

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
CRAIOVA
ȘCOALA DOCTORALĂ**



Teza de doctorat

***ALGORITM DE INVESTIGARE IMAGISTICĂ ÎN CARCINOMUL
HEPATOCELULAR***

-REZUMAT-

**Conducător de doctorat,
Prof. univ. dr. ADRIAN SĂFTOIU**

**STUDENT - DOCTORAND,
CRISTIANA IULIA DUMITRESCU**

**CRAIOVA
2013**

CUPRINS

- CUPRINS
- INTRODUCERE
- CAPITOLUL I
- CLASIFICAREA TUMORILOR HEPATICE
- CAPITOLUL II
- ETIOPATOGENIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR
- CAPITOLUL III
- TABLOUL CLINIC ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR
- CAPITOLUL IV
- EXPLORĂRI IMAGISTICE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR
- CAPITOLUL V
- MATERIAL ȘI METODE
- A. STUDIU CLINIC
- B. STUDIUL IMAGISTIC
- B.1 STUDIUL ECOGRAFIC
- B.2 STUDIUL COMPUTER TOMOGRAFIC
- B.3. STUDIUL PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ
- C. STUDIUL HISTOPATOLOGIC
- D. STUDIUL STATISTIC
- CAPITOLUL VI
- REZULTATE
- VI.1. STUDIU DEMOGRAFIC
- VI.2. STUDIU IMAGISTIC
- A. ECOGRAFIA STANDARD
- B. ECOGRAFIA CU SUBSTANȚĂ DE CONTRAST
- C. ELASTOGRAFIA ÎN TIMP REAL
- D. TEHNICI HIBRIDE
- E. STUDIU COMPARATIV ECOGRAFIE CU SUBSTANȚĂ DE CONTRAST ȘI IRM
- F. STUDIU COMPARATIV CT ȘI IRM
- VI.3. STUDIU HISTOPATOLOGIC
- CAPITOLUL VII
- DISCUȚII
- STUDIUL CLINIC
- STUDIUL IMAGISTIC
- A. DIAGNOSTIC LEZIONAL
- a. ECOGRAFIA CU CONTRAST
- b. ELASTOGRAFIA ÎN TIMP REAL
- c. TEHNICI HIBRIDE
- d. CEUS ȘI REZONANȚĂ MAGNETICĂ
- e. TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ ȘI REZONANȚĂ MAGNETICĂ
- B. ANALIZA IMAGINILOR
- C. BILANȚUL EXTENSIEI
- STUDIUL HISTOPATOLOGIC
- CONCLUZII
- BIBLIOGRAFIE

Cuvinte cheie: carcinom hepatocelular, ecografie standard, ecografie cu contrast, elastografie în timp real, tehnici hidrice, computer tomografie, rezonanță magnetică

INTRODUCERE

Din problematica vastă a carcinomului hepatocelular, această teză de doctorat se axează pe studiul explorării imagistice a carcinomului hepatocelular. Lucrarea de față este un răspuns studiului literaturii de specialitate în ceea ce privește necesitatea de a diagnostica precoce carcinomul hepatocelular și prin metode neinvazive.

STADIUL CUNOAȘTERII

CAPITOLUL I - CLASIFICAREA TUMORILOR HEPATICE

TUMORI BENIGNE

- *hiperplazia hepatocelulară* - nodul macroregenerativ, hiperplazia nodulară, hamartomul mixt
- *adenomul hepatocelular* – tipic, asociat steroizilor anabolizanți
- *chiste hepatice* – simple, polichistoză
- *adenoame ale căilor biliare*
- *tumori mezenchimale benigne și formațiuni pseudotumorale* - hamartom mezenchimal, hemangiom, hemangioendoteliom infantil, lipom, limfangiomatoză, leiomiom, fibrom, pseudotumoră inflamatorie, mixom

