

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

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**TEHNICI ACTUALE PENTRU DIAGNOSTICUL SI  
APRECIEREA PROGNOSTICULUI CARCINOMULUI  
HEPATOCELULAR PRIMITIV**

**- REZUMAT -**

Conducător de doctorat:

Prof. Univ. Dr. TUDOREL CIUREA

Student-doctorand:

COSMIN GABRIEL CRISTEA

**CRAIOVA**

**2017**

## Cuprins

PARTEA GENERALĂ (STADIUL CUNOAȘTERII) .....	3
CAPITOLUL I - EPIDEMIOLOGIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR .....	3
CAPITOLUL II - ASPECTE PATOGENICE ȘI MORFOPATOLOGICE ALE CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	3
CAPITOLUL III – DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOTICUL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR.....	4
PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII PROPRII).....	6
OBIECTIVE.....	6
MATERIAL ȘI METODE .....	6
Studiul I – Performanță diagnostică a CEUS în carcinomul hepatocelular .....	7
Studiul II – Evaluarea prognosticului în carcinomul hepatocelular .....	9
CONCLUZII .....	11

**Cuvinte cheie:** Ecografie cu substanță de contrast (CEUS), carcinom hepatocelular, CEUS cantitativ, scor CEUS LI-RADS, prognostic rezecție chirurgicală, prognostic chemoembolizare trans-arterială

## **PARTEA GENERALĂ (STADIUL CUNOAȘTERII)**

### **CAPITOLUL I - EPIDEMIOLOGIA CARCINOMULUI HEPATOCELULAR**

Carcinomul hepatocelular (CHC), tumoră hepatică malignă primitivă, se situează pe locul 5 ca frecvență dintre procesele maligne care apar la bărbați și pe locul 9 la femei, conform unei estimări a Agenției Internaționale de Cercetare a Cancerului din 2012. CHC reprezintă cea de-a doua cea mai frecventă cauză de deces cauzat de o neoplazie la nivel mondial, cu peste 700.000 de cazuri anual. Incidența CHC la momentul actual este în mod special crescută în țările Asiei de Est și Sud-Est, precum și în Africa Centrală și de Vest, atingând valori de aproximativ 15-20/100.000 la bărbați și 10/100.000 la femei, în timp ce în zonele cu un indice de dezvoltare umană crescut, cum ar fi America de Nord și de Sud, Australia, Nordul și Vestul Europei, incidența nu depășește 7,5/100.000 la bărbați și 2,5/100.000 la femei. În zona României, Europei de Sud și de Est, ratele de incidență sunt intermediare (aproximativ 10/100.000 de bărbați și 3/100.000 de femei).

### **CAPITOLUL II - ASPECTE PATOGENICE ȘI MORFOPATOLOGICE ALE CARCINOMULUI HEPATOCELULAR**

Datelor studiilor recente sugerează că inițierea și progresia hepatocarcinogenezei ar putea fi modelată de diverși stresori aparținând micromediului hepatic. Astfel, se conturează o serie de mecanisme comune ce alterează funcția și structura celulelor hepatice. Inflamația cronică este unul dintre principalii factori care contribuie la inițierea și progresia carcinomului hepatocelular. În aproape toate cazurile, inflamația cronică produsă cel mai frecvent de virusul hepatitic B sau C și consumul excesiv de alcool precedă dezvoltarea CHC. În timp aceasta determină fibroza țesutului hepatic și formarea de benzi fibroase, care încep să înglobeze lobuli hepatici întregi până la instalarea cirozei. Cirroza hepatică reprezintă factorul etiologic principal în apariția carcinomului hepatocelular. Secvența proceselor prin care se dezvoltă CHC în ficatul cirotic cuprinde transformarea nodulilor de regenerare în noduli cu displazie joasă și ulterior înaltă, care evoluează către CHC inițial bine diferențiat, devenind slab diferențiat pe parcursul evoluției sale. La momentul actual se acceptă teoria multistadială a hepatocarcinogenezei, deși încă nu există modele animale perfecte pentru ficatul cirotic.

