

UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
"IULIU HAȚIEGANU" CLUJ – NAPOCA

**DIAGNOSTICUL ȘI SCREENING-UL CARCINOMULUI
HEPATOCELULAR GREFAT PE CIROZE**

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

**Doctorand
Simona Tripon**

**Conducător științific
Prof. Dr. Mircea Grigorescu**

CUPRINS	1
INTRODUCERE	5
PARTEA TEORETICĂ	7
I. EPIDEMIOLOGIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	8
II. FACTORII DE RISC AI CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	14
III. DIAGNOSTICUL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	29
IV. SCREENING-UL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	55
PARTEA SPECIALĂ	61
I. OBIECTIVE GENERALE.....	62
II. PACIENȚI ȘI METODE.....	63
III. ROLUL ALFA-PROTEINEI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI CARACTERIZAREA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU CIROZĂ.....	67
IV. SCREENING-UL PACIENȚILOR CU CIROZĂ ÎN VEDEREA DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	81
IV.1. Incidența și factorii de risc ai carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză....	81
IV.2. Evaluarea acurateții testelor de screening în diagnosticul carcinomului hepatocelular.....;	94
IV.3. Supraviețuirea pacienților din programul de screening și analiza factorilor de risc pentru mortalitatea prin carcinom hepatocelular pe ficatul cirotic.....	109
V. IMPACTUL PROGRAMELOR DE SCREENING ÎN SUPRAVIEȚUIREA ȘI CARACTERIZAREA PACIENȚILOR CU CARCINOM HEPATOCELULAR..	119
VI. ACURATEȚEA DIAGNOSTICULUI ȘI CARACRIZAREA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR PE FICATUL CIROTIC PRIN ECOGRAFIE ȘI REZONANȚĂ MAGNETICĂ CU DUBLU CONTRAST.....	135
VI.1. Acuratețea diagnosticului carcinomului hepatocelular pe ficatul cirotic prin ecografie și rezonanță magnetică cu dublu contrast.....	135
VI.2. Acuratețea ultrasonografiei și a rezonanței magnetice cu dublu contrast în caracterizarea vascularizației și gradului de diferențiere al CHC.....	156

VII. TRANSPLANTUL HEPATIC PENTRU CARCINOM HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU CIROZĂ: PERFORMANȚELE DIAGNOSTICE ALE METODELOR IMAGISTICE ȘI CARACTERIZAREA TUMORALĂ PE PIESA DE EXPLANT.....	172
VIII. CONCLUZII GENERALE SI CONTRIBURII PERSONALE.....	190
IX. ANEXA PENTRU STUDIUL IV.....	193
BIBLIOGRAFIE.....	204

Cuvinte cheie: ciroză, carcinom hepatocelular, screening, alfa-fetoproteină, ultrasonografie, tomografie computerizată, rezonanță magnetică, biopsie hepatică, transplant hepatic, explant hepatic.

Cirozele hepatice și carcinomul hepatocelular (CHC) reprezintă probleme importante de sănătate publică. CHC este cea mai frecventă tumoră epitelială malignă hepatică, reprezentând 80-90% dintre cancerurile hepatice primare. Anual sunt diagnosticate un milion de noi cazuri, înregistrându-se 662 000 de decese prin CHC.

În Europa, CHC reprezintă principala cauză de mortalitate a pacienților cu ciroză compensată. Astfel, supravegherea acestor pacienți, în vederea detectării precoce a CHC și aplicarea terapiilor curative reprezintă la ora actuală o importantă preocupare a hepatologilor. Se apreciază că numărul cazurilor de CHC va continua să crească în următoarele trei decade ca urmare a creșterii prevalenței infecției virale C, a îmbătrânirii populației infectate, a introducerii pe scară largă a ecografiei în investigarea pacienților cirofici precum și, a supraviețuirii mai bune a acestora prin aplicarea unui tratament eficient.

Supravegherea pacienților cu ciroză a reprezentat o practică comună de mulți ani. Intervalul optim de supraveghere a pacienților și metodele eficiente aplicate în screening sunt în continuare dezbătute. Cum, CHC este curabil dacă este diagnosticat în faze cât mai precoce, identificarea leziunilor în aceste faze ar fi ideală.

Teza este alcătuită din două mari capitole: **partea generală** care realizează o sinteză a datelor din literatură și, **partea specială** destinată cercetărilor personale.

Partea specială cuprinde două mari direcții de cercetare evaluate în cinci studii:

- 1) Screening-ul, factorii de risc ai CHC și ai decesului.
- 2) Performanța diagnostică: a metodelor biochimice (alfa-fetoproteina) și imagistice (ecografia, tomografia computerizată și rezonanță magnetică) în diagnosticul și caracterizarea CHC având drept referință biopsia hepatică și standardul de aur, explantul hepatic.

ROLUL ALFA-FETOPROTEINEI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI CARACTERIZAREA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU CIROZĂ

Obiectivele cercetării

- 1) Determinarea rolului diagnostic și prognostic al AFP la pacienții cu CHC;
- 2) Evaluarea existenței unei corelații între etiologia, caracteristicile biologice și morfopatologice ale CHC

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 125 de pacienți cu ciroză virală și alcoolică diagnosticați cu carcinom hepatocelular, internați în Clinica Medicală III în perioada ianuarie 2004-mai 2006.

Alfa-fetoproteina (AFP) a fost determinată bianual cu valori normale considerate ≤ 20 ng/ml. Nivelele AFP au fost împărțite în: *normală* (<20 ng/ml), *crescută* (între 20 și 400 ng/ml), *diagnostică* (>400 ng/ml).

Rezultate

Grupul studiat a cuprins (39 de femei și 87 de bărbați) cu vârsta medie de 61 de ani (limite între 30-80 ani).

În cazul cirozelor de etiologie virală, vârsta medie de diagnostic a CHC a fost cu 10 ani mai mică în cazul cirozei virale B față de ciroza virală C: 54,4 vs 64,1 ani ($p=0,03$). Nu s-a constatat nici o corelație semnificativă statistic între AFP și parametrii biologici (AST, ALT, fosfataza alcalină, γ -glutamil-transpeptidaza, bilirubina, timpul de protrombină, trombocite).

Nivele diagnostice ale AFP au fost obținute la 2,44 % dintre pacienții cu CHC < 2 cm și 63,4% la cei ale căror tumori au depășit diametrul de 5 cm ($p=0,02445$). În cazul CHC unifocale, 22,4% au avut AFP în limite normale (< 20 ng/ml) comparativ cu 2,4% dintre cele multifocale, cu mai mult de 3 noduli ($p=0,148$).

Corelații statistice ale AFP s-au obținut cu stadializarile OKUDA, stadializarea tumorală ($p=0,00784$), TNM ($p=0,00438$), prezența metastazelor extrahepatice ($p=0,01166$), invazia tumorală de venă portă ($p=0,00019$).

La evaluarea ecografică, pacienții cu CHC hipocogen, au prezentat nivele mai mari ale AFP însă nesemnificativ statistic.

Concluzii

1. Nivelul AFP a crescut cu dimensiunea și numărul formațiunilor și a fost semnificativ mai mare în stadiile avansate față de cele incipiente.
2. AFP a prezentat nivele mai ridicate la pacienții cu metastaze extrahepatice, 50% prezentând valori diagnostice. Pacienții cu invazie portală malignă au prezentat valori mai crescute ale AFP, 58,3% din cazuri având valori diagnostice.
3. CHC hiperecogene au prezentat nivele mai reduse ale AFP, putând fiind considerate tumori „nonsecretante”.

SCREENINGUL PACIENȚILOR CU CIROZĂ ÎN VEDEREA DIAGNOSTICULUI PRECOCE AL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR

Incidența și factorii de risc ai carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză

Obiectivele cercetării

- 1) Evaluarea prospectivă a incidenței CHC la pacienții cu ciroză,

2) Identificarea parametrilor clinici și biochimici care determină un risc crescut de dezvoltare al CHC.

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu prospectiv în perioada noiembrie 2002-martie 2009, pe un lot de 102 pacienți cu ciroză, internați în Clinica Medicală III. Au fost excluși: pacienții cu ciroză Child C, prezența unei leziuni focale hepatice diagnosticate ecografic, pacienții cu AFP > 400ng/ml. Toți pacienții au fost evaluați prospectiv la interval de 6 luni prin examinare clinică, biochimică și ecografică.

Strategia diagnosticului: În vederea diagnosticului CHC, evidențierea unui nodul hepatic a fost urmată de biopsie ghidată ecografie. 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, (c) AFP > 400 ng/ml(EASL, 2000).

Rezultate

Durata medie de urmărire a pacienților a fost de 46 de luni. Vârsta medie a lotului studiat a fost de 55 de ani ($\pm 9,6$ ani). Șaptesprezece pacienți au prezentat antecedente de consum crescut de alcool, zece au fost AgHBs pozitiv, șaiszeci și patru au fost anti-VHC pozitiv. La începutul screening-ului, 82 de pacienți au avut AFP ≤ 20 ng/ml. Au fost incluși în studiu 88 de pacienți cu ciroză clasa Child A și 14 pacienți au fost Child B.

Incidența CHC

Incidența anuală medie a fost de 6,48%. 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 %.

Factori de risc ai apariției CHC la pacienții cu ciroză:

Etiologia cirozei Riscul de a apariție al CHC a fost mai mare la pacienții cu infecție virală C comparativ cu alte etiologii având HR=1,869, 95% IC (0,5637-9,6239) (p=0,243).

Sexul. La patru ani, incidența cumulativă a fost de 23% la bărbați vs 11% la femei HR=0,610; 95% IC (0,2430-1,6315) (p=0,35).

Factori clinici și prognostici (clasa Child-Pugh)

La 3 ani, 17% dintre pacienții cu *varice esofagiene* de gradul 2,3 au dezvoltat CHC vs 8 % dintre cei cu varice de gradul 1 (p=0,04). La 5 ani, 26% dintre pacienții cu *splina < 130 mm* au dezvoltat CHC vs 33% dintre cei cu splenomegalie (p=0,368). La 5 ani, CHC a fost prezent la 60% dintre pacienții cu *ascită* vs 12% dintre cei fără ascită (p=0,055).

Clasa Child-Pugh

La 3 ani, riscul de a dezvolta CHC a fost de 4% la pacienții cu ciroză Child-Pugh < 7 puncte vs 14% la cei cu ≥ 7 puncte, HR=0,349, 95% IC (0,0246-1,156) (p=0,07).

Factorii biochimici

În analiză univariată, cinci elemente s-au asociat semnificativ cu riscul de dezvoltare al CHC: bilirubinemia > 2 mg/dl HR=3,6, 95% IC (1,0-12,5) (p=0,055), albuminemia <3,4 mg/dl HR=4,5, 95% IC (1,2-17,1) (p=0,012), GGT > 48U/l, HR=33,3 95% IC (0,3-38,5)(p= 0,016), trombocitemia <100 K/uL, HR=2,9, 95% IC (1,0-8,9), (p=0,049) și AFP>100 ng/ml HR=28,5, 95% IC (17,3-40,2) (p< 0,001).

Concluzii

1. Ciroza este o condiție carcinogenetică importantă, în aria noastră geografică, incidența anuală a CHC a fost de 6,4%.
2. Factorii de risc importanți ai dezvoltării CHC, au fost reprezentați de elementele de hipertensiune portală avansată: varicele esofagiene de gradul 2 și 3, precum și, trombocitopenia.
3. Nivelul scăzut al albuminemiei și crescut al bilirubinemiei care reflectă un stadiu avansat de ciroză, asociat cu o rezervă funcțională mai redusă, reprezintă factori predictivi ai riscului de CHC.