TUMORI CU ORIGINE ÎN ȚESUT ECTOPIC ȘI DE ORIGINE NECUNOSCUTĂ

- rest tumoral adrenal
- tumoră sinusoidală infantilă neuroendocrină
- feocromocitom
- tumori ale sacului yolk
- resturi pancreatice
- tumori trofoblastice maligne
- carcinoid
- tumori maligne hepatice mixte

TUMORI MALIGNHE HEPATICE PRIMARE

- *variante de carcinom hepatocelular* – infantil, fibrolamelar combinat, cu celule spinoase, cu celule clare, cu celulele gigante, carcinosarcom, carcinom hepatocelular sclerozant,
- *hepatoblastom*
- *colangiocarcinom și carcinoame colangiocelulare*
- *chistadenocarcinom biliar*
- *carcinom scuamocelular*
- *tumori maligne mezenchimale primare*

TUMORI MALIGNHE HEPATICE SECUNDARE (METASTAZE)

**CAPITOLUL II - ETIOPATOGENIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR
CIROZA**

Hepatită virală B	Ciroză pe fondul ficatului gras non-alcoolic
Hepatită virală C	
Ciroza etanolică	Ciroză biliară primară
Hepatită cronică activă autoimună	Hemocromatoză ereditară
Ciroză criptogenică	Deficit de α 1-antitripsină
	Boala Wilson

BOLI METABOLICE (FĂRĂ CIROZĂ)

Tirozemia ereditară	Citrulinemie
Ataxie-teleangiectazie	Teleangiectazia hemoragică ereditară
Boala depunerii de glicogen tip I și tip III	Porfirie cutanată tardivă
Galactozemie	Aciduria orotică
	Sindromul colestatic congenital

FACTORI DE MEDIU

Torostru	Fumatul
Steroizi androgenici	Aflatoxina

CAPITOLUL III - TABLOUL CLINIC ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Se descriu mai multe forme clinice:

- francă: hepatomegalie, disconfort epigastric, plenitudine;
- cirotică: ascita, insuficiența hepatică, hemoragia digestivă superioară;
- ocultă cu descoperire incidentală;
- febrilă cu dureri abdominale, stare generală alterată;
- metastatică în care predomină simptomatologia metastazelor;
- hepatică: icter, prurit, creșteri ale transaminazelor hepatice;
- abdominală acută cu reacție peritoneală și dureri abdominale;
- colestatică în care manifestarea dominantă este icterul sever obstructiv.

CAPITOLUL IV - EXPLORĂRI IMAGISTICE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Teste curente de screening folosite pentru pacienții cu ciroză sunt nivelul de alfa-fetoproteina (AFP) și ecografia (US), cu o sensibilitate de 50%-60% [6]. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografia computerizată (CT) sunt cele mai bune tehnici imagistice disponibile în prezent pentru diagnosticul de CHC, în caz unor modificări identificate ecografic sau ale nivelului AFP [7].

OBIECTIVE

- evaluarea particularităților demografice ale pacienților cu carcinom hepatocelular
- evaluarea pacienților pe baza unor algoritmi diagnostici care să includă, pe de o parte, examinarea ecografică, elastografică, computer tomografică, prin rezonanță magnetică
- identificarea aspectelor histologice și imunohistochimice cele mai frecvent întâlnite în practică la pacienții cu carcinom hepatocelular

CERCETĂRI PERSONALE

CAPITOLUL V - MATERIAL ȘI METODE

Studiul a avut caracter:

- retrospectiv - pentru perioada 1 iunie 2008 – 30 iunie 2010. A permis evidențierea factorilor de risc implicați în etiopatogenia CHC; identificarea caracteristicilor anatomopatologice, imunohistochimice și ecografice ale pacienților cu carcinom hepatocelular primitiv, respectiv evaluarea corelațiilor dintre aceste caracteristici.
- prospectiv – în perioada 1 iulie 2010 – 31 iunie 2013. Acest studiu a permis urmărirea evoluției și stabilirea factorilor predictivi ai supraviețuirii și mortalității pacienților cu CHC.

Loturile de pacienți au inclus:

Lotul A: 371 pacienți cu leziuni hepatice focale examinați imagistic.