Aspectul tipic al carcinomului hepatocelular este acela al unei formațiuni de consistență moale cu structură macroscopică heterogenă, policromă din cauza focarele de hemoragie sau necroză. În ceea ce privește dimensiunile, CHC poate să varieze între 1 cm și 30 cm, fiind de obicei de dimensiuni mai mici în ficatul cirotic comparativ cu cele ce apar în absența fibrozei hepatice. Clasic, sunt descrise 3 tipuri macroscopice: nodular, infiltrativ și difuz. Histologic, aspectul CHC este acela al unei tumori bine vascularizate cu trabecule largi,

cu modificări celulare discrete, atipie citologică, activitate mitotică crescută, invazie vasculară, absența celulelor Kupffer și dispariția rețelei de reticulină. Cele mai frecvente modele histologice de creștere celulară sunt: modelul trabecular, asemănător țesutului hepatic normal, cu celule tumorale dispuse în cordoane de diverse dimensiuni, separate de capilare sinusoide; modelul pseudoglandular determinat fie de dilatarea canaliculelor biliare, fie de distrugerea centrală a trabeculelor; modelul compact rezultat din compactarea trabeculelor.

### **CAPITOLUL III – DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL CARCINOMULUI HEPATOCELULAR**

Tabloul clinic al pacientului cu CHC poate varia foarte mult în funcție de stadiul de evoluție al bolii. Simptomele tipice în carcinomul hepatocelular avansat se încadrează în sindromul de impregnare neoplazică și sunt reprezentate de inapetență, scădere ponderală și astenie fizică, fiind însoțite de durere abdominală și de simptome digestive nespecifice: meteorism, diaree, constipație. Durerea apare în contextul hepatomegaliei tumorale prin distensia capsulei Glisson și este adesea primul simptom care determină pacientul să se prezinte la medic. Având în vedere că majoritatea tumorilor maligne hepatice se dezvoltă în ficatul cirotic, orice deteriorare a stării pacientului trebuie să ridice suspiciune de CHC. În stadiile avansate, examinarea palpatorie a ficatului relevă prezența hepatomegaliei dureroase, care poate avea o suprafață neregulată, nodulară, cu o consistență crescută în situațiile în care ciroza hepatică este prezentă.

Un biomarker valoros pentru practica clinică trebuie să prezintă câteva caracteristici, cum ar fi diferențierea celulelor normale de celulele maligne, specificitate de organ, corelație între valoarea markerului și stadiul tumoral, valoare prognostică, sensibilitate (Se) și specificitate (Sp) înaltă, caracter non-invaziv și costuri reduse. La momentul actual sunt utilizate mai multe molecule cu scop diagnostic, dar și de supraveghere al tratamentului, cum ar fi: alfa fetoproteina, alfa fetoproteina lens culinaris sau des- $\gamma$ -carboxiprotrombina.

Caracteristicile CHC în tomografia computerizată multi-detector (MDCT) sunt actualmente bine descrise, tumorile fiind hipervasculare în faza arterială și cu wash-out în faza portală sau tardivă. Carcinomul hepatocelular poate prezenta o capsulă hipercaptantă, zone de necroză centrală care nu captează substanța de contrast sau hemoragii intratumorale. În CHC avansat, MDCT poate decela imagini sugestive de invazie portală care este decelată prin prezența unui deficit de umplere la nivelul vaselor portale, invazie capsulară sau a structurilor adiacente.

Actualmente, utilizarea rezonanței magnetice (RMN) cu acid gadoteric disodium, substanță de contrast cu specificitate hepatocitară, este considerată obșinuta de elecție pentru

studiul leziunilor hepatice mai mici de 2 cm datorită capacității acestuia de a trece și în arborele hepato-biliar. Folosirea acestui produs de contrast permite o dublă caracterizare a leziunii hepatice prin adăugarea unei faze suplimentare, cea biliară, la cele trei faze vasculare tipice.

Ecografia cu substanță de contrast (CEUS) caracterizează leziunile focale hepatice pe baza comportamentului lor în timpul celor trei faze de captare a substanței de contrast: modelul vascularizației în faza arterială și prezența sau absența wash-out-ului în faza portală sau în faza tardivă. Aspectul tipic al CHC în timpul CEUS este al unei leziuni hipercaptante în faza arterială și care prezintă wash-out fie în faza portală, fie în cea tardivă.

