



UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

## HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ C ȘI RISCUL DE CANCER HEPATOCELULAR

- Infecția cu virusul hepatitei C

La nivel mondial, sunt estimate 70 de milioane de pacienți cu infecție cronică cu virusul hepatitei C (VHC). Lipsa capacității de corectare a polimerazei codificate de VHC împreună cu ratele de replicare ridicate au ca rezultat o rată mare de mutație și geneza unei cvasi-specii heterogene, dar strâns înrudite. VHC se transmite pe cale parenterală, apare în țările industrializate prin abuzul de droguri intravenos sau prin practici sexuale invazive și se transmite rar de la mamă la copil. Transmiterea a fost limitată prin îmbunătățirea standardelor de igienă. Spre deosebire de VHB, riscul de persistență virală și de dezvoltare a infecției cronice cu VHC la copii sunt mai mici decât la adulți. VHC are o prevalență foarte diferită în funcție de factorii demografici: aproximativ 1,6% în SUA, mai puțin de 0,5% în Europa de Nord și până la 3% în regiunile rurale ale României; regiunile cele mai afectate sunt Asia Centrală și de Est și Africa de Nord.

Infecția acută cu VHC este asimptomatică în majoritatea cazurilor și doar 15% din cazuri sunt simptomatice cu simptome precum oboseală, greață, dureri articulare sau semne de afectare a ficatului (icter și creșterea enzimelor hepatice). Majoritatea adulților dezvoltă infecție cronică (55-85%), 15-45% rezolvând infecția în primele șase luni. S-a raportat că 350 000-500 000 de persoane mor în fiecare an din cauza bolilor hepatice legate de VHC, cum ar fi ciroza hepatică sau hepatocarcinom (OMS 2016). Hepatita cronică C prezintă o evoluție clinică variabilă, variind de la modificări histopatologice ușoare până la hepatită foarte activă și dezvoltarea fibrozei hepatice, cirozei și cancerului hepatocelular (CHC) pe parcursul mai multor decenii.

Infecția cronică virală C este o boală lent progresivă caracterizată prin inflamație hepatică persistentă care are ca rezultat fibroză hepatică și ciroză





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

hepatică. Deoarece progresia fibrozei nu este liniară, estimarea prognosticului acesteia este dificilă. Inflamația hepatică persistentă duce la dezvoltarea cirozei la aproximativ 10-20% dintre pacienți peste 20 de ani, în timp ce alte studii raportează un risc de ciroză de 40% peste 30 de ani. Odată ce s-a dezvoltat fibroza de grad înalt sau ciroza, există un risc anual de apariție a CHC de 1-5%. Cu toate acestea, doar o minoritate de indivizi infectați cu VHC dezvoltă cancer, ceea ce sugerează o interacțiune complexă între expresia genelor virale și factorii gazdă și de mediu pentru a promova transformarea hepatocitelor și carcinogeneza.

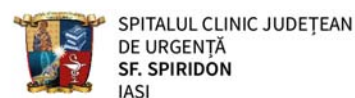
Mecanismele care stau la baza carcinogenezei asociate cu VHC sunt în principal efecte indirecte ale proceselor celulare gazdă de dereglare a virusului, inclusiv creșterea proliferării hepatocitelor și steatoza hepatică.

- **Factorii de risc pentru cancer hepatic la pacienții cu VHC**

Rata de progresie a CHC variază foarte mult în rândul pacienților cu infecție cronică cu VHC și acest lucru se datorează existenței unei interacțiuni complexe între factorii gazdă, virali și de mediu. Similar cu ceea ce a fost descris pentru HBV, cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea CHC la pacienții cu o infecție cronică cu VHC este **boala hepatică de bază**. În afară de aceasta, au fost identificați câțiva alți factori de risc concurenți care influențează riscul de CHC la pacienții cu VHC.

Pentru început, **sexul masculin și vârsta înaintată** au fost universal descrise ca factori de risc independenți pentru dezvoltarea CHC la pacienții cu o infecție cronică cu VHC.

De asemenea, o **coinfecție cu VHB sau HIV** pare să influențeze cursul unei infecții cu VHC. Mai multe studii au demonstrat precum coinfecția cu HIV favorizează progresia fibrozei și cirozei la pacienții cu VHC, rezultând un risc semnificativ crescut de boală hepatică severă. Ca rezultat, este larg acceptat că o coinfecție cu HIV la pacienții cu VHC crește, de asemenea, riscul de HCC în comparație cu pacienții monoinfecțați cu VHC. Cu toate acestea, date recente demonstrează că acest lucru nu mai este adevărat în contextul actual al terapiilor antiretrovirale combinate mai eficiente și al accesului crescut la terapia HCV.



De asemenea, pacienții cu **co-infecție VHB/VHC** au un risc mai mare de progresie spre ciroză și boală hepatică decompensată în comparație cu pacienții cu mono-infecție cu VHC. Deja în 1998, o meta-analiză a mai mult de 30 de studii caz-control a demonstrat un efect sinergic al HCV și HBV asupra incidenței HCC. Această observație a fost confirmată ulterior printr-o a doua meta-analiză chineză, care indică faptul că o infecție dublă cu HBV și HCV a fost asociată cu un risc mai mare de HCC decât fiecare infecție singură. În mod similar, un studiu italian a raportat o incidență anuală a HCC de 6,4% la pacienții coinfectați VHB/VHC, comparativ cu 2,0% și, respectiv, 3,7% la pacienții monoinfecțați cu VHB și, respectiv, VHC.

