocellular carcinoma development have been presented. The pathogenetic mechanisms of hepatitis viral evolution in hepatocellular carcinoma have been described. As a conclusion, the authors considered that effective antiviral therapy and patients monitoring could be of great importance in hepatocellular carcinoma prophylaxy.

**Key words:** hepatocellular carcinoma, chronic postviral hepatitis, treatment.

### Резюме. Хронические поствиральные гепатиты и гепатоцеллюлярная карцинома.

Представлены литературные данные о роли поствиральных гепатитов В,С,Д в патогенезе гепатоцеллюлярной карциномы. Описаны механизмы эволюции хронических гепатитов в гепатокарциному. По результатам изученной литературы авторы делают вывод, что своевременная адекватная противовирусная терапия и мониторинг больных с хроническими поствирусными гепатитами являются надежным средством профилактики и ранней диагностики гепатоцеллюлярной карциномы.

**Ключевые слова:** гепатоцеллюлярная карцинома, хронические поствиральные гепатиты, лечение.

### Introducere

Conceptul de cancer precoce în ultimele decenii s-a modificat esențial datorită implementării programelor de supraveghere la nivel mondial. Supravegherea a condus la creșterea depistării numărului de cancere precoce detectate sub formă de noduli mici care apar inițial ca tumori bine diferențiate și proliferază împreună cu diferențierea treptată, într-o distribuție multicentrică sau din noduli displazici (*Kojiro M, 1998*). În anii 1970-75 un diagnostic precoce al cancerului era considerată o tumoare de 5 cm în curs de dezvoltare la pacienții cu ciroză compensată, în virtutea cifrelor excelente de supraviețuire obținute prin rezecție hepatică comparativ cu pacienții cu tumori mai mari (*Sheu GS, Sung JL, Chen DS și colab. În 1996*, conceptul de CrH precoce a fost extins și a implicat 3 sau mai puține formațiuni tumorale, fiecare egal sau mai mic de 3 cm în diametru (criteriile de la Milano), care au supraviețuit după transplantul hepatic.

Odată cu implementarea conceptului de cancer precoce s-au definitivat aspectele etiologice ale carcinomului hepatocelular. Astfel, factorii cauzativi au fost evidențiați în trei grupe: primul grup era constituit de factorii alimentari: substanțele nutritive cu impact carcinogenic, afla-toxina B1 (micotoxină fungică *Aspergillus flavus*); grupul doi constituit de ciroza hepatică de diversă etiologie: virală B (doar acest virus era descoperit în acele timpuri) și alcoolică; grupul trei care întrunea cauze mai rare, cum ar fi: administrarea de medicamente: steroizii anabolizanți, contraceptivele cu streoizi, hemocromatoza ș.a. (*Roger G.Warell, Mohamed Moazami și A. Worell, 1981*).

În acei ani (1970) distribuția CrH în Europa era identificată de circa 0.215%. În țările fostei Uniuni Sovietice rata carcinomului hepatocelular era de 0.16% până la 0.3% din toate observațiile secționale. *Zubov M.A (1966)* evidențiază prezența CrH la 0.8%-3% în regiunea râului Tobol. *Shein A.A (1972)* afirmă despre o frecvență înaltă de carcinom hepatic în regiunea Tiumeni, determinându-se circa de la 51 până la 376, iar în unele cazuri chiar până la 430 de cazuri CrH la 100000 populație, ceea ce a constituit

4.47 – 22.3% din totalul cancerelor din această zonă. *Мерабишвили В.М. (2015)* descrie despre mediana cumulativă a supraviețuirii pacienților cu CrH în ultimii 15 ani (Federația Rusă) pentru toate formele histologice (cu excepția pacienților diagnosticați post-mortem), atât pentru bărbați, cât și pentru femei, care a fost aproximativ de 3,3 luni de la momentul diagnosticării. În Africa, China, Taiwan au fost înregistrate cei mai înalți indici de mortalitate prin carcinom hepatocelular încă din anii 1970. Cea mai frecventă cauză era descrisă ciroza hepatică virală B iar markerii infecției cu VHB erau pozitivi practic la 92.1% dintre persoanele cu CrH, versus 34.6% dintre persoanele de control (fără CrH). După frecvența depistării CrH, după Africa (în care se înregistra cea mai înaltă rată), sunt menționate, China și Taiwanul, unde se anunță indice de 82.7%. Ca frecvență urmează Asia Mijlocie, Europa de Sud-Est, Grecia, Spania, Italia.