Ecografia cantitativă cu substanță de contrast reprezintă studiul înregistrărilor CEUS pe baza curbelor timp-intensitate, fiind o metodă promițătoare de asociere a datelor obiective cu analiza subiectivă a imaginilor. Stabilirea curbelor intensitate-timp se realizează pentru secvențe reprezentative care redau cât mai clar imaginile de țesut hepatic studiat. S-au stabilit o serie de parametri care se urmăresc, printre aceștia numărându-se: aria de sub curbă (AUC), intensitatea maximă (IMAX), indexul de perfuzie (PI), timpul de ascensiune (RT), timpul până la maxim (TTP), înclinația ascensiunii (RS), timpul de wash-out.

Scorul LI-RADS (Liver imaging reporting and data system) a fost introdus în 2011 cu scopul de a standardiza interpretarea investigațiilor CT și RMN la pacienții cu risc crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Piscalia et al au propus extinderea clasificării LI-RADS și pentru CEUS cu scopul de a reduce erorile de diagnostic și variabilitatea interoperator. Conform acesteia, clasele LR-1, LR-2, LR-M, LR-5V și-au păstrat aceeași semnificație, însă LR-3, LR-4, LR-5 au fost adaptate specificului ecografiei cu substanță de contrast.

Rezecția tumorală hepatică reprezintă tratamentul de elecție pentru CHC la pacienții non-cirofici cu o rată de supraviețuire la 5 ani estimată la 60-80%. În cazul pacienților cirofici, prognosticul depinde de gradul alterării funcției hepatice, evaluată de obicei prin scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP), însă cu riscul de a subestima uneori severitatea hepatopatiei subiacente.

Actualmente, transplantul hepatic oferă rezultate excelente la pacienții cu afectare tumorală limitată, care îndeplinesc criteriile Milano (CHC mai mic de 5 cm sau mai puțin de 3 noduli sub 3 cm). Supraviețuirea la 1 an depășește 85%, iar la 5 ani este de aproximativ 75%, cu o rată de recurență tumorală de 10%. Până recent categoria pacienților cu CHC asociat hepatitei virale C avea o supraviețuire mai redusă decât a celor cu CHC de altă cauză, din

pricina lipsei unui tratament eficient pentru infecția cu virus hepatitic C subiacentă, însă noile terapii interferon-free au ameliorat semnificativ aceste cifre.

Chimioembolizarea trans-arterială (TACE) induce necroza tumorală cu o rată de răspuns care variază între 15 și 55% din pacienți, încetinind semnificativ la aceștia progresia tumorală și prevenind invazia vasculară. În general, supraviețuirea medie a pacienților care beneficiază de terapie cu TACE pentru CHC este de aproximativ 20 de luni, semnificativ mai lungă decât la cei care sunt tratați conservativ. În ceea ce privește terapia anti-tumorală sistemică, la momentul actual, singurul chimioterapic indicat pentru tratamentul CHC este Sorafenib, un inhibitor de tirozin-kinaze, care prelungește durata medie de supraviețuire cu 4 luni.

## **PARTEA SPECIALĂ (CONTRIBUȚII PROPRII)**

### **OBIECTIVE**

Scopurile principale ale cercetării actuale se încadrează în două direcții de studiu, și anume evaluarea ecografiei cu contrast ca metodă diagnostică în carcinomul hepatocelular, precum și elaborarea unui model prognostic al pacientului cu ciroză hepatică și CHC. Astfel, în ceea ce privește CEUS, studiul de față își propune să evalueze performanța diagnostică a acestei metode imagistice recent introduse în caracterizarea și diagnosticul CHC. Noutatea studiului I ce intră în alcătuirea tezei este aplicarea scorului LI-RADS (elaborat în 2016), inițial dezvoltat pentru CT și RMN, în ecografia cu substanță de contrast. De asemenea, s-a ridicat întrebarea dacă o analiză cantitativă a captării substanței de contrast poate influența pozitiv diagnosticul CHC. Se dorește astfel o abordare multimodală bazată atât pe metode imagistice actuale, însă în același timp și pe elemente de diagnostic clinic și paraclinic. Cel de-al doilea studiu își propune să stabilească markeri sau scoruri de evaluare a prognosticului pacientului cu CHC cu accent pe clasificările deja cunoscute Child-Turcotte-Pugh pentru ciroză și Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) pentru CHC. Având în vedere că prognosticul depinde de corectitudinea indicației terapeutice și de potențialul curativ al metodei alese, un scop important al cercetării a fost de a evalua supraviețuirea pacienților în funcție de metoda terapeutică aleasă.