Lotul B: lotul complet de 240 pacienți cu leziuni hepatice focale examinați prin ecografie, pacienți internați în Clinica I Medicină Internă, Compartimentul de Gastroenterologie, în perioada 01.06.2008 – 30. 06. 2013.

Lotul C: lot de 30 pacienți cu hepatocarcinom examinați prin ecografie și computer tomografie

Lotul D: lot de 126 pacienți examinați prin ecografie cu substanță de contrast și rezonanță magnetică, din care 76 pacienți confirmați cu carcinom hepatocelular.

Lotul E: lotul complet de 215 pacienți examinați computer tomografic și prin rezonanță magnetică. Acest lot a inclus 150 pacienți cu carcinom hepatocelular.

Lotul F: pacienți cu CHC primitiv la care s-a efectuat examen histopatologic. Acest lot a inclus 15 pacienți.

La toți cei 371 de pacienți diagnosticul a fost stabilit pe baza unui protocol clinic, biologic și imagistic obținut printr-un formular structurat de diagnostic pozitiv.

Criterii de includere in studiu

- Pacienții cu 1- 3 leziuni focale hepatice diagnosticate prin ecografie bidimensională;
- Vârsta între 18 și 65 de ani.

Criteriile de excludere:

- Hipersensibilitate la hexaflorură de sulf;
- Pacienți cu afecțiuni cardiace: insuficiență cardiacă clasa III / IV NYHA, infarct miocardic acut, tulburări de ritm și de conducere;
- Chisturi hepatice cu aspect tipic în ecografia convențională;
- Pacienți cunoscuți cu leziune focală hepatică, cărora le-a fost aplicat un tratament percutan, la care ecografia cu contrast se folosește în scopul monitorizării;
- Sarcină, lehozie.

CAPITOLUL VI - REZULTATE

Am constatat că cea mai afectată grupă de vârstă este decada 7-a și a 8-a de viață cu 147 cazuri adică 65,33%.

În ceea ce privește repartitia cazurilor pe sexe 169 pacienți au fost bărbați și 57 femei, observând că acest tip de patologie afectează cu predilecție sexul masculin.

Studiul a arătat o repartitie inegală în raport cu mediul de viață, 134 pacienți provenind din mediul rural, față de 92 pacienți proveniți din mediul urban.

Au fost examinați ecografic 240 de pacienți cu leziuni focale hepatice cu vârsta medie de $56 \pm 1,6$ ani. Dintre aceștia 142 (59,1%) au fost bărbați și 98 (40,8%) au fost femei.

Dintre pacienții cu carcinom hepatocelular 73 (74,48%) aveau diagnostic de ciroză hepatică. Dintre cele 98 de carcinoame hepatocelulare incluse în studiu 75 (76,53%) au avut diametrul >2 cm.

Considerând doar cazurile concludente la ecografia cu contrast, în carcinomul hepatocelular acuratețea a fost de 88,2%, sensibilitatea 80,9%, specificitatea de 93,8% și valoarea predictivă pozitivă 88,9.

În studiul elastografic au fost incluși 31 de pacienți cu vârsta medie $58,64 \pm 11,99$ ani.

Pentru 10 pacienți cu leziuni focale hepatice am efectuat tehnici imagistice hibride (tomografie computerizată - ecografie la 7 cazuri și rezonanță magnetică - ecografie la 3 cazuri).