Aceiași distribuție a CrH se păstrează și în deceniul XXI, astfel în anii 2010-2014 hepatocarcinomul înregistrează cea mai mare frecvență în zonele endemice pentru VHB (unde prevalența HBsAg este de 8% sau mai mult), cum ar fi Africa sub-sahariană și Asia de Est, cu rate de incidență de peste 20 la 100.000 de persoane. Țările mediteranene precum Italia, Spania și Grecia au rate de incidență intermediară de 10-20 la 100.000 de persoane, în timp ce America de Nord și de Sud au o incidență relativ scăzută (<5 la 100.000 de persoane). Distribuția globală corelează cu vârsta, la care a fost dobândită infecția cu VHB. Mai frecvent CrH se înregistrează la bărbați decât la femei, posibil fiind influențat și de abuzul de alcool. Și astăzi, ca și în anii 1970-1980, practice 80-90% dintre cazurile cu carcinom hepatocelular apar pe fondalul cirozei hepatice (*Sahil Mittal, Hashem B. El-Serag., 2013*). În Statele Unite ale Americii, incidența prin hepatocarcinomul este într-o frecvență mai redusă cu o tendință de creștere a acestei boli în ultimul deceniu. În ultimii decenii datele statistice (registru SEER) au demonstrat dublarea incidentei la nivelul global, precum și supraviețuirea de 5 ani în carcinomul hepatocelular nu depășește 12%.

Infecția cronică cu virusul hepatitic C sa determi-

na în aproximativ 50% din carcinoame hepatocelulare. Infecția cronică virală B se identifică la 10-15% dintre persoanele cu CrH în Statele Unite ale Americii, iar la 30-35% nu au fost identificați careva virusuri hepatice.

Evidente sunt cauzele virale în dezvoltarea hepatocarcinomului. Riscul de apariție a CrH este de la 10 până la 25 de ori mai mare la persoanele cu infecția cronică virală B și de până la 17 ori mai mare în ciroza hepatică, provocată de virusul hepatitic C.

Infecția cronică cu VHB, a dictat în mare parte și distribuția geografică a carcinomului hepatocelular, iar odată cu imunoprofilaxia prin vaccinare a VHB se observă o tendință de reducere a prevalenței acestui tip de cancer. Totodată, în unele țări, rolul infecției cronice cu VHB în apariția CrH, mai ales la persoanele peste 50 de ani, nu poate fi nivelat. La persoanele mai tinere impact evident în dezvoltarea CrH atribuie infecției cronice cu virusul delta. Infecția cronică cu virusul hepatic B are un risc de dezvoltare a carcinomului hepatocelular de 10-25% pe durata vieții. Spre deosebire de alte hepatite virale, virusul hepatitic B poate dezvolta CrH fără dezvoltarea cirozei hepatice. VHB are o serie de caracteristici, care sunt cunoscute că contribuie la dezvoltarea CrH independent de inflamația hepatică. Genomul VHB se poate integra în genomul gazdei și pot induce modificări cromozomiale și mutagenza inserției genelor canceroase. Hepatita virală B este un proces necroinflamator asociat cu o proliferare hepatocitară crescută, care poate menține ADN VHB integrat și, în consecință, abnormitățile epigenetice și genetice vor crește în timp. Mason și colab. (2016) au raportat că evenimentele de integrare aleatorii a VHB au sporit randamentul hepatocitelor și că expansiunea clonală a hepatocitelor apare la persoanele infectate cu VHB înainte ca deteriorarea hepatică devine aparent din punct de vedere clinic. HBx joacă un rol în transformarea hepatocitelor și este un factor determinant al progresiei CrH. HBx este de obicei exprimat la nivel scăzut în timpul infecției, iar odată cu creșterea frecvenței de integrare a ADN-ului VHB din timpul infecției și creșterea proliferării hepatocitelor, sporește și nivelul de exprimare HBx fiind detectat la niveluri ridicate în CrH. Terapia antivirală în patologia indusă de VHB nu evita riscul dezvoltării a CrH. O revizuire sistematică, efectuată de Papatheodoridis GV, Lampertico P, Manolakopoulos S, Lok A în 2010, a convins că tratamentul antiviral existent nu elimină riscul de CrH. Ca factori de risc au fost asociați: ciroza hepatică la momentul inițierii terapiei, forma HBeAg negativă a VHB și lipsa răspunsului virusologic, acești factori au contribuit la menținerea riscului crescut de CrH la pacienții tratați. În infecția hepatică virală C