Evaluarea acurateții testelor de screening în diagnosticul carcinomului hepatocelular

Obiectivele cercetării

- 1) Evaluarea acurateții ultrasonografiei și AFP în diagnosticul CHC
- 2) Evaluarea eficienței ecografiei în programele de screening în vederea detectării precoce a CHC.
- 2) Evaluarea intervalului iterativ de 6 luni, ca fiind optim, în vederea detectării precoce, prin US, a CHC, când este potențial tratabil.

Pacienți și metode au fost prezentate în primul subcapitol al studiului.

Rezultate

Aportul AFP în screening

Fiabilitatea de predicție a AFP pentru dezvoltarea CHC a fost bună (AUROC =0,693) (p=0,009). În tabelul I, sunt prezentate sensibilitatea și specificitatea AFP pentru cinci *cut-off*-uri.

Tabel I. Sensibilitatea și specificitatea a cinci nivele serice ale AFP pentru diagnosticul CHC în populația studiată (p=0.009).

	AFP >6 ng/ml	AFP > 15 ng/ml	AFP >20 ng/ml	AFP >50 ng/ml	AFP > 100 ng/ml
Sensibilitate (%)	88,9	50	39	22,2	11,1
Specificitate (%)	46,4	82,1	83,3	95,5	97,6

Aportul ecografiei în diagnosticul CHC

În studiul de față, ecografia a avut o acuratețe de 94,12%, 95%CI (91,21-100) în diagnosticul leziunilor de CHC care au îndeplinit criteriile de la Milano: (1 nodul < 5cm, sau 3 noduli mai mici de 3 cm). Leziunile au fost unice în 15 cazuri. Nici un nodul nu a fost mai mare de 5 cm și, nici un nodul de CHC nu a fost mai mic de 1 cm.

Tromboza de venă portă, a fost diagnosticată în 3 cazuri, în două a fost benignă, iar într-unul malignă.

Acuratețea ecografiei, în diagnosticul nodulilor hepatici (noduli de regenerare, displazici și CHC), a fost de 94,12%, 95%IC (92,46-97,87) având: sensibilitate (Se)=100%, specificitate (Sp)= 92,86%, valoare predictivă pozitivă (VPP)= 75%, valoare predictivă negativă (VPN)=100%. Dimensiunea medie a nodulilor (noduli de regenerare, displazici, de CHC) diagnosticați ecografic, a fost de 13,3 (±5,6) mm.

În diagnosticul nodulilor de CHC, acuratețea ecografiei a fost de 91,67%, 95% IC (90,1-98,89) având: Se=94,44%, Sp=83,33%, VPP=94,44%, VPN=83,33%.

Dimensiunea medie a nodulilor de CHC diagnosticați ecografic a fost de 24,6 (\pm 8,1) mm.

Acuratețea US în detectarea tumorilor unice, mai mici de 3 cm, a fost de 88%, IC 95% (82,22-98,99) cu: Se=91,67%, 95%IC, Sp=80%, VPP=91,67%, VPN=80%.

Acuratețea ecografiei crește când este utilizată împreună cu AFP. Astfel, pentru un *cut-off* al AFP de 100 ng/ml acuratețea ecografiei a fost de: 95,83%, 95% IC (92,23-98,81) cu: Se=100%, Sp=83,33%, VPP=94,74%, VPN=100%.

Concluzii

1. În studiul de față, la pacienții cu ciroză, valoarea de 20 ng/ml a AFP pentru care investigarea CHC este recomandată, a avut o putere mică de discriminare a cancerului hepatic. Eficiența diagnostică a AFP a fost redusă, scăzând utilitatea metodei ca test screening în detecția CHC, însă poate fi utilă în identificarea pacienților cu risc crescut.
2. Specificitatea AFP la 100 ng/ml a fost crescută, făcând recomandabilă adoptarea acestui *cut-off* ca test confirmativ pentru diagnosticul de CHC.
3. Ecografia este o metodă foarte eficientă în screening-ul pacienților cu ciroză. Când este efectuată la intervale regulate, la pacienții cu risc crescut de a dezvolta CHC, aceasta permite diagnosticul precoce al cancerului hepatic la un număr mare de pacienți, ameliorând prognosticul bolii. Ecografia a detectat 94,4% dintre nodulii de CHC, 92% dintre aceștia fiind în stadiu curativ
4. Utilizate împreună, AFP și US cresc eficiența testului screening.
5. Având în vedere rezultatele obținute în studiul de față, US ar trebui să fie principalul test screening, iar dozarea serică a AFP să fie utilizată ca test adjuvant în diagnosticul CHC.

Supraviețuirea pacienților din programul de screening și analiza factorilor de risc pentru mortalitatea prin carcinomului hepatocelular pe ficatul cirotic

Obiectivele cercetării

1) Evaluarea supraviețuirii pacienților incluși în programul de screening, precum și a celor diagnosticați cu CHC.

2) Analiza factorilor de risc ai decesului prin CHC pe ficat cirotic.

Pacienți și metode au fost prezentate în primul subcapitol al studiului.

Rezultate

Rata cumulativă mortalității, la 3 ani, la pacienții cu ciroză a fost de 7,1% versus 33% la pacienții cu CHC.

Factori de risc pentru mortalitate

În analiză univariată, clasa Child-Pugh la intrarea în studiu, a reprezentat un factor de risc semnificativ statistic pentru mortalitate, la pacienții cu ciroză. 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, ($p < 0,001$).

Riscul de deces prin CHC pe ficat cirotic s-a asociat semnificativ statistic:

- în analiză *univariată*, cu șase parametri: varicele esofagiene (grad >2) (p=0,030), AFP (>100 ng/ml) (p=0,0001), bilirubina totală (>2 mg/dl) (p<0,0001), albumina (< 3,4 mg/dl) (p<0,0001), PLT (<100.000/mm³) (p=0,005), TP (>78%) (p=0,012).

- în analiză *multivariată*, cu trei parametri: AFP (>100 ng/ml)(p=0,010), bilirubina totală (>2 mg/dl) (p=0,026), TP (>78%) (p=0,007).

Concluzii

1 Factorii de risc ai decesului au fost reprezentați de scăderea rezervei funcționale hepatice reflectată prin nivelul scăzut al albuminemiei și a timpului de protrombină, și crescut al bilirubinemiei.

2. Hipertensiune portală (varicele esofagiene de gradul 2 și trombocitopenia) a fost asociată cu mortalitatea ridicată.

3. Screening-ul este recomandat, iar aplicarea lui la interval de 6 luni, în studiul nostru a dus la detectarea precoce a CHC, cu ameliorarea prognosticului acestor pacienți prin aplicarea eficientă a terapiilor curative. De aceea, recomandăm aplicarea acestuia, în masă, la pacienții cu risc crescut de a dezvolta CHC, îndeosebi la cei cu ciroză, intervalul recomandat fiind de 6 luni.

IMPACTUL PROGRAMELOR DE SCREENING ÎN SUPRAVIEȚUIREA ȘI CARACTERIZAREA PACIENȚILOR CU CARCINOM HEPATOCELULAR

Obiectivele cercetării

1) Evaluarea caracteristicilor clinice și tumorale ale pacienților din screening versus nonscreening;

2) Evidențierea existenței unei diferențe în ceea ce privește posibilitatea aplicării tratamentului cât și a evaluării prognosticului între cele două categorii de pacienți cu CHC;

3) Evidențierea avantajului programelor de screening în obținerea unei ameliorări a supraviețuirii la pacienții cu ciroză complicată cu CHC.

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv în care au fost recrutați pacienți cu ciroză (n=104) diagnosticați cu CHC, care au fost internați în perioada septembrie 2003-septembrie 2008 în Clinica Medicală III, din Cluj-Napoca.

Pacienții au fost împărțiți în două grupe:

- Grupa A- pacienți diagnosticați cu CHC în cadrul programului de screening (n=51);

-Grupa B- cei care s-au prezentat cu CHC simptomatic sau au fost diagnosticați „întâmplător” (n=53).

Rezultate

Caracteristicile loturilor studiate

Au fost diagnosticați cu CHC pe ficat cirotic 104 pacienți (75 de bărbați și 29 de femei, cu vârsta medie de 61 ± 10 ani): 51 de cazuri în grupul A, iar 53 de pacienți au făcut parte din grupul B.

Nu au existat diferențe între cele două grupe în ceea ce privește etiologia ($p=0,124$) și vârsta ($p=0,533$). Semnificație statistică s-a obținut în funcție de sex ($p=0,037$). În grupul A, un număr mai redus de pacienți au prezentat ciroză decompensată vascular, obiectivată prin prezența ascitei în comparație cu grupul B (14% vs 26%, $p=0,0025$). De asemenea, aceștia au prezentat un nivel seric mai crescut al albuminemiei și, scăzut al bilirubinemiei și creatininei comparativ cu grupul B. Semnificație statistică s-a obținut în cazul ALT ($p=0,003$), FA ($p=0,001$), GGT ($p=0,0023$) care au fost mai crescute în grupul B.

Caracteristicile CHC

Caracteristicile CHC sunt prezentate în tabelul II.

Tabelul II. Caracteristicile tumorale ale pacienților din cele două grupuri.

	Grupul A	Grupul B	P
Număr de pacienți	51	53	
Dimensiunea tumorală medie (\pm DS)mm	31 (± 21)	61 (± 35)	< 0,001
CHC <3 cm (%)	28,8	12,5	< 0,001
CHC <5 cm (%)	43,3	20	< 0,001
Afectare bilobară (%)	7,7	12,5	0,261
CHC multicentric (%)	12,5	15,4	0,593
Invazie malignă de venă portă (%)	4,8	21,2	< 0,001
Metastaze (%)	1,9	1,9	1,000
Număr de noduli	1,6($\pm 1,17$)	1,5 ($\pm 0,9$)	0,941
Stadializare tumorală			0,003
T I	15,7%	9,4%	
T II	47,1%	18,9%	
T III	23,5%	54,7%	
T IV	13,7%	17%	
Stadiul tumoral			< 0,001
Precoce (I și II)	62,8%	28,3%	
Avansat (III și IV)	37,2%	71,7%	
AFP (ng/ml)	78 (± 199)	303 (± 350)	0,001

Tratamentul și supraviețuirea

În grupul A, un număr mai mare de pacienți a beneficiat de tratament ($p=0,007$).

Supraviețuirea la 3 ani a fost semnificativ mai mare în grupul A (66%) vs grupul B (48%), ($p<0,001$). La 1 an, probabilitatea supraviețuirii a fost de 100%, 60% și 25 % pentru pacienții cu CHC și ciroză Child A, Child B, respectiv Child C din ambele grupe ($p<0,001$). O creștere a supraviețuirii s-a înregistrat la pacienții cu ciroze virale versus ciroză alcoolică ($p=0,172$). Durata medie de supraviețuire a fost mai mică la consumatorii de alcool $27 (\pm 4,1)$ luni vs $36 (\pm 3,5)$ luni.

Concluzii

1. Pacienții cu CHC din programele de screening au avut funcție hepatică mai bună în momentul diagnosticului. Biochimic au avut citoliză și colestază mai reduse precum și, funcție de sinteză și rezervă funcțională hepatică mai bună comparativ cu pacienții cirotici diagnosticați în stadiul simptomatic sau întâmplător.
2. CHC diagnosticat întâmplător sau în momentul apariției simptomelor este mai frecvent: bilobar, multifocal, difuz, de dimensiuni mai mari, cu invazia sistemului vascular port. Alfa-fetoproteina s-a corelat cu dimensiunea tumorală.
3. Pacienții incluși în programele de screening au șansa de a beneficia de tratament în proporție mai mare, iar speranța de viață a acestora este cu 1,5 ani mai mare față de a pacienților diagnosticați întâmplător.
4. Astfel, rezultatele obținute sunt în favoarea conceptului că, prin introducerea pacienților cu ciroză în programele de screening se pot obține beneficii în ceea ce privește diagnosticul CHC în stadii precoce, când acestea pot fi tratate prin metode curative, ameliorând astfel supraviețuirea.