Am inclus în acest studiu 76 de cazuri diagnosticate cu CHC cu ajutorul celor două metode imagistice (CEUS și RM), din care 69 de pacienți având o leziune, 5 pacienți două leziuni, și 2 pacienți leziuni multiple, cei mai mulți pacienți fiind diagnosticați în stadii avansate. Cea mai certă leziune relevată la ecografia conventională a fost selectată pentru studiu la pacienții cu mai mult de o leziune. Dimensiunea medie a leziunilor a fost de $5,2 \pm 3,3$ cm (în intervalul 1,2 – 15,1 cm) în diametru. CHC a fost evidențiat în contextul unei hepatite virale B în 2 cazuri, hepatita virală C în 3 cazuri și ciroză în 30 de cazuri. 66 din 126 de cazuri au fost diagnosticate ca CHC prin ecografia cu substanță de contrast și 73 din 126 prin RM. Senzitivitatea, specificitatea, PPV, NPV, + LR, și-LR și acuratețea pentru fiecare metodă, în diagnosticarea CHC, este prezentată în tabelul 1. Atunci când am comparat curbele ROC, am găsit o zonă mai înaltă sub curba RM (0,952), decât CEUS (0,835), cu o valoare semnificativă p de 0,005, și 95% interval de încredere de 0,0343 până la 0,199 (Figura 5).

Nu am găsit diferență statistic semnificativă între CEUS și RM în caracterizarea LHF, și, de asemenea, s-a observat o concordanță bună între cele două metode imagistice cu o valoare a k de 0,78.

Computer tomografia și rezonanța magnetică a fost realizată pe un lot de 215 pacienți. Pentru o valoare a ariei aflată sub curbă de 0,879 (95%, 0,828 la 0,920) ($P < 0.0001$) sensibilitatea și specificitatea computer tomografiei în diagnosticul leziunilor focale hepatice au fost de 86,6%, respectiv 89,2%. În funcție de prevalența bolii acuratețea computer tomografiei a fost de 87,4%.

Pentru aprecierea valorii rezonanței magnetice în diagnosticul diferențial al leziunilor focale hepatice am realizat analiza ROC care a evidențiat valoarea de 0,940 (95%, 0,899 la 0,968) ($P < 0.0001$) pentru aria aflată sub curbă. Astfel, pentru această valoare sensibilitatea și specificitatea obținute au fost de 92,6%, respectiv 95,4%, iar acuratețea de 93,4%.

Comparând valorile curbelor ROC pentru cele două metode de diagnostic imagistic al leziunilor focale hepatice am observat că aria de sub curbă a IRM cu substanță de contrast este mai mare decât în cazul CT cu contrast (0,940 versus 0,879), cu p semnificativ statistic de 0,001 (95%, 0,0247 la 0,0972).

Sensibilitatea și specificitatea IRM în diagnosticul leziunilor focale sub 2 cm a fost de 84,2%, respectiv 94,5% (95%, 0,800 la 0,953, $p = 0,0001$).

Comparând ariile de sub curbă pentru cele două tehnici imagistice se observă de asemenea valori mai mari pentru IRM decât pentru CT, 0,894 versus 0,744, cu un p semnificativ statistic 0,011 (95%, 0,0343 la 0,265).

Conform criteriilor de clasificare OMS (2010), varianta histopatologică cea mai întâlnită de CHC a fost tipul trabecular cu 8 cazuri (53,4%), urmat de tipul pseudoglandular cu 3 cazuri (20%) și cel mai puțin frecvent au fost variantele solid și pleomorfic fiecare diagnosticat în două cazuri.

CAPITOLUL VII - DISCUȚII

Mediul de proveniență al pacienților a constituit un criteriu de împărțire al acestora, considerând că o serie de factori etiopatogenici cum ar fi consumul de alcool de calitate inferioară sau țigări fără filtru ca și o adresabilitate scăzută la medicul de familie influențează cu siguranță apariția și evoluția locală a carcinomului hepatocelular.

Am inclus în studiu ecografic 240 de pacienți cu leziuni focale hepatice. Proporția leziunilor maligne a fost mai mare decât cea a leziunilor benigne, similar unor studii multicentrice efectuate în România, Germania și Franța [4, 5, 6].

Dimensiunea leziunilor focale (≤ 2 cm și > 2 cm) nu a influențat acuratețea ecografiei cu contrast în diferențierea leziunilor maligne de cele benigne; rezultatele sunt asemănătoare cu alte studii similare [5, 6].