### **MATERIAL ȘI METODE**

În cadrul tezei au incluse în studiu două loturi de pacienți urmăriți în perioada 01.07.2010 – 01.07.2016, aceștia făcând parte dintr-un studiu mixt, retrospectiv și prospectiv. Primul lot este alcătuit din 132 de pacienți, care s-au prezentat fie în Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Județean de Urgență Craiova, fie în Centrul de Cercetare

în Gastroenterologie și Hepatologie din Craiova, cu sau fără patologie hepatică subiacentă care au prezentat leziuni hepatice focale descoperite întâmplător sau în cadrul unui control periodic la cei cu ciroză. Au fost excluși pacienții care au prezentat chisturi biliare hepatice, aspectul acestora fiind univoc și cei cu determinări secundare hepatice multiple pe fondul unei neoplazii maligne cunoscute. Al doilea lot cuprinde 78 de pacienți, care s-au prezentat în cadrul Clinicii de Gastroenterologie și Hepatologie a Spitalului “Antoine Béchère”, din Franța, care au fost incluși în studiu cu acordul clinicii menționate, în cadrul unui program de schimb de experiență, parte a proiectului POSDRU/159/1.5/136893. Aceștia au fost urmăriți pe o perioadă de 5 ani, înregistrându-se, pe lângă datele clinice, paraclinice și imagistice și tratamentul de care au beneficiat în scopul stabilirii prognosticului și supraviețuirii la 5 ani.

În ceea ce privește prelucrarea datelor, s-a utilizat programul IBM - Statistical Analysis Software Package, cu ajutorul căruia s-a realizat analiza descriptivă a loturilor incluse în studiu. De asemenea, programul a fost utilizat pentru calcularea performanței diagnostice a CEUS redată prin următorii parametri: sensibilitate, specificitate, valoare predictiv pozitivă, valoare predictiv negativă și acuratețe. Curbe de supraviețuire Kaplan-Meier au fost generate în funcție de prezența ascitei, a insuficienței hepatocelulare, pentru fiecare clasă CTP, clasă BCLC și pentru fiecare tip de tratament al CHC în parte.

Analiza cantitativă a filmelor CEUS a fost realizată cu ajutorul programului Image Pro-Plus și au fost realizate curbe de captare a substanței de contrast în faza arterială pentru trei tipuri de leziuni: CHC, hemangiom hepatic și hiperplazie nodulară focală (FNH). Curbele au fost realizate prin raportare la țesutul hepatic normal, la aceeași adâncime în țesutul hepatic, pentru a obține, de fapt, o curbă a surplusului de captare a leziunii față de parenchimul hepatic indemn.

### **Studiul I – Performanță diagnostică a CEUS în carcinomul hepatocelular**

Sublotul pacienților cu CHC a inclus 15 femei și 38 de bărbați, care au avut vârste cuprinse între 43 de ani și 78 de ani, cu medie de  $63,65 \pm 8,68$  ani.

În ceea ce privește sensibilitatea CEUS, cele mai mari valori au fost calculate pentru steatoza focală hepatică (Se = 97,9%), aria liberă de steatoză (Se = 91,6%) și hiperplazia nodulară focală (Se = 89,3%). În cazul leziunilor maligne, pentru CHC sensibilitatea a fost de 83,3%, iar pentru metastazele hepatice de 81,7%. O valoare asemănătoare (Se = 83,1%) a fost obținută și pentru hemangiomul hepatic, în timp ce pentru nodulii de regenerare sensibilitatea CEUS a fost mai redusă, de 68,6%. Pe lângă sensibilitate crescută, CEUS a prezentat și specificitate înaltă în diagnosticul ariei libere de steatoză (Sp = 96,3%) și al steatozei focale