astăzi s-a produs o revoluție terapeutică, în ultimii 5 ani, aprobate și recomandate spre tratament fiind antiviralele cu acțiune directă, care au o eficacitate mai mare de 90% de eradicare a VHC, și se pare că problema infecției cu VHC este la limita de a fi eradicată în lumea întreagă. Sunt foarte puține analize, care ar estima impactul eradicării VHC (prin noua terapie) pe CrH. Studiu retrospectiv observațional prezintă o rată anuală incidenței CrH de 3-5% după o terapie cu antiviralele directe. Rezultatele studiului francez prospectiv de cohorta (ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma, 2016) au demonstrat, rata de recurență de CrH de aproximativ 12% după o urmărire de 20 de luni a pacienților cu VHC supuși terapiei cu antivirale directe și înregistrând răspuns virusologic. Astăzi, noi încă nu deținem controlul absolut asupra acestor infecții, în special VHC, care beneficiază de un tratament progresiv și eficace, dar totuși păstrându-se un risc de dezvoltare a CrH. Infecția cu VHD la rândul său se recunoaște ca fiind asociată cu o progresie mai rapidă a bolii hepatice și o rată mai mare de conversie la CrH. Rolul său în tumorigeneza hepatică este cunoscut în special pentru populațiile, care trăiesc în Africa Centrală, Turcia de Est sau Mongolia, unde se regăsesc 27-80% dintre cazurile de carcinom hepatocelular. S-a raportat că virusul hepatitic B răspunde de dezvoltarea carcinomului hepatocelular, iar virusul hepatitic Delta să exercite un control epigenetic asupra transcripției și replicării VHB. Studiul efectuat de A. Țurcanu, P. Pineau și echipa (2017) relatează despre prevalența înaltă al virusurilor hepatice la pacienții cu carcinom hepatocelular din Republica Moldova. Așa cel mai frecvent factor de risc al CrH din Moldova a fost identificată infecția cu VHC (55.3%), cu mult peste nivelul infecției cu VHB (36.1%, OR = 1.9, CI 95: 1.2-3.2, P = 0,007). O proporție substanțială din întreaga serie a fost infectată cu VHD, situație care a implicat aproape jumătate din pacienții cu HBsAg (+) (47.2%). În general, cel puțin unul dintre virușii responsabili pentru infecția hepatică persistentă (HBV, VHC sau HDV) a fost prezent în mai mult de 81.0% din cazuri. În total, fiecare al patrulea pacient a fost infectat cu cel puțin doi viruși hepatitici. Astfel, profilul infecțios a fost deosebit de semnificativ în această serie de pacienți cu CrH din Republica Moldova. Giroza hepatică a avut tendința de a fi prezentă universal la acești pacienți (95.8 vs 79.2%, OR = 5.96, CI 95%: 0.87-256.95, P = 0.074). După cum era de așteptat, scorul CLIP (scor de stadializare al CrH) a fost puțin mai mare la pacienții cu VHD decât în cazul altor pacienți. Disponibilitatea unor antivirale eficiente cu acțiune directă, în special a celor care vizează VHC, ar putea, sperăm, să reducă numărul cazurilor de CrH

într-un viitor apropiat. La comportamentele de risc (tatuarea, consumul intravenos de droguri), responsabile în special de răspândirea VHD, ar trebui să fie clar publicate ca fiind periculoase și descurajate în subgrupurile de populație vizate. Iar, studiile de teren ar trebui efectuate în sud-vestul Moldovei pentru a percepe mai bine modalitățile de circulație a virusului VHB și VHD.

### Concluzie

Hepatitele virale cronice B, C și D sunt și astăzi considerate ca factori de bază în dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Iar implementarea strategiilor naționale pentru combaterea hepatitelor virale sunt măsuri urgente și necesare nu numai cu scopul de prevenire a răspândirii hepatitelor ci și au menirea de a reduce mortalitatea prin cancer hepatocelular.