ACURATEȚEA DIAGNOSTICULUI ȘI CARACTERIZAREA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR PE FICATUL CIROTIC PRIN ECOGRAFIE ȘI REZONANȚĂ MAGNETICĂ CU DUBLU CONTRAST

Acuratețea diagnosticului carcinomului hepatocelular pe ficatul cirotic prin ecografie și rezonanță magnetică cu dublu contrast

Obiectivele cercetării

Evaluarea performanței diagnostice a metodelor imagistice în diagnosticul CHC prin: ultrasonografie (US): în scara gri și Doppler color, rezonanță magnetică (RM) nativă: contrast specific (Resovist) și dublu contrast, prin adaugarea de contrast nespecific (Magnevist).

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu prospectiv pe pacienți internați în Spitalul Clinic de Urgență "Octavian Fodor" din Cluj-Napoca, în perioada februarie 2004-aprilie 2006 care au prezentat o hepatopatie cronică difuză și au fost diagnosticați ecografic cu unul sau mai mulți noduli hepatici.

Examinarea ecografică: ecografia a fost efectuată pe două aparate: Acuson 128XP și GE LOGIQ 7 cu sonde convexe de 3,5 MHz. Examinarea ecografică s-a făcut, în timp real, în scara gri, Doppler și Power. Biopsia a fost făcută din câte un nodul hepatic diagnosticat la examenul ecografic și din ficatul nontumoral.

Tehnica RM: toate examenele RM au fost efectuate pe un aparat de 1,0 T (Gyrosan Intera Philips, Netherland). Ca și agent de contrast reticulo-endotelial-specific s-a folosit oxidul de fier supermagnetic (Resovist, Schering AG, Germany) și gadopentat dimeglumin (Magnevist, Schering, Germany).

Rezultate

Au fost recrutați în studiu 41 pacienți (4 femei și 37 bărbați) cu vârstă medie de 58 de ani (între 45 și 78 de ani). Cinci pacienți au prezentat hepatită cronică virală C și 36 ciroză de etiologie variată.

Performanța US în diagnosticul CHC

Acuratețea ecografiei în diagnosticul CHC a fost de 70,37%, 95%IC (65,45-76,78). S-a obținut o valoare a AUROC de 0,596. US a avut o Se=73,81%, Sp= 58.33%, VPP=86,11%, VPN=38,89%.

Performanța RM nativă în diagnosticul CHC

Acuratețea RM nativă în diagnosticul CHC a fost de 88,89%, 95%IC (81,22-93,46). S-a obținut o valoare a AUROC de 0,591. Performanța RM native în diagnosticul CHC a fost: Se=88.10%, Sp=91,67%, VPP=97,37%, VPN=68,75%.

Performanța RM cu contrast specific în diagnosticul CHC

La administrarea de contrast specific acuratețea RM în diagnosticul nodulilor de CHC a fost mai bună față de RM nativă, fiind de 92,59%, 95% IC (90,05-94,54). Valoarea AUROC a fost de 0,650. S-au obținut: Se=92,86%, Sp=91,67%; VPP=97,50%, VPN=8,57%.

Performanța RM cu dublu contrast (specific și nespecific) în diagnosticul CHC

La adăugarea de contrast nespecific, performanța metodei s-a îmbunătățit, având o acuaratețe de 96,30%, 95%IC (92,23-98,93). Valoarea AUROC a fost de 0,674. Performanța RM dublu contrast în diagnosticul CHC a fost: Se=95,24%, Sp=100%, VPP=100%, VPN=85,71%.

Concluzii

1. US a permis identificarea mai bună a leziunilor situate în segmentele hepatice anterioare atât în ceea ce privește numărul cât și, dimensiunea lor. S-au diagnosticat 74% dintre CHC cu o specificitate de 58,3%. S-au identificat aproximativ 64% dintre tumorile mai mici de 2 cm.

2. RM a diagnosticat un număr mai mare de leziuni și de dimensiuni mai mici, comparativ cu US. RM nativă a identificat 88% dintre nodulii de CHC cu o specificitate de 91,67%. Prin adăugarea de Rezovist, s-au identificat 92,86% dintre nodulii de CHC, cu o specificitate de 91,67%.

Prin RM cu dublu contrast s-au identificat 95% dintre CHC, cu o specificitate de 100%. În detecția CHC, aceasta a prezentat o acuratețe semnificativ mai ridicată comparativ cu SPIO ($p < 0,00001$) care, la rândul ei a fost mai bună față de examinarea RM nativă ($p = 0,0238$).

Acuratețea ultrasonografiei și a rezonanței magnetice cu dublu contrast în caracterizarea vascularizației și gradului de diferențiere al CHC

Obiectivele cercetării

- 1) Evaluarea acurateții ultrasonografiei în identificarea vascularizației CHC.
- 2) Evaluarea acurateții RM cu contrast nespecific în caracterizarea vascularizației tumorale.

- 3) Evaluarea performanței RM cu contrast specific în caracterizarea CHC.
Pacienți și metode au fost prezentate în primul subcapitol al studiului.

Rezultate

La examinarea US, la 79% dintre nodulii de CHC, s-a diagnosticat prezența vascularizației la examinarea Doppler color sau Power. Între aceștia, 21 (46%) au prezentat vascularizație de tip arterial, restul având vascularizație predominantă de tip portal. Nodulii cu vascularizație arterială au avut dimensiuni mai mari comparativ cu cei cu vascularizație predominant portală, 27mm vs 25 mm ($p=0,916$). Vascularizația de tip arterial a crescut pe măsura scăderii diferențierii tumorale. Dintre nodulii de CHC bine diferențiat, 55,4% au prezentat vascularizație predominant portală, comparativ cu 22% dintre CHC moderat diferențiat, respectiv 18,2% slab diferențiat. Pe de altă parte, 16,7% dintre CHC bine diferențiate au prezentat vascularizație arterială comparativ cu 66,7% dintre CHC moderat diferențiate, respectiv 16,7% slab diferențiate ($p=0,074$).

La examinarea RM cu contrast nespecific, 83,8% dintre noduli au fost vascularizați. Dintre aceștia, 75% au fost intens vascularizați arterial, cu spălare rapidă în fază portală. Dimensiunea medie a nodulilor de CHC intens vascularizați a fost de 23 ($\pm 33,36$) mm, față de cea a nodulilor slab vascularizați/nevascularizați arterial care a fost de 18 ($\pm 22,38$) mm ($p=0,07$). Nodulii de CHC intens vascularizați arterial au fost în 75,6% din cazuri moderat sau slab diferențiați. Cei de CHC bine diferențiat au fost în 62,5% din cazuri, slab vascularizați/nevascularizați arterial ($p=0,0009$).

Utilizarea contrastului specific, a particulelor de oxid de fier supermagnetic (SPIO/Rezovist) permite diferențierea nodulilor displazici de CHC, față de cei de regenerare precum și a diferitelor tipuri de CHC între ele.

În studiul de față, am încercat stabilirea unei corelații între tipul de CHC și aspectul acestuia la examinarea cu contrast specific (Rezovist). În CHC bine diferențiate, celulele Kupffer au fost prezente în 13,2% din cazuri, iar în cele moderat și slab diferențiate în 3,8% din cazuri ($p=0,001$)

Concluzii

1. Examinarea US Doppler și Power au permis evidențierea vascularizației arteriale la 46% dintre nodulii de CHC. Aceasta a crescut cu dimensiunea și scăderea gradului de diferențiere tumorală.
2. Examinarea RM cu contrast nespecific, a permis identificarea vascularizației arteriale la un număr mai mare de CHC (de 1,6 ori mai mare) față de US.
3. RM cu contrast nespecific a identificat vascularizația arterială în noduli de CHC de dimensiuni mai mici, în comparație cu US, 23 mm versus 27 mm.
4. RM cu contrast specific, poate diferenția tipurile histologice de CHC, în funcție de prezența celulelor Kupffer, acestea fiind prezente în 13,2% dintre CHC bine diferențiate față de 3,8% dintre CHC moderat și slab diferențiate.

TRANSPLANTUL HEPATIC PENTRU CARCINOM HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU CIROZĂ: PERFORMANȚELE DIAGNOSTICE ALE METODELOR IMAGISTICE ȘI CARACTERIZAREA TUMORALĂ PE PIESA DE EXPLANT

Obiectivele cercetării

- 1) Evaluarea relației între dimensiunea tumorală, numărul de tumori, gradul de diferențiere tumorală și incidența invaziei vasculare la pacienții transplantați pentru CHC.
- 2) Identificarea factorilor predictivi ai invaziei vasculare microscopice ai CHC.
- 3) Evaluarea performanței alfa-fetoproteinei (AFP), ultrasonografiei (US), tomografiei computerizate (CT) și rezonanței magnetice (RM) în diagnosticul CHC la pacienții cu ciroză în comparație cu *standardul de aur*, explantul hepatic.

Pacienți și metode

S-a efectuat un studiu retrospectiv în care au fost incluși 52 de pacienți internați în Serviciul de Hepatologie al CHU Beaujon, Clichy, (Universitatea de Medicină Denis Diderot, Paris VII) care au beneficiat de transplant hepatic pentru CHC diagnosticat pe ficat cirotic, în perioada martie 2000- decembrie 2007.

Examinarea imagistică

Toți pacienții au fost examinați prin una sau mai multe metode imagistice:
-ultrasonografia (US) s-a efectuat pe două aparate: 128XP/10, Acuson, Mountain View, Calif sau Elegra, Siemens, Erlangen, Germany. Nodulii hepatici au fost examinați prin US Color Doppler și Power Doppler în vederea evaluării vascularizației tumorale,
-tomografie computerizată (CT) cu achiziție helicoidală multifazică și contrast nespecific s-a efectuat pe CT Twin Flash Unit (Marconi Medical System, Cleveland, Ohio),
- rezonanță magnetică (RM), cu contrast nespecific, s-a efectuat pe un aparat de 1,5 T (Gyroscan Intera Philips Medical System, Netherland).

Examinarea anatomo-patologică

Piesele de explant au fost secționare în felii cu grosimea variind între 5 și 10 mm și au fost examinate de un singur anatomopatolog.

Rezultate

Vârsta medie a lotului studiat a fost de 53,86 ($\pm 7,3$) ani (limite între 34 și 65 ani).

Dintre cei 136 de noduli identificați pe piesa de explant, 131 au fost noduli de CHC, 3 noduli de hepato-colangiocarcinom și 2 noduli de regenerare.

Relația dintre caracteristicile CHC și invazia vasculară tumorală

Incidența invaziei microscopice a fost de două ori mai mare în nodulii de CHC neîncapsulați (70,6%) față de nodulii încapsulați (32%) ($p=0,014$). Incidența emboliilor tumorale a crescut pe măsura scăderii gradului de diferențiere al CHC: 27,8% în cele bine diferențiate, 36,8%, în moderat diferențiate și 50 % în cele slab diferențiate ($p=0,73$).

Între pacienții care au îndeplinit criteriile de la Milano, 12,5% au prezentat invazie microvasculară comparativ cu 29,2% pentru cei care au depășit aceste criterii ($p=0,01$). Șansa de a diagnostica emboli tumorale a fost de 2,6 ori mai mică pentru CHC care au îndeplinit criteriile de la Milano comparativ cu cele care au depășit criteriile însă, s-au încadrat în criteriile UCSF sau *Up-to-7* ($p=0,20$).