Metoda de referință pentru diagnosticul final a fost histologia, în toate cazurile, în timp ce un subgrup de pacienți au efectuat CT sau RM cu substanță de contrast. Sensibilitatea și specificitatea rezultatelor obținute la CT sau RM au fost similare cu cele obținute la ecografia cu contrast: sensibilitate: 86%, 0,85, 0,87 și specificitate 82%, 87%, 89%.

Tehnicile hibride joacă un rol important în diagnosticul non-invaziv al leziunilor focale. În studiul de față am examinat 10 pacienți cu leziuni focale hepatice prin tehnici imagistice hibride. Alături de imaginile de tomografie computerizată și rezonanță magnetică am efectuat tehnici ecografice complementare (ecografie Doppler și ecografie cu contrast) deosebit de utile în diagnosticul leziunilor focale hepatice.

În ceea ce privește comparația curbelor ROC din cele două modalități imagistice, am găsit o senzitivitate și specificitate mai mare pentru RM cu substanță de contrast în diagnosticarea CHC, care, de asemenea, concordă cu alte date publicate. RM a avut avantajul diagnosticării nodulilor mici și implicarea vasculară. Când am utilizat testul Chi pătrat, nici o diferență statistic semnificativă ($p > 0,05$) între CEUS și IRM în caracterizarea leziunilor hepatice focale nu a fost observată. În plus, o bună valoare de corelare de 0,78 a fost observată între cele două tehnici.

Au fost examinați computer tomografic și prin rezonanță magnetică 215 pacienți, din care 150 pacienți au avut diagnosticul final de carcinom hepatocelular: 139 diagnosticați corect prin rezonanță magnetică și 130 pacienți diagnosticați corect prin examen comp. Utilizarea secvențelor de difuzie (DWI) și a coeficientului de difuzie aparentă (ADC) sunt utile pentru a evalua nodulii hepatocelulari [10].

În ceea ce privește stadiul bolii, am observat că CHC au fost cel mai frecvent diagnosticat în stadiul III (66,7%), cu subtipurile solid și pleomorfic detectate în stadii mai avansate (stadiul IV).

CONCLUZII

Expresia clinică a carcinomului hepatocelular este variabilă, puțin specifică, adesea neglijată de pacient, conducând la un diagnostic tardiv.

Repartiția pe sexe a pacienților cu carcinom hepatocelular a evidențiat că acest tip de patologie afectează cu predilecție sexul masculin.

66,82% din cazurile cu carcinom hepatocelular au fost diagnosticate din păcate în stadiile C și D, ceea ce a făcut foarte grea decizia terapeutică.

Examenul ecografic cu substanță de contrast a avut o acuratețe de 80% în stabilirea diagnosticului de carcinom hepatocelular, luând în considerare toate cazurile incluse în studiu.

Elastografia în timp real a avut o acuratețe de 89% în diferențierea leziunilor benigne de leziunile maligne.

Histograma medie obținută prin examinarea filmelor sonoelastografice a fost pentru carcinomul hepatocelular 187 și diferența a fost semnificativă statistic față de valoarea medie a histogramei pentru tumorile benigne.

Tehnicile hibride joacă un rol esențial în evidențierea leziunilor greu vizualizabile prin ecografie standard, fiind utile în special în ablația ghidată ecografic. Avantajele acestora sunt reprezentate de un control mai bun al procedurii și evitarea expunerii la radiații.

Curbele ROC pentru ecografia cu substanță de contrast și rezonanța magnetică au evidențiat o sensibilitate și o specificitate mai mare pentru rezonanța magnetică în diagnosticul carcinomului hepatocelular.

În stabilirea diagnosticului de carcinom hepatocelular, computer tomografia a avut o acuratețe mai mică 87%, în raport cu rezonanța magnetică 93%.

Un rol mai important are RM, prin adăugarea atât DWI precum și a agenților de contrast hepato-biliari în cursul examinării; trebuie luată în considerare o revizuire a orientărilor actuale cu privire la algoritmul de diagnostic al CHC.