hepatice (Sp = 92,4%). Ierarhizarea leziunilor focale hepatice după specificitatea CEUS, plasează pe poziții intermediare hemangiomul hepatic (Sp = 91,2%), CHC (Sp = 90,3%) și metastazele hepatice (Sp = 89%), în timp ce nodulul de regenerare (Sp = 88,4 %), abcesul hepatic (Sp = 88,4%) și FNH (Sp = 86,8%) ocupă ultimele poziții. Rezultatele obținute vin să susțină un studiu de anvergură la nivel național, care a stabilit pentru CEUS o serie de valori ale sensibilității, specificității, valoare predictiv negativă și valoare predictiv pozitivă. În ciuda valorilor de peste 85% calculate pentru majoritatea leziunilor focale hepatice studiate, există încă dificultăți privind diferențierea între nodulii de regenerare și leziunile de carcinom hepatocelular.

Pentru scorul LI-RADS CEUS s-a calculat sensibilitatea și specificitatea pentru diagnosticul CHC în trei situații: dacă toate leziunile cu scor LI-RADS  $\geq$  LR-3 sunt interpretate ca CHC, dacă un scor  $\geq$  LR-4 este interpretat ca CHC sau dacă numai scorul LR-5 este echivalent cu CHC. O astfel de abordare permite și stabilirea unei valori prag, peste care se poate susține diagnosticul de CHC pe baza scorului LI-RADS. În acest scop a fost generată o curbă ROC, care redă relația sensibilitate – specificitate în funcție de valoarea LI-RADS. Valoarea de 0,653 ( $> 0,5$ ) a ariei de sub curbă confirmă faptul că rezultatul analizei este semnificativ statistic. Scorul LR-5 singur are sensibilitate scăzută (53,4%), însă o specificitate crescută (85,3%), în timp ce atunci când toate cele trei scoruri LR-3, LR-4, LR-5 sunt considerate diagnostice pentru CHC, valorile sunt inversate: sensibilitate crescută (95,7%) și specificitate scăzută (20,3%). Echilibrul optim între Se și Sp este obținut prin asocierea LR-4 cu LR-5, adică o leziune care primește aceste scoruri este CHC cu o sensibilitate de 80,7% și o specificitate de 78,7%. În cadrul acestui studiu s-a utilizat pentru prima oară scorul LI-RADS CEUS complet pe un lot de 131 de pacienți cu 178 de leziuni. Având în vedere că este o noțiune nou introdusă, astfel de studii de apreciere a utilității diagnostice a acestui scor vor aduce informații importante pentru o posibilă îmbunătățire a acestuia pe viitor.

În CEUS cantitativ, FNH prezintă cea mai rapidă (TTP =  $9,6 \pm 3,9$  s) și cea mai intensă captare (IMAX =  $129 \pm 35,4\%$  mai intens decât parenchimul hepatic indemn situat la aceeași profunzime). Panta de creștere care reprezintă raportul dintre IMAX și TTP sugerează cât de abruptă este creșterea de la 0 la IMAX, o valoare crescută a RS ( $13,4 \pm 4,1$  pentru FNH) fiind un alt indicator al hipercaptării arteriale intense. Pe locul doi se situează carcinomul hepatocelular, care prezintă de asemenea umplere rapidă (TTP =  $14,5 \pm 4,2$  s) și intensă (IMAX =  $109 \pm 19,6\%$ ) cu un RS de  $7,5 \pm 3,6$ . Cea mai lentă umplere o prezintă hemangiomul hepatic din cauza modelului caracteristic de captare a substanței de contrast, hipercaptare



perferică inițial și ulterior hipercaptare centripetă până la umplere completă. Acest comportament în CEUS este redat și prin valorile obținute la analiza cantitativă, și anume un IMAX scăzut de  $48 \pm 21,9\%$  și o durată de timp mare până la obținerea acestei valori ( $TTP = 24,3 \pm 6,1$ ), cu pantă de umplere foarte lină ( $RS = 1,9 \pm 1,5$ ). În domeniul CEUS cantitativ, există doar câteva studii privind aplicațiile acestei metode în diferențierea între carcinomul hepatocelular și hiperplazia nodulară focală pe baza caracteristicilor captării în timpul arterial, probabil din cauza unei serii de limitări de standardizare care face dificilă analiza comparativă a filmelor înregistrate. La momentul actual, nu există o caracterizare cantitativă CEUS a hemangioamelor hepatice, însă, având în vedere rezultatele obținute, este o direcție de cercetare care coroborată cu datele deja existente, ar permite o îmbunătățire a acuraței CEUS.