Între nodulii de CHC ≤ 3 cm, 79,5% nu au prezentat noduli sateliți comparativ cu 10,6% dintre nodulii mai mari de 3,1 cm ($p=0,07$).

Evaluarea CHC prin AFP și metode imagistice

AFP a avut valori mai ridicate în CHC cu invazie microvasculară. Astfel, în cazul CHC cu emboli vasculari tumorali prezenți, valoarea medie a AFP a fost 160 (± 386) ng/ml versus 25 (± 25) ng/ml pentru CHC fără invazie microvasculară ($p=0,20$). AUROC a AFP a fost de 0,549 cu 95% IC (0,379 – 0,710).

Ultrasonografia: Examinarea ultrasonografică a fost efectuată la 33 (63,5%) dintre pacienții cu CHC, iar tumora hepatică a fost identificată în 57,6% din cazuri. Intervalul mediu de efectuare a examinării US față de transplantul hepatic a fost 109 (± 60) zile. Dimensiunea medie a nodulilor de CHC identificați ecografic a fost de $1,9 \pm 1,06$ cm versus $1,9 \pm 1,6$ cm a nodulilor identificați pe explant ($p=1,000$). Acuratețea US în diagnosticul nodulilor de CHC “leziune cu leziune” a fost de 50,56%, 95%IC (30,10-62,13) ($p=0,647$). Acuarțea US în diagnosticul CHC “pacient cu pacient” a fost de 77,42%, 95% CI (60,19-88,61) ($p=0,521$).

Tomografia computerizată: Cel puțin o evaluare CT a fost efectuată la 48 (92,3%) dintre pacienții cu CHC aflați pe lista de transplant hepatic. Examinarea CT s-a efectuat într-un interval mediu de 79,67 ($\pm 52,5$) zile față de transplantul hepatic. Dimensiunea medie a nodulilor identificați prin CT a fost de $1,99 \pm 0,7$ cm versus $1,9 \pm 1,6$ cm a celor diagnosticați pe explant ($p=0,721$). Acuarțea CT în diagnosticul CHC “leziune cu leziune” a fost de 69,35%, 95% IC (60,76-76,78) ($p=0,017$). Acuarțea CT în diagnosticul CHC “pacient cu pacient” a fost de 95,83%, 95% IC (86,02-98,85) ($p=0,001$).

Rezonanța magnetică: Douăzeci (38,5%) dintre pacienții cu CHC au beneficiat de RM înaintea transplantului hepatic. Intervalul de timp între examinarea RM și transplant a fost de 126,47 (± 73) zile. Dimensiunea medie a nodulilor identificați prin RM a fost de $2,14 \pm 1,06$ cm versus $2,09 \pm 0,7$ cm a celor identificați pe explant ($p=0,783$). Acuarțea RM în diagnosticul CHC “leziune cu leziune” a fost de 77,78%, 95% IC (63,73-87,46) ($p=0,002$). Acuarțea RM în diagnosticul CHC “pacient cu pacient” a fost de 100%, 95% IC (83,89-100) ($p<0,000001$).

Concluzii

1. Invazia vasculară microscopică a fost mai mare la pacienții care au depășit criteriile de la Milano. Incidența embolilor tumorali s-a corelat cu dimensiunea și numărul tumorilor și scăderea gradului de diferențiere tumoral.
2. Frecvența nodulilor sateliți a crescut cu dimensiunea tumorală.
3. Nivelul AFP a fost mai mare la pacienții cu ciroze virale și la cei care au prezentat invazie vasculară microscopică.
4. Datorită vascularizației sale particulare, lobul caudat, reprezintă localizarea cea mai rară a CHC, la acest nivel localizându-se 1,5% dintre tumori.
5. Ecografia nu este sensibilă în detecția CHC la pacienții cu ciroză, putând identifica numai jumătate (52%) dintre noduli. Aceasta nu poate fi utilizată ca singură metoda de diagnostic în detecția CHC, înaintea transplantului hepatic.
6. CT este utilă în diagnosticul nodulilor > 2 cm având o sensibilitate de 92%, însă este limitată în diagnosticul leziunilor mai mici de 2 cm având o sensibilitate de 60,5%.
7. RM a fost cea mai performantă metodă imagistică în diagnosticul CHC putând diagnostica până la 76% dintre CHC. Sensibilitatea RM în detecția CHC ≥ 2 cm a fost de 100%, însă a fost mai puțin sensibilă în cazul nodulilor mai mici de 2 cm, având o

sensibilitate de 67%. RM a detectat cel puțin un nodul de CHC la fiecare pacient din studiu, aceasta fiind metoda de elecție în diagnosticul carcinomului hepatocelular.

8. Dimensiunea tumorală reprezintă un factor restrictiv pentru metodele imagistice, care sunt incapabile să detecteze nodulii < de 10 mm diametru, în mai mult de 40% din cazuri. US și CT au diagnosticat mai puțin de jumătate dintre nodulii de CHC mai mici de 10 mm, doar RM a diagnosticat 64% dintre aceștia.

Contribuții personale

- Am realizat un studiu prospectiv, de screening, pe durata a șase ani, în aria noastră geografică, care a analizat factorii de risc ai CHC și ai mortalității la pacienții cu ciroză precum și, incidența acestei neoplazii în România.

-Am analizat performanța AFP și US în diagnosticul și caracterizarea CHC la pacienții cu ciroză supravegheați la intervale regulate.

- Am stabilit eficiența programelor de screening ale pacienților diagnosticați cu CHC, în fază precoce, când este potențial curabil, față de diagnosticul „întâmplător” sau în fază simptomatică a acestuia.

-Lucrarea este prima din țară, care a analizat performanța diverselor metode imagistice în diagnosticul CHC, prin compararea atât cu biopsia hepatică sau piesa de rezecție chirurgicală, cât și cu „standardul de aur”-explantul hepatic.

Cote bibliografice: 328

CURRICULUM VITAE

DATE PERSONALE

Nume, prenume: Tripon Simona

Data și locul nașterii: 29 iunie 1977, Lupeni

Starea civilă: necăsătorită

Naționalitate: română

Email: simona.tripon@bjn.aphp.fr; triponsimona@yahoo.com

STUDII

-1991-1995 Liceul Teoretic Lupeni, profilul Matematică Fizică (promoția 1995), șefă de promoție

-1996-2002 Facultatea de Medicină Generală, UMF “Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca, promoția 2002

ACTIVITATEA PROFESIONALĂ

2001: Bursă Erasmus-stagiu de trei luni de Gastroenterologie și Nefrologie, CHU Amiens, Franța

2004-2009: medic rezident gastroenterologie – Clinica Medicală III, Cluj-Napoca

2007-2008: medic rezident gastroenterologie-Serviciul de Gastroenterologie, CHU Bichat, Paris și Serviciul de Hepatologie, CHU Beaujon, Clichy, Universitatea Paris VII
2005: Masterat la Catedra de Imagistică Medicală
2003-noiembrie 2010: Doctorandă la Catedra de Medicină Internă, UMF Cluj-Napoca
2009: Medic specialist gastroenterologie;
2010: Practicien attaché în Serviciul de Hepatologie, CHU Henri Mondor, Creteil, Universitatea Paris XII, Franța
Mai 2010-în prezent - Practicien attaché în Serviciul de Hepatologie, CHU Beaujon, Clichy, Universitatea Paris VII, Franța

Competențe:

Diploma de Studii Universitare- Universitatea Pierre et Marie Curie, Paris, France
« Hépatites virales, cytokines et antiviraux », 2008
Ecografie generală – 2009
Ecografie intervențională-2009
Endoscopie diagnostică-2009

Pregătire postuniversitară:

1. Curs de pregătire pedagogică - 2001
2. Ecografia în urgențele abdominale - 2004
3. Euroson Spring Course – Ultrasonography of Digestive Tumours – Cluj-Napoca – 2005
4. Euroschool Course – „Ultrasonography in emergencies” – Oradea, 2006
5. Curs de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă – Poiana Brașov 2006
6. Curs de ecografie generală – 2008- 2009
7. Curs de ecografie specială-2009
8. Curs de ecografie intervențională-2009

ACTIVITATE STIINTIFICA:

- 2 capitole incluse în lucrări ample (monografii, tratate, manuale)
- 14 articole in extenso; Prim autor la 5 articole
- 21 lucrări apărute în volume de rezumate naționale și internaționale (12 ca prim autor)
- 5 prezentări orale în cadrul unor congrese naționale
- 2 premii obținute în cadrul unor congrese naționale

▪ Lucrare de diplomă

Tripon S. « Efectul inhibitorilor enzimei de conversie asupra leziunilor produse de izoprenalină la șobolan » (2002), coordonator stiințific Conf. Dr. Mihai Blidaru

▪ Capitole incluse în lucrări ample (monografii, tratate, manuale)

R. Badea, Simona Tripon-, „Aportul explorării ecografice în pancreatita acută”, In Ecografia în urgențele medico-chirurgicale. FAST II. Ecografia în Urgențe”, R Badea, S. Dudea, T Suteu, A. Golea, P. Levy (eds). Ed. ALPHA 2006:76-83.

H. Ștefanescu, R Badea, M Grigorescu, S Tripon. Screening-ul ecografic al carcinomului hepatocelular folosind tehnici de medicină și diagnostic asistat de calculator. M Beuran, M Grigorescu (eds)- Actualități în patologia ficatului. Editura Medicală Universitară „I. Hațieganu” 2008: 156-166

▪ **Lucrări publicate in extenso:**

- 1) Tripon S, Grigorescu M, Chiorean A, Cavași A, Badea R. Screeningul pacienților cu ciroză în vederea diagnosticului precoce al carcinomului hepatocelular. Clujul Medical 2010;1:133-140.
- 2) Tripon S, M Grigorescu M, Șuteu, Branda H, Cavași A, Spârchez Z, Chiorean E, Badea R. Efficacy of ultrasound as a screening test for early detection of hepatocellular carcinoma. A 6-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. Medical Ultrasonography 2009; 4:17-24
- 3) Tripon S, Grigorescu M, Chiorean E, Cavași A, Badea R. Impactul programelor de screening în supraviețuirea și caracterizarea pacienților cu carcinom hepatocelular. Sibiul Medical 2009;2:50-62.
- 4) Tripon S, Badea R, Ghidrai O, Guttman T, Spârchez Z, Șuteu T, Resiga L. Leiomiom sarcom retroperitoneal aportul ultrasonografiei în diagnostic. Revista română de ultrasonografie SRUMB 2004;2-3: 24-29.
- 5) Tripon S, Iancu C, Calaian C, Badea R. Pancretita acută necrotică severă-aportul diagnostic si prognostic al ultrasonografiei. Revista română de ultrasonografie SRUMB. 2003;5:41-47.
- 6) Lupșor M, Badea R, Tripon S, Florea M, Nedevschi S, Mitrea D, Duma L, Gribovschi M. Ultrasonography contribution to the evaluation of hepatic steatosis in diabetes mellitus patients. Romanian Journal of Hepatology. 2005; 1(1): 23-31
- 7) Badea R, Ștefanescu H, Lupșor M, Spârchez Z, Branda H, Pop T, Tripon S, Grigorescu M, Nedevschi S, Stoian I, Popița V, Mitrea D, Căpățană D, Dancea O, Suteu O, Neamțiu L. Screening and surveillance in liver cirrhosis. Actual trends for the early detection of hepatocellular carcinoma. Is the Telehepascan project a viable option? Romanian Journal of Hepatology 2006; 2(1): 27-35
- 8) Badea R, Seicean A, Tripon S. Ecografia stomacului prin abord transabdominal. Gastro.ro 2006;4:24-31.
- 9) Radu Badea, Simona Tripon. Ecografia clinică a tumorilor hepatice maligne. Gastro.ro 2006; 3:38-43.
- 10) Lupșor M, Nedevschi S, Vicaș C, Badea R, Grigorescu M, Tripon S, Ștefanescu H, Radu C, Serban A, Suteu T. Estimating the fibrosis stage in the human liver tissue using image 15 processing methods on ultrasonographic images. Preliminary results. Proceedings of the Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine. 3rd International Conference. 2007: 311-318
- 11) Lupșor M, Badea R, Nedevschi S, Vicaș C, Tripon S, Ștefanescu H, Radu C, Grigorescu M. The Assessment of Liver Fibrosis using the Computerized Analysis of Ultrasonographic Images. Is the Virtual Biopsy appearing as an Option? Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 245-250
- 12) Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupșor M, Badea R, Grigorescu M, Ștefanescu H, Tripon S, Radu C. Texture-Based Methods and Data Mining in Ultrasound Images for

Diffuse Liver Diseases Severity Characterization. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 211-216

13). Pop T, Moșteanu O, Badea R, Lușor M, Tripon S, Raica P, Manișor M, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Tumoral Liver Blood Flow Assessment. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 223-227

14). Ștefanescu H, Badea R, Lupsor M, Tripon S, Pop T, Dancea O, Capatâna D, Stoian I, Cazan R, Nedevschi S, Mitrea D, Marita T, Neamtu L, Popita V. Telemedicine Network for Ultrasound Screening of HCC. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 107-110.