### Bibliografia

1. AJCC Cancer Staging Handbook. 7 ed. Chicago, IL: American Joint Committee on Cancer, 2010.
2. Amougou Atsama M., Noah Noah D., Fewou Moundipa P., Pineau P., Njouom R. *A prominent role of Hepatitis D Virus in liver cancers documented in Central Africa*. BMC Infect Dis, 2016, 16, p. 647.
3. Chira O., Achalovsci M., Badea R., Stanciu L. *Prevalence of hepatocellular carcinoma in chronic HBV infection*. Romanian J Gastroent, 1993, supl. 2, p. 52-63.
4. Davila J.A., El-Serag H.B. *The Rising Incidence of Hepatocellular Carcinoma in the United States: an Update*. Gastroenterology. 2012, 142(suppl 1), p. 914-914.
5. De Martel C., Maucourt-Boulch D., Plummer M., Franceschi S. *World-wide relative contribution of hepatitis B and C viruses in hepatocellular carcinoma*. Hepatology, 2015, 62, p. 1190-1200.
6. El-Serag H.B. *Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma*. Gastroenterology. 2012, 142, p. 1264-1273.
7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. *EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma*. J Hepatol, 2012, 56, p. 908-43.
8. European Association for the Study of Liver. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection*. J Hepatol. 2017, 67, p. 370-98.
9. Buendia M.A., Neuveut C. *Hepatocellular carcinoma*. Cold Spring Harb, 2015.
10. Gheorghe L., Csiki I.E., Iacob S., Gheorghe C., Trifan A., Grigorescu M., Motoc A., Suceveanu A., Curescu M., Caruntu F., Sporea S., Brisc C., Rogoveanu I., Cerban R., Tugui L., Alexandrescu A. *Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors*. J Gastrointest Liver Dis, 2015, 24(4), p. 413-421.
11. Llovet J.M., Brú C., Bruix J. *Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification*. Semin Liver Dis, 1999, 19, p. 329-38.
12. Mason W.S., Gill U.S., Litwin S., Zhou Y., Peri S., Pop O., Hong M. L.W., Naik S., Quaglia A., Bertoletti A., Kennedy P.T.F. *HBV DNA integration and clonal hepatocyte expansion in chronic hepatitis B patients considered immune tolerant*. Gastroenterology. 2016, 151, p. 986-998, e984.
13. Oka H., Saito A., Ito K., Kumada T., Satomura S., Kasugai H., Osaki Y., Seki T., Kudo M., Tanaka M. *Collaborative Hepato-Oncology Study Group of Japan: Multicenter prospective analysis of newly diagnosed hepatocellular carcinoma with respect to the percentage of Lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein*. J Gastroenterol Hepatol. 2001, 16, p. 1378-1383.
14. Pol S. *ANRS collaborative study group on hepatocellular carcinoma. Lack of evidence of an effect of direct-acting antivirals on the recurrence of hepatocellular carcinoma: data from three ANRS cohorts*. J. Hepatol. 2016, 65, p. 734-740.
15. Turcanu A., Andries L., Gherman I. et al. *Clinical and immunological aspects of patients with chronic hepatitis delta*. International Journal of Immunorehabilitation. 2015, 17(2), p. 74-78. ISSN 1562-3629.
16. Turcanu A., Pineau P., Tcaciuc E., Dumbrava V.-T. *In Moldova social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma*. J of Hepatology, 2018, FRI-180, S442.
17. Turcanu A., Pineau P., Pitel E., Tcaciuc E., Dumbrava V.-T. *A heavy burden of multiple viral infections in Moldovan patients with hepatocellular carcinoma*. Bucharest, 5th Update on Hepatology Course, 2018, p. 17.
18. Vogel C.L. *International Symposium on Hepatocellular Carcinoma—Kampala, Uganda*. JNCI J Natl Cancer Inst, 1972, 48, p. 567.
19. Wong G. L.H., Chan H. L.Y., Tse Y.-K., Chan H.-Y., Tse C.-H., Lo A. S.O., Wong V. *On-Treatment Alpha-Fetoprotein Is a Specific Tumor Marker for Hepatocellular Carcinoma in Patients With Chronic Hepatitis B Receiving Entecavir*. Hepatology. 2014, 59, p. 986-995.