## **Studiul II – Evaluarea prognosticului în carcinomul hepatocelular**

Studiul II a inclus 78 de pacienți, 16 femei și 60 de bărbați, care au avut vârste cuprinse între 42 de ani și 86 de ani, cu medie de  $69,12 \pm 9,86$  ani.

Au fost generate curbe Kaplan-Meier ale pacienților cu insuficiență hepatică la momentul stabilirii diagnosticului de CHC și fără insuficiență hepatică. Astfel, conform graficului, procentul de pacienți fără insuficiență hepatică care erau încă în viață la un anumit moment în timp a fost pe toată perioada celor 5 ani de urmărire mai mare decât cel al pacienților cu insuficiență hepatică la momentul diagnosticului. În ceea ce privește durata de supraviețuire pentru fiecare sublot, pacienții cu insuficiență hepatică inițială au decedat în medie la 2,17 ani de la diagnostic cu valoarea mediană la 1,41 ani (adică la 1,41 ani procentul pacienților încă în viață a fost de 50%), spre deosebire de cei fără insuficiență hepatică au trăit în medie 3,07 ani cu mediana la 3,43 ani. Supraviețuirea la 5 ani a fost atinsă la 38,4% dintre pacienții fără insuficiență hepatică, în timp ce din celălalt sublot numai 17,9% au depășit 5 ani de viață de la diagnostic.

Aceași metodă statistică, detaliată anterior, a fost aplicată și pentru pacienții cu ascită prezentă clinic sau imagistic la momentul stabilirii diagnosticului de CHC și pentru cei fără ascită. Astfel, conform curbelor Kaplan-Meier, procentul de pacienți fără ascită care erau încă în viață la un anumit moment a fost mai mare decât cel al pacienților cu ascită la momentul diagnosticului pe aproximativ toată perioada celor 5 ani de urmărire. Durata de viață de la momentul diagnosticului pentru fiecare sublot a fost pentru pacienții cu ascită inițială în medie de 1,06 ani cu valoarea mediană la 1,08 ani, în timp ce în cazul celor fără ascită a fost în medie 2,93 ani cu mediana la 3,26 ani. Dintre pacienții cu ascită prezentă la stabilirea

diagnosticului de CHC, numai un procent de 11,1% dintre aceștia au supraviețuit peste 5 ani, în timp ce în celălalt sublot procentul a atins 33,3%.

În ceea ce privește stratificarea prognosticului în funcție de scorul CTP, s-au generat curbe Kaplan-Meier pentru fiecare clasa în parte. Conform graficului, cea mai bună supraviețuire au avut-o pacienții din clasa CTP A, urmați de cei din clasa CTP B, iar cel mai prost prognostic l-au avut cei din clasa CTP C. Durata de viață de la momentul diagnosticului pentru pacienții clasa CTP A a fost în medie de 3,12 ani cu valoarea mediană la 3,53 ani, pentru cei din clasa B media a fost de 2,93 ani cu mediana la 3,26 ani, iar pentru cei cu scor CTP C supraviețuirea a fost redusă, în medie 0,38 ani cu o mediană la 1,42 ani. Procentul de pacienți clasa CTP A, a căror durată de supraviețuire a depășit 5 ani, a atins aproximativ 21,7%, în timp ce aceia cu clasa CTP B au supraviețuit peste 5 ani în proporție de 12,8%, iar cei cu CTP C au decedat în prima jumătate de an.

Evaluarea prognosticului pacientului cu CHC se poate realiza pe baza clasificării BCLC. Supraviețuirea de la momentul diagnosticului pentru pacienții BCLC 0 a fost în medie de 4,39 ani cu o mediană de 5 ani, majoritatea acestora (64,1%) având o durată de viață peste 5 ani. Pacienții BCLC A au trăit în medie 3,12 ani cu valoarea mediană la 3,62 ani, pentru cei din clasa BCLC B media a fost de 1,92 ani cu mediana la 2,67 ani, iar pentru cei cu scor BCLC C supraviețuirea a fost în medie 1,92 ani cu o mediană de 1,09. Procentul de pacienți BCLC 0 cu durata de supraviețuire peste 5 ani a fost de 64,1%, la cei BCLC A a fost 39,7%, iar la cei cu scor BCLC B 10,2%. Pacienții din clasa BCLC C și BCLC D au decedat înainte de finalul perioadei de urmărire de 5 ani.