▪ **Prezentari din tema de doctorat ca prim autor:**

1) Tripon S, M Grigorescu, S Banti, et al. Rolul alfa-feoproteinei în diagnosticul carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză. **Prezentare orală** la al XXVII-lea Simpozionul național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Brașov 2006.

2) Tripon S, Badea R, Ștefanescu H, et al. Screening-ul carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză. Utilitatea rețelelor de telemedicină. **Prezentare orală**. Maramedica-Baia Mare, 2007.

3) Tripon S, Paradis V, Durand F. Carcinomul hepatocelular la pacienții cirofici transplantați: evaluare morfopatologică. **Prezentare poster**, al XXX-lea Simpozionul național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă, Cluj-Napoca 2009.

4) Tripon S, Spârchez Z, Branda H, et al. Detecția ecografică a CHC la pacienții cu ciroză: experiența Clinicii Medicale III, Cluj-Napoca. **Prezentare poster**, al II-lea Congres Național de Ultrasonografie, Cluj-Napoca, 2005.

5) Tripon S, Grigorescu M, Damian D, et al. Etiologia carcinomului hepatocelular greșit pe ciroze. **Prezentare poster**, al XXVI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă, Timișoara, 2005

6) Tripon S, Spârchez Z, Branda H, et al. Evaluarea ecografică a carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză. **Prezentare poster**, al XXVI-lea Simpozion Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă, Timișoara, 2005

▪ **PREMII**

1. *Premiul anual al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie* pentru cea mai bună comunicare în sesiunea video „Leiomiom sarcom retroperitoneal-aportul explorării ecografice în diagnostic” – lucrare comunicată la a VII– a Conferință Națională a Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie - Arad 28-30 mai 2004.

2. *Premiul anual al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie* pentru cea mai bună comunicare în sesiunea video „Anevrism aortic abdominal rupt: diagnostic fals pozitiv de tumoră retroperitoneală. Diagnostic ecografic în urgență” - lucrare comunicată la a II–lea Congres Național de Ultrasonografie-Cluj-Napoca 28-29 mai 2005.

MEMBRU AL ASOCIATIILOR PROFESIONALE

- Membru al Societății Române de Ultrasonografie în Medicină și Biologie (SRUMB)

- Membru al Societății Europene de Radiologie (ESR)

MEMBRU ÎN ECHIPELE UNOR PROIECTE DE CERCETARE

- 2005-2008: TELEHEPASCAN "Teleasistența Ultrasonografică în Screeningul și Monitorizarea Hepatocarcinomului". Coordonator: UMF – prof Radu Badea.

- 2006-2008: SIDEF „Sistem Inteligent de Detectare și Evaluare Neinvazivă a Fibrozei, Restructurării și a Nodulilor Displazici ai Ficatului cu ajutorul Ultrasonografiei 2D/3D și a Markerilor Moleculari” CEEEX 71/2006. Coordonator UMF-prof Radu Badea,

- 2006-2008: ANGIOTUMOR „Predicția evoluției și estimarea răspunsului la tratament a tumorilor maligne, prin modelare morfologică și hemodinamică, utilizând tehnici imagistice, matematice și de inteligență artificială” CEEEX 138/2006. Coordonator UMF-prof Radu Badea.

- 2006 -2008: FINALISM „Ficatul gras nealcoolice, hepatita virală C și litiaza biliară - Componente ale sindromului metabolic. Epidemiologie clinică, aspecte patogenetice, mijloace neinvazive de diagnostic” CEEEX 94/2006. Coordonator – UMF, Prof Dr. M Grigorescu

LIMBI STRAINE CUNOSCUTE: limba engleză, limba franceză.

**UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY
“TULIU HAȘIEGANU” CLUJ-NAPOCA**

**THE DIAGNOSIS AND SCREENING OF
HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC
PATIENTS**

PhD thesis abstract

**PhD student,
Simona Tripon**

**Scientific coordinator,
Prof. Dr. Mircea Grigorescu**

TABLE OF CONTENTS	1
INTRODUCTION	5
THE TEORETICAL PART	7
I. THE EPIDEMIOLOGY OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	8
II. THE RISK FACTORS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	14
III. THE DIAGNOSIS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	29
IV. SCREENING OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	55
THE SPECIAL PART	61
I. GENERAL OBJECTIVES.....	62
II. PATIENTS AND METHODS.....	63
III. ALPHA-FETOPROTEIN'S ROLE IN DIAGNOSIS AND CHARACTERIZATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS.....	67
IV. SCREENING OF CIRRHOTIC PATIENTS FOR EARLY DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA.....	81
IV.1. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients.....	81
IV.2. The accuracy of screening tests in hepatocellular carcinoma diagnosis.....	94
IV.3. The outcome of patients in screening programs and risk factors of mortality in hepatocellular carcinoma patients with cirrhosis.....	109
V. SURVIVAL AND CHARACTERISTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: IMPACT OF SCREENING PROGRAMS.....	119
VI. HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS: DETECTION AND CHARACTERISTICS BY ULTRASOUND AND DOUBLE-CONTRAST MRI.....	135
VI.1. Diagnosis accuracy of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients by ultrasound and double-contrast MRI.....	135

VI.2. Ultrasound and double-contrast enhanced MRI accuracy in hepatocellular carcinoma vascularity and degree of differentiation.....	156
VII. HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC EXPLANT LIVERS: PATHOLOGICAL EVALUATION AND ACCURACY OF PRETRANSPLANTATION IMAGING EXAMINATIONS.....	172
VIII. GENERAL CONCLUSIONS AND PERSONAL COTRIBUTIONS.....	190
IX. ANNEX FOR STUDY NO. IV.....	193
BIBLIOGRAPHY.....	204

Key words: cirrhosis, hepatocellular carcinoma, screening, alpha-fetoprotein (AFP), ultrasonography (US), computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI), liver transplantation, liver explant.

Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma (HCC) are important public health problems. HCC is the most common malignant epithelial tumor of the liver, representing 80-90% of primary liver cancers. Every year one million new cases are diagnosed, with the 662,000 deaths by HCC.

In Europe, HCC is the leading cause of mortality in patients with compensated cirrhosis. Thus, surveillance of these patients to detect early HCC and application of curative therapy is currently a major concern of the hepatologists. It is estimated that the number of cases of HCC will continue to grow in the next three decades as a result of increased prevalence of HCV infection, the infected population aging, the widespread introduction of ultrasound in the investigation and cirrhotic patients, the better their survival through an effective treatment.

Surveillance of patients with cirrhosis was common practice for many years. The optimal interval and the efficient methods in screening are still debated. However, HCC is curable if diagnosed in early stages as the identification of lesions in these phases would be ideal.

The thesis consists of two main headings: **the general part** synthesizes the data from the literature and personal research for the special.

The special part is divided into two main areas of research assessed in five studies:

- 1) Screening, risk factors of HCC and mortality in cirrhotic patients.
- 2) Diagnostic performance by: biochemical methods (alpha-fetoprotein) and imaging (ultrasound, computed tomography and magnetic resonance) in the diagnosis and characterization of HCC compared to the liver biopsy as reference and, to the “gold standard”, the liver explant.

THE ROLE OF ALPHA-FETOPROTEIN IN DIAGNOSIS AND CHARACTERIZATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN PATIENTS WITH CIRRHOSIS

Research Objectives

- 1) To assess the diagnosis and prognosis reliability of AFP in cirrhotic patients diagnosed with HCC.

2) To assess the correlation between the AFP and the etiology, biological and histological characteristics of HCC.

Patients and methods

The study enrolled retrospectively 125 patients with viral and alcoholic cirrhosis diagnosed with hepatocellular carcinoma which were hospitalized at 3rd Medical Clinic in Cluj-Napoca, between January 2004 and May 2006.

Alpha-fetoprotein (AFP) was determined every 6 month considered normal ≤ 20 ng / ml. AFP levels were divided into: *normal* (<20 ng/ml) *increased* (20-400 ng/ml), *diagnostic* (> 400 ng/ml).

Results

The study group included 39 women and 87 men with an average age of 61 years (range between 30-80 years). In the case of cirrhosis of viral etiology, the average age of HCC's diagnosis was 10 years lower for viral B cirrhosis compared to HCV cirrhosis: 54.4 vs. 64.1 years ($p=0.03$). There was no statistically significant correlation between AFP and biological parameters (AST, ALT, alkaline phosphatase, γ -glutamyl-transpeptidase, bilirubin, prothrombin time, platelets count).

Diagnostic AFP levels were obtained at 2.44% of patients with HCCs <2 cm and 63.4% in patients whose tumors exceeded 5 cm in diameter ($p=0.02445$). In unifocale HCCs, 22.4% had AFP within normal limits (<20 ng / ml) compared to 2.4% of the multifocal, with more than three nodules ($p=0.148$).

AFP statistical correlations were obtained with Okuda staging, tumor staging ($p=0.00784$), TNM ($p=0.00438$), presence of extrahepatic metastases ($p = 0.01166$), portal vein tumor invasion ($p=0.00019$).

The ultrasound evaluation of patients with hypoechoic HCC showed higher levels of AFP but not statistically significant.

Conclusions

1. AFP levels increased with the size and number of HCCs and was significantly higher in those in advanced stages.
2. Higher AFP levels were presented in patients with extrahepatic metastases, 50% of patients had diagnostic values. Patients with tumor portal vein thrombosis had higher levels, 58,3% of these being diagnostic.
3. Hyperechoic pattern might identify a subset of "non-AFP" secreting HCCs.

SCREENING OF CIRRHOTIC PATIENTS FOR EARLY DETECTION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA

The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients

Research Objectives

- 1) Prospective evaluation of the incidence of HCC in patients with cirrhosis.

2) Identification of clinical and biochemical parameters that determine an increased risk of developing HCC.

Patients and methods

This study enrolled 102 patients (62 males and 40 females) with liver cirrhosis without evidence of HCC, hospitalized in 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca, between November 2002 and March 2009. All patients were prospectively evaluated every 6 months by clinical examination, biochemical and ultrasound.

Patients were excluded if they had: Child-Pugh C cirrhosis, focal liver lesions, AFP > 400 ng/ml.

Diagnosis strategy: a diagnosis of HCC was based on histology obtained by ultrasound guided liver biopsy. In patients in whom liver biopsy was not possible, a diagnosis was based on: (a) cirrhosis; (b) focal lesion compatible with HCC, demonstrated by two imaging technique; (c) AFP level > 400 ng/ml (EASL, 2000).