Durata medie de viață a pacienților operați a fost de 3,16 ani, cu o valoare a medianei la 3,45 ani (44,9% dintre aceștia erau încă în viața la 5 ani de la stabilirea diagnosticului), în timp ce în cazul celor fără intervenție chirurgicală a fost în medie de 1,59 ani cu mediana la 0,89 ani (13,3% dintre aceștia erau încă în viața la 5 ani de la stabilirea diagnosticului).

Pentru a stabili impactul procedurii de chimio-embolizare trans-arterială asupra prognosticului, analiza statistică a fost realizată numai pe sublotul pacienților care nu au beneficiat de rezecție tumorală. În absența tratamentului paliativ prin TACE, cea mai lungă durată de supraviețuire a fost de 3 ani și 7 luni cu o medie de 1,25 ani, spre deosebire de cei tratați, care au trăit în medie 3,07 ani, cu o mediană de 3,26 ani. Supraviețuirea la 5 ani în cadrul sublotului TACE a fost de 27,2%, în timp ce pacienți tratați cu sorafenib sau tratament simptomatic nu au depășit 4 ani de viață.

În fiecare situația, valoarea lui p obținută în urma testului chi-pătrat Mantel-Cox a fost mai mică decât 0,001, ceea ce confirmă că această diferență între subploturile analizate este înalt semnificativă.

## CONCLUZII

Analiza statistică a performanței diagnostice a CEUS a relevat o sensibilitatea peste 90% pentru steatoza focală hepatică, aria liberă de steatoză și FNH. În cazul leziunilor maligne, CHC și metastaze hepatice, sensibilitatea a fost de aproximativ 80%. CEUS prezintă specificitate diagnostică înaltă în diagnosticul de steatoză hepatică și arie liberă de steatoză, urmate de hemangiomul hepatic și CHC, în timp ce metastazele hepatice, nodulii de regenerare, abcesul hepatic și FNH se situează imediat sub pragul de 90%.

Valorile optime ale sensibilității și specificității scorului LI-RADS CEUS în diagnosticul CHC se obțin în situația în care LR-4 și LR-5 sunt considerate diagnostice pentru CHC.

Analiza cantitativă a CEUS relevă în cazul FNH cea mai rapidă și cea mai intensă captare. Pe locul doi se situează carcinomul hepatocelular, care prezintă de asemenea umplere rapidă și intensă, iar cea mai lentă captare o prezintă hemangiomul hepatic.

Supraviețuirea la 5 ani a fost atinsă la 38,4% dintre pacienții fără insuficiență hepatică, în timp ce din celălalt subplot numai 17,9% au depășit 5 ani de viață de la diagnostic. Dintre pacienții cu ascită prezentă la stabilirea diagnosticului de CHC, numai un procent de 11,1% dintre aceștia au supraviețuit peste 5 ani, în timp ce în celălalt subplot procentul a atins 33,3%.

Cea mai bună supraviețuire la 5 ani au avut-o pacienții din clasa CTP A, urmați de cei din clasa CTP B, iar cel mai prost prognostic l-au avut cei din clasa CTP C. Procentul de pacienți BCLC 0 cu durata de supraviețuire peste 5 ani a fost de 64,1%, la cei BCLC A a fost 39,7%, iar la cei cu scor BCLC B 10,2%. Pacienții din clasa BCLC C și BCLC D au decedat înainte de finalul perioadei de urmărire de 5 ani.

Durata medie de viață a pacienților cu rezecția tumorală a fost de 3,16 ani, iar supraviețuirea la 5 ani a fost de 44,9%, în timp ce în cazul celor fără intervenție chirurgicală a fost în medie de 1,59 ani cu supraviețuire la 5 ani a fost de 13,3%.

Supraviețuirea la 5 ani în cadrul subplotului TACE a fost de 27,2%, în timp ce pacienți tratați cu sorafenib sau tratament simptomatic nu au depășit 4 ani de viață.