Results

The average duration of follow-up of patients was 46 months. The average age of study group was 55 years (\pm 9.6 years). Seventeen patients had a history of increased alcohol consumption, ten were HBsAg positive, sixty-four were anti-HCV positive. At the beginning of screening, 82 patients had AFP \leq 20 ng/ml. Eighty-eight patients had Child A cirrhosis and 14 were Child B.

The incidence of HCC

The mean annual incidence of HCC was 5,8%. Annual incidence was 1,9% in the first year, 2,08% in the second, 5,4% in the third, 33% in the fifth.

Risk factors of the occurrence of HCC in patients with cirrhosis:

The etiology of cirrhosis: the risk of HCC occurrence was higher in patients with HCV infection compared with other etiologies with HR = 1.869, 95% CI (0.5637-9.6239) (p= 0.243).

Sex: Four-year cumulative incidence was 23% to 11% in men vs. women, HR = 0.610, 95% CI (0.2430-1.6315) (p=0.35).

Clinical and prognostic factors (Child-Pugh class)

At 3 years, 17% of patients with esophageal varices grade 2,3 developed HCC vs 8% of those with grade 1 (p=0.04). At 5 years, 26% of patients with normal spleen (<130 mm) developed HCC compared with 33% in patients with *splenomegaly* (p=0,368). At 5 years, HCC was present in 60% of patients with ascites vs. 12% of those without ascites (p = 0.055).

Child-Pugh Class

In three years, the risk of developing HCC was 4% in patients with cirrhosis Child-Pugh <7 points vs. 14% in those with \geq 7 points, HR=0.349, 95% CI (0.0246-1.156) (p=0.07).

Biochemical factors

In univariate analysis, five factors were significantly associated with risk of developing HCC: bilirubin > 2 mg/dl, HR=3.6, 95% CI (1.0 -12.5) (p=0.055), albumin < 3.4 mg/dl, HR=4.5, 95% CI (1.2 -17.1) (p=0.012), GGT > 48U/l, 95% HR = 33.3 CI(0.3-38,5) (p=0.016), platelets count <100 K/uL, HR = 2.9, 95% CI (1.0-8.9), (p = 0.049) and AFP > 100 ng/ml, HR = 28,5, 95% CI (17.3-40.2) (p<0.001).

Conclusions

1. Cirrhosis is an important carcinogenic condition in our geographic area, the annual incidence of HCC was 6.4% and cumulative incidence at 5 years, 33%.

2. Important risk factors of HCC development were represented by advanced portal hypertension represented by esophageal varices and low platelets count.
3. Low albumin and elevated bilirubin, which reflect an advanced stage of cirrhosis, associated with a reduced functional reserve, are predictors of HCC risk.

The accuracy of screening tests in hepatocellular carcinoma diagnosis

Research Objectives

- 1) To evaluate the accuracy of ultrasonography examination and serum AFP in HCC diagnosis.
- 2) To evaluate the effectiveness of ultrasound screening programs for early detection of HCC.
- 3) Evaluation of iterative interval of 6 months to be optimal for detecting early HCCs when it's potentially treatable.

Patients and methods are presented in the first subchapter of the study.

Results

AFP in screening intake

Reliability prediction of AFP for HCC development was good (AUROC = 0.693) (p=0.009). In Table I are presented the sensitivity and specificity of five serum “cut-off” levels of AFP for the diagnosis of HCC.

Table I. Sensitivity and specificity of five levels of serum AFP for HCC diagnosis in the population studied (p = 0.009).

	AFP >6 ng/ml	AFP > 15 ng/ml	AFP >20 ng/ml	AFP >50 ng/ml	AFP > 100 ng/ml
Sensitivity (%)	88,9	50	39	22,2	11,1
Specificity(%)	46,4	82,1	83,3	95,5	97,6

Contribution of ultrasonography in the diagnosis of HCC

In this study, ultrasonography had an accuracy of 94.12%, 95% CI (91.21-100) in the diagnosis of HCC lesions who met the Milan criteria (one nodule <5 cm or three nodules smaller than 3 cm). Lesions were single in 15 cases. No nodule was not more than 5 cm and no HCC nodule was not more than 1 cm.

Portal vein thrombosis was diagnosed in three cases, in two of them was benign and one malign.

Accuracy of ultrasound in diagnosis of liver nodules (regenerative nodules, dysplastic and HCCs) was 94.12%, 95% CI (92.46-97.87) with: sensitivity (Se)=100%, specificity (Sp)= 92.86%, positive predictive value (PPV)=75%, negative predictive value (NPV)=100%. The average size of nodules (regenerative nodules, dysplastic, HCCs) diagnosed by ultrasound, was 13.3 (± 5.6) mm.

In the diagnosis of HCC nodules, ultrasound's accuracy was 91.67%, 95% CI (90.1 -98.89) with: Se=94.44%, Sp=83.33%, PPV=94.44% , VPV=83.33%. The average size of HCC nodules diagnosed by ultrasound was 24.6 (± 8.1) mm.

Ultrasound's accuracy in detecting single tumor, less than 3 cm was 88%, CI 95%

(82.22- 98.99) with: Se=91.67%, Sp=80%, PPV=91.67%, NPV=80%.

Ultrasound increases accuracy when used together with AFP. Thus, an AFP *cut-off* of 100 ng/ml the accuracy of ultrasound was: 95.83%, 95% CI (92,23-98.81) with: Se=100%, Sp = 83.33%, PPV=94.74%, VPV=100%.

Conclusions

1. In our study, in cirrhotic patients, the AFP value of 20 ng/ml, above which investigations for HCC are currently recommended, had a low discriminating power of HCC diagnosis.. Diagnostic efficiency of AFP was reduced, reducing the usefulness of the method as a screening test to detect HCC, but may be useful in identifying patients at high risk.
2. The specificity of 100 ng/ml AFP is high, making it advisable to assess the role of this *cut-off* value as a confirmatory test for HCC.
3. Ultrasound is highly effective in screening patients with cirrhosis. When performed at regular intervals in patients at high risk of developing HCC, it allows early diagnosis of liver cancer in a large number of patients, improving the prognosis. US detected 94.4% of HCCs nodules, 92% of them in curative stage.
4. Used together, the AFP and the US. increase the efficiency of the screening test with a sensitivity of 100%.
5. Considering the results obtained in this study, abdominal US should be used as the primary test, and serum AFP measurement used as an adjunct test for early detection of HCC.

Survival of patients in the screening program and analysis of risk factors for mortality from HCCs in cirrhotic liver

Research Objectives

- 1) Assessment of survival of patients included in the screening program, as well as those diagnosed with HCC.
- 2) Analysis of risk factors of mortality in cirrhotic HCC liver.

Patients and methods are presented in the first subchapter of the study.

Results

Cumulative mortality rate, at 3 years, in patients with cirrhosis was 7.1% versus 33% in patients with HCC.

Risk factors for mortality

In univariate analysis, Child-Pugh class at study entry, was a statistically significant risk factor for mortality in patients with cirrhosis. In three years, the survival of patients with cirrhosis Child-Pugh A (<7 points) was 93.7% (± 0.02) vs 62.7% (± 0.15) for those who had higher Child-Pugh scores (>7 points) ($p < 0.001$).

The risk of death from HCCs in cirrhotic liver was significantly associated with:

- In *univariate* analysis, six parameters: esophageal varices (grade > 2,3) ($p=0.030$), AFP (> 100 ng/ml) ($p=0.0001$), total bilirubinemia (> 2 mg/dl) ($p < 0.0001$), albuminemia (<3.4 mg/dl) ($p < 0.0001$), PLT (<100.000/mm³) ($p=0.005$), TP (> 78%) ($p=0.012$).

- In *multivariate* analysis, three parameters: AFP (>100 ng / ml) ($p=0.010$) total bilirubinemia (> 2 mg/dl) ($p = 0.026$), TP (> 78%) ($p=0.007$).

Conclusions

- 1 Risk factors of death were represented by decreasing liver function reserve represented by the low level of albumin and prothrombin time and elevated bilirubin.
2. Portal hypertension (esophageal varices grade 2,3 and low platelet count) had been associated with high mortality.
3. The screening of HCC is recommended. Performed every 6 month, it allows the detection of liver carcinoma at an early stage in a high proportion of cirrhotic patients, when curative treatments could be applied.

SURVIVAL AND CHARACTERISTICS OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA: IMPACT OF SCREENING PROGRAMS

Research Objectives

- 1) Evaluation of clinical and tumor characteristics of HCCs from screening versus nonscreened patients.
- 2) Highlighting the existence of differences in the possibility of treatment and prognostic evaluation of the two groups of patients with HCC;
- 3) Highlighting the advantage of screening programs in achieving improvements in survival in patients with cirrhosis complicated by HCC.

Patients and methods

We studied retrospectively cirrhotic patients (n=104) who developed HCC, hospitalized between september 2003-september 2008 in 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca.

The patients were divided in two groups:

- Group A: patients diagnosed with HCC by screening programs (n=51);
- Group B: patients diagnosed with HCC symptomatic or "accidentally" (n=53).

Results

Characteristics of the groups studied

There were 104 patients diagnosed with HCC in liver cirrhosis (75 male and 29 female, mean age 61±10 years): 51 in group A and 53 in group B.

There were no differences between the two groups in terms of etiology (p=0.124) and age (p=0.533). Statistical significance was obtained according to sex (p=0.037). In group A, fewer patients had decompensated cirrhosis objectified by the presence of ascites compared with group B (14% vs 26%, p=0.0025). They also had higher serum levels of albumin and lower bilirubin and creatinine compared to group B. Statistical significance was obtained for ALT (p=0.003), FA (p=0.001), GGT (p=0,0023) which were increased in group B.

CHC Characteristics

The differences of HCCs between the two groups are presented in table II.

Table II. Tumor characteristics of patients in both groups.

	Group A	Group B	P
Number of patients	51	53	
Tumor size (\pm DS)mm	31 (\pm 21)	61 (\pm 35)	< 0,001
CHC <3 cm (%)	28,8	12,5	< 0,001
CHC <5 cm (%)	43,3	20	< 0,001
Unilobar (%)	7,7	12,5	0,261
Multifocal HCC (%)	12,5	15,4	0,593
Portal vein invasion (%)	4,8	21,2	< 0,001
Extrahepatic spread (%)	1,9	1,9	1,000
Number of nodules	1,6(\pm 1,17)	1,5 (\pm 0,9)	0,941
Tumor stage			0,003
T I	15,7%	9,4%	
T II	47,1%	18,9%	
T III	23,5%	54,7%	
T IV	13,7%	17%	
Tumor stage classification			< 0,001
Early (I and II)	62,8%	28,3%	
Late (III and IV)	37,2%	71,7%	
AFP (ng/ml)	78 (\pm 199)	303 (\pm 350)	0,001

Treatment and survival

In group A, a larger number of patients received treatment (p=0.007).

Survival at 3 years was significantly higher in group A (66%) vs group B (48%) (p <0.001). At one year survival probability was 100%, 60% and 25% for patients with HCCs and Child A, Child B, Child C cirrhosis (p <0.001). An increase in survival occurred in patients with viral versus alcoholic cirrhosis (p=0.172). The average survival was lower in alcoholic cirrhosis 27 (\pm 4.1) months vs 36 (\pm 3.5) months.

Conclusions

- 1) Patients diagnosed with HCC in screening programs had better liver function.
- 2) HCCs in “non-screened” patients were often: bilobar, multifocals, diffuses, with a bigger size, portal vein invasion. AFP correlated with tumor size.
- 3) If diagnosed in screening programs, more patients can benefit of curative treatments. The survival probability was 1,5 years higher than those in “non-screened” patients.
- 4) These data suggest that screening programs have potential benefits in early diagnoses of HCC when curative treatments can be applied, thereby improving survival.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC PATIENTS: DETECTION AND CHARACTERISTICS OF BY ULTRASOUND AND DOUBLE-CONTRAST MRI

Accuracy of diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver by ultrasonography and double-contrast magnetic resonance

Research Objectives

To evaluate imaging performance of ultrasound (US): gray scale, color Doppler and magnetic resonance imaging (MRI): unenhanced and dynamic-enhanced with SPIO, and double-contrast MR technique.

Patients and methods

We evaluated prospectively, 41 patients with a diffuse chronic liver disease diagnosed with one or more focal liver lesions who were hospitalized between february 2004-avril 2006 in 3rd Medical Clinic, Cluj-Napoca.

All **ultrasound (US)** examinations were performed by means of high-resolution real-time equipments (General Electric, Logicq 7, Acuson 128XP) with a sectorial convex 3.5 MHz probe. We made one biopsy from one nodule and from the nontumoral liver.

All **MRI** examinations were performed by using a 1.0 T MR system (*Gyrosan Intera Philips, Netherland*). The MRI examination was made with two contrast-enhanced: superparamagnetic iron oxide (Resovist, Schering AG, Germany) and gadopentate dimeglumine (Magnevist, Schering, Germany).

Results

There were evaluated 41 patients (37 man and 3 female), mean age 58 (range 45 to 78) years. Five patients had a chronic liver disease and 36 had cirrhosis.

US performance in HCC diagnosis

Accuracy of ultrasound in the diagnosis of HCC was 70.37%, 95% CI (65.45-76.78). The area under the ROC curve was 0,596. US examination had: Se=73,81%, Sp=58.33%, PPV=86,11%, NPV=38,89%.

Unenhanced MRI performance in HCC diagnosis

Unenhanced MRI accuracy in HCC diagnosis was 88,89%, 95%CI (81,22-93,46). The area under the ROC curve was 0,591. Unenhanced MRI had Se=88.10%, Sp=91,67%, PPV=97,37%, NPV=68,75%.

SPIO enhanced-contrast MRI performance in HCC diagnosis

With SPIO enhanced-contrast MRI accuracy was better to the unenhanced MRI at 92,59%, 95% CI (90,05-94,54). The area under the ROC curve was 0,650. SPIO enhanced-contrast MRI performance in HCC diagnosis was: Se=92,86%, Sp=91,67%, PPV=97,50%, NPV=8,57%.

Double-contrast MRI performance in HCC diagnosis

With double-contrast MRI the accuracy was 96,30% CI (92,23-98,93). The area under the ROC curve was 0,674. Double-enhanced MRI performance in HCC diagnosis was: Se=95,24%, Sp=100%, PPV=100%, NPV=85,71%.

Conclusions

- 1) US allowed better identifications of HCCs located in the anterior liver segments than in the posterior segments. We diagnosed 74% of HCCs with a specificity of 58,3%. There were identified 64% of small HCCs (<2 cm).
- 2) MRI diagnosed more lesions than US and of smaller size. Unenhanced US identified 88% of HCC nodules with 91,67% specificity. Double-enhanced MRI diagnosed 95% of HCCs, with 100% specificity. In HCCs detection, double-enhanced MRI had a better accuracy than SPIO-enhanced contrast MRI ($p < 0,00001$), which was better than unenhanced MRI ($p = 0,0238$).

Ultrasound and double-contrast enhanced MRI accuracy in HCCs vascularity and degree of differentiation.

Research Objectives

- 1) To evaluate US accuracy in HCCs vascularity;
- 2) To evaluate unenhanced MRI accuracy in tumor vascularity.
- 3) To evaluate MRI performance in HCCs characterization.

Patients and methods are presented in the first subchapter of the study.

Results

On US examination, 79% of HCCs nodules presented vascularity at Color Doppler and Power. Among them, 21 (46%) had arterial vascularity, the others having predominant portal vascularity. Hepatic nodules with arterial vascularization were bigger than the nodules with portal vascularization, 27 mm vs 25 mm ($p = 0,916$).

Arterial vascularity increased from well- to poorly differentiated nodules.

Among well-differentiated HCCs, 55,4% showed predominantly portal vascularity compared with 22% of moderately differentiated and 18,2% of poorly differentiated tumors.

On the other hand, 16,7% of well-differentiated HCCs showed arterial vascularization compared with 66,7% of moderately differentiated and 16,7% poorly differentiated tumors ($p = 0,0074$).

When examined with non specific contrast-enhanced MRI, 83,8% of HCCs presented vascularization. Of these, 75% presented arterial enhancement followed by wash-out in the porto-venous or equilibrium phase. The average size of HCCs with highly arterial enhancement was 23 ($\pm 33,36$) mm, compared to 18 ($\pm 22,38$) mm in those with low or non arterial enhancement ($p = 0,07$). HCCs nodules with arterial enhancement were in 75,6% of cases moderately or poorly differentiated. The well-differentiated HCCs were in 62,5% of cases low or non enhanced in arterial phase ($p = 0,0009$).

The reticuloendothelial contrast agents that contain nanoparticles of superparamagnetic iron oxides (SPIO) allowed differentiation of dysplastic from regenerative nodules and different HCCs types between them.

In well-differentiated HCCs, Kupffer cells were present in 13,2% of cases compared to 3,8% of moderately and poorly differentiated tumors ($p = 0,001$).

Conclusions

- 1) Color Doppler and Power US can identify arterial vascularity in 46% of HCCs nodules which increased with tumor size and decreased with tumor dedifferentiation.
- 2) SPIO contrast-enhanced MRI allowed the identification of arterial vascularization in more HCCs (1,6 times) than US.
- 3) Gadolinium contrast-enhanced IRM identified arterial vascularization in smaller nodules than US, 23 mm versus 27 mm.
- 3). SPIO-enhanced MRI could differentiated the histological types of HCCs depending on the presence of Kupffer cells, which were present in 13,2% of well-differentiated compared with 3,8% in moderately and poorly differentiated HCCs.

HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN CIRRHOTIC EXPLANT LIVERS: PATHOLOGICAL EVALUATION AND ACCURACY OF PRETRANSPLANTATION IMAGING EXAMINATIONS

Research Objectives

- 1) Evaluation of the relationship between tumor size, tumor number, degree of tumor differentiation and the incidence of vascular invasion in patients transplanted for HCC.
- 2) Identifying the predictive factors of microscopic vascular invasion of HCCs.
- 3) To evaluate the performance of: alpha-fetoprotein (AFP) and different imaging techniques: ultrasonography (US), computed tomography (CT) and magnetic resonance (MR) in HCC doagnosis in cirrhotic patients compared with the “gold standard”-the liver explant.

Patients and methods

We evaluated 52 patients hospitalized between mars 2000-december 2007 in Hepatology Unit of Beaujon Hospital, Clichy (Paris VII University, France) who underwent liver transplantation with a diagnosis of cirrhosis-associated HCC.

Imaging Examination

All patients were examined by one or more imaging techniques.

-ultrasound (US) was performed by means of high-resolution real-time equipments 128XP/10, Acuson, Mountain View, Calif sau Elegra, Siemens, Erlangen, Germany. All nodules were examined Color Doppler and Power in order to evaluate the tumor vascularity,

-computed tomography (CT) with multiphasic helical technique and contrast-enhanced was performed with CT Twin Flash Unit (Marconi Medical System, Cleveland, Ohio),

-magnetic resonance imaging (MRI) and contrast enhanced was performed with 1,5 T (Gyrosan Intera Philips Medical System, Netherland).

Pathological examination of explant livers

All liver explants were sectioned at 5-10 mm intervals, each section was evaluated by the same pathologist.

Results

Study average age group was 53.86 (\pm 7.3) years (range between 34 and 65).

Of the 136 nodules identified on the liver explant, 131 were HCC nodules, three nodules of hepato-cholangiocarcinoma and two regenerative nodules

Relationship between vascular invasion and tumor characteristics of HCC

The incidence of microscopic vascular invasion was two time lower in encapsulated nodules (32%) than of those without capsule (70,6%) ($p=0,014$). The incidence of tumor emboli decreased with the HCC degree of differentiation: 27,8% in well-differentiated, 36,8% in moderately differentiated, 50% in poorly differentiated ($p=0,73$).

Among the patients inside the Milan criteria, 12,5% had microvascular invasion, compared with 29,2% of those who were beyond these criteria. The chance to have microvascular invasion was 2,6 time lower in HCCs who met the Milan criteria compared with the HCCs that were within UCSF or “Up-to-7” criteria ($p=0,20$).

For HCCs nodules ≤ 3 cm, 79,5% have not presented satellites nodules compared with 10,6% nodules larger than 3,1 cm ($p=0,07$).

CHC assessment by AFP and imaging techniques

AFP had higher values in HCCs with microvascular invasion 160 (± 386) ng/ml versus 25 (± 25) ng/ml in HCCs without invasion ($p=0,20$). The area under the ROC curve was 0,549 with 95% CI (0,379 – 0,710).

Ultrasound was performed in 33 (63,5%) of patients with HCCs. The tumor was identified in 57,6% of cases. The ultrasound was performed 109 (± 60) days before the liver transplantation. The average size of tumours identified by ultrasound was $1,9 \pm 1,06$ cm compared with the measured size of the lesion in the explant $1,9 \pm 1,6$ cm ($p=1,0000$). US accuracy in HCCs “lesion by lesion” diagnosis was 50,56%, 95% CI (30,10-62,13) ($p=0,647$) and “patient by patient” was 77,42%, 95% CI (60,19-88,61) ($p=0,521$).

At least one **computed-tomography** was performed in 48 (92,3%) patients with HCCs during their evaluation or while listed. The CT was performed 79,67 ($\pm 52,5$) days before the liver transplantation. The estimated size of tumors identified by CT scan was $1,99 \pm 0,7$ cm, compared to the size of the lesions in the explant liver $1,99 \pm 1,6$ cm ($p=0,721$). CT accuracy in HCCs “lesion by lesion” diagnosis was 69,35%, 95% CI (60,76-76,78) ($p=0,017$). CT’s accuracy in HCCs “patient by patient” diagnosis was 95,83%, 95% IC (86,02-98,85) ($p=0,001$).

Magnetic resonance imaging was performed in 20 (38,5%) of patients. The mean interval of MRI examination before liver transplantation was 126,47 (± 73) days. The estimated size of tumors identified by MRI was $2,14 \pm 1,06$ cm versus $2,09 \pm 0,7$ cm measured size of the lesion in the explant ($p=0,783$). MRI accuracy in HCCs “lesion by lesion” diagnosis was 77,78%, 95% IC (63,73-87,46) ($p=0,002$). MRI accuracy in HCCs “patient by patient” diagnosis was 100%, 95% IC (83,89-100) ($p<0,000001$).

Conclusions

- 1) Microscopic vascular invasion was higher in patients who exceeded Milan criteria. The incidence of tumor emboli was correlated with the size and number of tumors and decrease the degree of tumor differentiation.
- 2) The incidence of satellites nodules increased with tumor size.
- 3) AFP level was higher in viral cirrhoses and in patients with microscopic vascular invasion.
- 4) Due to the peculiar vascularisation of the caudate lobe, the HCCs were less localized at this side. Only 1,5% of the HCCs were localised in the caudate lobe.

- 5) US had a low sensibility in HCCs detection. It could identify only half of tumors (52%). For this reason, US may not be used as a single imaging method before liver transplantation.
- 6) CT is useful in diagnosing HCCs nodules > 2 cm with a sensitivity of 92%, but is limited in lesions smaller than 2 cm with a sensitivity of 60,5%.
- 7) MRI is the most efficient imaging method in HCCs detection, it could diagnose 76% of HCCs. MRI sensitivity to detect HCCs ≥ 2 cm was 100%, but less sensitive (se=67%) for HCCs smaller than 2 cm. MRI has detected at least one nodule in every patient, being the method of choice in HCCs diagnosis.
- 8) Size is a limiting factor for tumor imaging methods, which are unable to detect nodules smaller than 10 mm in diameter in more than 40% of cases. US and CT diagnosed less than half of the HCC nodules < 10 mm, only MRI diagnosed 64% of them.

PERSONAL CONTRIBUTION

- We performed a 6-year prospective study, in our geographic area, which analyzed the risk factors of HCC and mortality in cirrhotic patients and, determined the incidence of this cancer in Romania.
- We analyzed the performance of alpha-fetoprotein and ultrasound examination in the diagnosis and characterization of HCCs in cirrhotic patients monitored in a screening program.
- We have established the effectiveness of screening programs of patients diagnosed with HCC in early stage, when it is potentially curable compared to nonscreened patients.
- This is the first paper in Romania that evaluate the performance of various imaging methods in HCC's diagnosis compared with liver biopsy or surgical resection piece and to the "gold standard", the explanted liver.

Bibliographic references: 328

CURRICULUM VITAE

PERSONAL INFORMATION

Name, surname: Tripon Simona

Data and place of birth: 29 iunie 1977, Lupeni

Marital status: single

Cizitenship: Romanian

Email: simona.tripon@bjn.aphp.fr; triponsimona@yahoo.com

EDUCATION

-1991-1995: Theoretical High School, Lupeni, Mathematics and Physics profile, head of class

-1996-2002: The Faculty of Medicine, "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca (UMF Cluj Napoca)

PROFESSIONAL ACTIVITY

2001: Erasmus bourse for three months in Gastroenterology and Nephrology, University Hospital Amiens, France

2004-2009: Fellowship in gastroenterology, 3rd Medical Clinic of The Emergency Hospital "Octavian Fodor" Cluj-Napoca

2007-2008: Fellowship in gastroenterology – Gastroenterology Unit, Bichat Hospital, Paris and Hepatology Unit, Beaujon Hospital, Clichy, University Paris VII

2005: Master in Medical Sciences

2003- November 2010: PhD student, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hațieganu", Cluj-Napoca

2009: Gastroenterology specialist physician

2010: Specialist physician (Praticien attaché) in Hepatology Unit, Henri Mondor Hospital, Creteil, Paris XII University, France

Mai 2010-present - Specialist physician (Praticien attaché) in Hepatology Unit, Beaujon Hospital, Clichy, Paris VII University, France

Other skills:

Certificate of Competency in **General Ultrasonography**

Certificate of Competency in **Interventional Ultrasonography**

Certificate of Competency in **Diagnostic Endoscopy**

Diploma of University „Hépatites virales, cytokines et anti- viraux at University Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, 2008

Postgraduate degrees:

1. Pedagogical course – 2001

2. Abdominal emergency ultrasonography – 2004

3. Euroson Spring Course – Ultrasonography of Digestive Tumours – Cluj Napoca – 2005

4. Emergency ultrasound – FAST – 2006

5. Euroschool Course – „Ultrasonography in emergencies” – Oradea, 2006

6. Gastroenterology, Hepatology and Digestive Endoscopy – Poiana Braşov, 2006

7. General ultrasonography course – 2008-2009

8. Practical ultrasonography course – 2009

9. Interventional ultrasonography course-2009

SCIENTIFIC ACTIVITY

- 2 chapters in books (monographs, treatises, handbooks)

-14 articles published in extenso; First author in 5 articles

-21 papers published in national and international conference proceedings: 12 as first author

-5 oral papers presented at national conferences

-2 awards in national conferences

- **Graduation paper**

Tripon S. « The effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in the lesions made by isoprenaline in rats » (2002), Scientific coordinator: Conf. Dr. Mihai Blidaru

- **Chapters in books (monographs, treatises, handbooks)**

R. Badea, Simona Tripon-, "Ultrasound in acute pancreatitis", In "Ultrasound in medical and surgical emergencies. FAST II. Ultrasound in emergencies" R Badea, S. Ducea, T Suteu, A. Golea, P. Levy (eds). Ed. ALPHA 2006:76-83.

H. Ștefanescu, R Badea, M Grigorescu, S Tripon. Telemedicine Network for Ultrasound Screening of HCC. In: M. Grigorescu, M.Beuran (eds). Present interest in liver conditions. Medical University Publishing House "Iuliu Hațieganu ", Cluj-Napoca 2008: 156-166

- **Lucrări publicate in extenso:**

1) Tripon S, Grigorescu M, Chiorean A, Cavași A, Badea R. The screening for hepatocellular carcinoma for early diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clujul Medical 2010;1:133-140.

2) Tripon S, M Grigorescu M, Șuteu, Branda H, Cavași A, Spârchez Z, Chiorean E, Badea R. Efficacy of ultrasound as a screening test for early detection of hepatocellular carcinoma. A 6-year prospective study by ultrasound and alpha-fetoprotein. Medical Ultrasonography 2009; 4:17-24

3) Tripon S, Grigorescu M, Chiorean E, Cavași A, Badea R. Hepatocellular carcinoma. The impact of screening programs in survival and tumor evaluation. Sibiul Medical 2009;2:50-62.

4) Tripon S, Badea R, Ghidrai O, Guttman T, Spârchez Z, Șuteu T, Resiga L. Retroperitoneal leiomyosarcoma-the role of ultrasonography in diagnosis. Romanian Revue of Ultrasound, SRUMB 2004;2-3: 24-29.

5) Tripon S, Iancu C, Calaian C, Badea R. Acute pancreatitis. The role of ultrasound in diagnosis and prognosis. Romanian Revue of Ultrasound, SRUMB. 2003;5:41-47.

6). Lupșor M, Badea R, Tripon S, Florea M, Nedevschi S, Mitrea D, Duma L, Gribovschi M. Ultrasonography contribution to the evaluation of hepatic steatosis in diabetes mellitus patients. Romanian Journal of Hepatology. 2005; 1(1): 23-31

7). Badea R, Ștefanescu H, Lupșor M, Spârchez Z, Branda H, Pop T, Tripon S, Grigorescu M, Nedevschi S, Stoian I, Popița V, Mitrea D, Căpățană D, Dancea O, Suteu O, Neamțiu L. Screening and surveillance in liver cirrhosis. Actual trends for the early detection of hepatocellular carcinoma. Is the Telehepascan project a viable option? Romanian Journal of Hepatology 2006; 2(1): 27-35

8) Badea R, Seicean A, Tripon S. The stomach by transabdominal ultrasound. Gastro.ro 2006;4:24-31.

9) Radu Badea, Simona Tripon. Ultrasound in malign liver tumours. Gastro.ro 2006; 3:38-43.

10). Lupșor M, Nedevschi S, Vicaș C, Badea R, Grigorescu M, Tripon S, Ștefanescu H, Radu C, Serban A, Suteu T. Estimating the fibrosis stage in the human liver tissue using image 15 processing methods on ultrasonographic images. Preliminary results.

Proceedings of the Euro-Mediterranean Medical Informatics and Telemedicine. 3rd International Conference. 2007: 311-318

11). Lupșor M, Badea R, Nedevschi S, Vicaș C, Tripon S, Ștefănescu H, Radu C, Grigorescu M. The Assessment of Liver Fibrosis using the Computerized Analysis of Ultrasonographic Images. Is the Virtual Biopsy appearing as an Option? Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 245-250

12). Mitrea D, Nedevschi S, Mitrea P, Lupșor M, Badea R, Grigorescu M, Ștefănescu H, Tripon S, Radu C. Texture-Based Methods and Data Mining in Ultrasound Images for Diffuse Liver Diseases Severity Characterization. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 211-216

13). Pop T, Moșteanu O, Badea R, Lupșor M, Tripon S, Raica P, Manișor M, Miclea L. Role of Imaging and Modelling in Tumoral Liver Blood Flow Assessment. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 223-227

14). Ștefănescu H, Badea R, Lupșor M, Tripon S, Pop T, Dancea O, Capătăna D, Stoian I, Cazan R, Nedevschi S, Mitrea D, Marita T, Neamtu L, Popita V. Telemedicine Network for Ultrasound. screening of hepatocellular carcinoma. Acta Electrotehnica 2007; 48 (4): 107-110.

▪ **Scientific papers in congresses from PhD thesis:**

7) Tripon S, M Grigorescu, S Banti, et al. The role of alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. **Oral presentation** The XXVII-National Symposium of Gastroenterology, Hepathology and Digestive Endoscopy, Brașov 2006.

8) Tripon S, Badea R, Ștefănescu H, et al. The The role of Telemedicine Network in the screening of hepatocellular carcinoma. **Oral presentation**. Maramedica-Baia Mare, 2007.

9) Tripon S, Paradis V, Durand F. Hepatocellular carcinoma in cirrhotic explant livers: a pathological evaluation. **Poster presentation**, The XXX- National Symposium of Gastroenterology, Hepathology and Digestive Endoscopy, Cluj-Napoca 2009.

10) Tripon S, Spârchez Z, Branda H, et al. Ultrasound evaluation of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. **Poster presentation**, the second National Congress of Ultrasound, Cluj-Napoca, 2005.

11) Tripon S, Grigorescu M, Damian D, et al. The etiology of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. **Poster presentation**, The XXVI- National Symposium of Gastroenterology, Hepathology and Digestive Endoscopy, Timișoara, 2005

12) Tripon S, Spârchez Z, Branda H, et al. Hepatocellular carcinoma. Ultrasound evaluation in cirrhotic patients. **Poster presentation**, The XXVI- National Symposium of Gastroenterology, Hepathology and Digestive Endoscopy, Timișoara, 2005

▪ **AWARDS**

1. *Annual award of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology* for the paper –“Retroperitoneal leiomyosarcoma-the role of ultrasound examination in diagnosis” for the paper presented at the video session at the VIIth National Conference of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology, Arad, 2004.

2. *Annual award of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology* for the paper –“Aortic aneurysm ruptured. Diagnosis false positive of a retroperitoneal tumor” for the paper presented at the video session at the second National Congress of the Romanian Society of Ultrasonography in Medicine and Biology, 2005.

MEMBER OF PROFESSIONAL ASSOCIATIONS

- Member of The Romanian Society for Ultrasonography in Medicine and Biology (SRUMB)
- Member of The European Society for Radiology (ESR)

MEMBER ON THE TEAMS OF VARIOUS RESEARCH PROJECTS

– 2005-2008: TELEHEPASCAN "Ultrasonographical tele-assistance in the Screening and Monitoring of Hepatocarcinoma". Coordinator: UMF – prof Radu Badea.

– 2006-2008: SIDEF „Intelligent System for the Non invasive Detection and Evaluation of Fibrosis, Restructuring and Dysplastic Liver Nodules by means of 2D/3D Ultrasonography and Molecular Markers” CEEEX 71/2006. Coordinator UMF - prof R Badea.

– 2006-2008: ANGIOTUMOR „Evolution prediction and response estimation in the treatment of malignant tumors, by morphologic and hemodynamic modelling, using imaging, mathematical and artificial intelligence techniques” CEEEX 138/2006. Coordinator UMF - prof Radu Badea.

– 2006 -2008: FINALISM „Non alcoholic fatty liver disease, C viral hepatitis and biliary lithiasis - Components of the metabolic syndrome. Clinical epidemiology, pathogenetics, non invasive diagnosis” CEEEX 94/2006. Coordinator – UMF, Prof Dr. M Grigorescu

FOREIGN LANGUAGES: English, French