Pentru infecția dublă HBV/HCV, datele cercetării sugerează că starea de replicare a HBV este factorul crucial care afectează riscul de HCC. Pacienții cu VHC cu replicare activă a VHB au un risc de două ori mai mare de HCC comparativ cu cei cu VHB și VHC latente, în timp ce riscul la pacienții coinfectați cu niveluri nedetectabile de ADN VHB este similar cu cel al pacienților cu VHC mono-infecțați.

În mod intrigant, anumite **genotipuri de VHC** par să fie asociate cu un risc mai mare de HCC, în special genotipul 3, care este asociat cu un risc cu 80% mai mare de HCC comparativ cu genotipul 1.

Similar cu ceea ce este descris pentru HBV, există asocieri semnificative între **factorii de stil de viață** și riscul de HCC la pacienții cu HCV. O meta-analiză a arătat o creștere semnificativă a riscului relativ de HCC la fumători comparativ cu nefumătorii. De asemenea, s-a demonstrat că consumul de alcool accelerează fibroza hepatică la pacienții infectați cu VHC, ceea ce duce la un risc crescut de progresie spre ciroză și HCC. Interesant, studiile au indicat că efectul sinergic al alcoolului asupra riscului de HCC la pacienții cu VHC nu este limitat la băutorii mari și că, chiar și consumul de alcool ușor până la modest poate promova dezvoltarea cirozei (și a HCC ulterioară) la pacienții cu VHC.

VHC vine și cu un risc crescut de HCC la pacienții cu **diabet zaharat**. O meta-analiză care evaluează asocierea dintre DZ și CHC la pacienții cronici cu VHC a indicat un risc crescut de 2 până la 3 ori de dezvoltare a CHC la pacienții diabetici și cu infecție VHC.

În cele din urmă, **NAFLD** este o caracteristică proeminentă a unei infecții cronice cu VHC. Studiile au identificat în mod constant steatoza (legată de NAFLD) ca un factor independent asociat cu progresia fibrozei la pacienții cu VHC. Ca atare,



nu este surprinzător să vedem că mai multe studii au demonstrat că steatoza la pacienții cu VHC este, de asemenea, strict asociată cu dezvoltarea HCC.

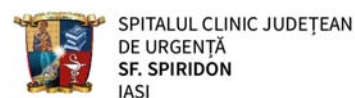
- **Tratamentul antiviral și riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular**

Majoritatea studiilor care se bazează pe terapii fără Interferon au raportat că un răspuns virusologic susținut (SVR), adică o terapie antivirală de succes care poate eradica HCV, a redus riscul de apariție a cancerului hepatocelular independent de stadiul de fibroză.

- **Importanța supravegherii**

Rezultatul prognostic prost după diagnosticarea tardivă a CHC, tratamentele curative limitate și perioada subclinică prelungită a CHC subliniază necesitatea urgentă a diagnosticului precoce. În prezent, doar 30-40% dintre pacienți sunt diagnosticați în stadii incipiente. Stratificarea pacienților cu risc și diagnosticarea precoce a CHC ar trebui să fie un obiectiv principal pentru cercetările viitoare. Cofactori precum vârsta mai mare de 40 de ani, sexul masculin, durata infecției, consumul de alcool, fumatul de țigară, co-infecția cu VHB și VHC, HDV sau HIV, expunerea la aflatoxina B1 și în special sindromul metabolic ca și cofactor ar trebui luate în considerare pentru stratificarea pacienților care au nevoie de o monitorizare atentă deoarece prezintă un risc ridicat de a dezvolta CHC. Supravegherea poate reduce mortalitatea cu până la 37% folosind ecografia abdominală și nivelurile serice de  $\alpha$ -fetoproteină.

HCC poate fi diagnosticat prin imagistica prin rezonanță magnetică, tomografie computerizată și ultrasonografie. Dacă nu există un aspect tipic, poate fi necesară o biopsie pentru diagnostic. Cu toate acestea, HCC timpurii sunt greu de distins de nodulii displazici. Ghidurile recomandă supravegherea la fiecare șase luni pentru populațiile cu risc.





UNIUNEA EUROPEANĂ



Instrumente Structurale  
2014-2020

Acest material a fost realizat în cadrul proiectului "Program regional de prevenire, depistare precoce (*screening*), diagnostic și direcționare către tratament al pacienților cu boli hepatice cronice secundare infecțiilor virale cu virusuri hepatice B/D și C din regiunile Nord-est și Sud-est - LIVE(RO)2 - EST" POCU/755/4/9/136209, Cod SMIS: 136209 implementat de Universitatea de Medicină și Farmacie "Grigore T. Popa" din Iași în calitate de beneficiar, proiect cofinanțat din Fondul Social European prin Programul Operațional Capital Uman 2014-2020.

Communication Specialist - Prof. univ. dr. Carol Stanciu  
Expert monitorizare acțiuni informare/educare regiunea SE - Asist. univ. dr. Laura Huiban  
Expert monitorizare acțiuni informare/educare regiunea NE - Ivona Burduja

Universitatea de Medicină și Farmacie „Grigore T. Popa” din Iași  
Str. Universității nr. 16, 700115, Iași, România

[www.umfiasi.ro](http://www.umfiasi.ro)

Manager proiect,

Prof. Dr. Anca Victorița TRIFAN

Email: [proiecte.europene@umfiasi.ro](mailto:proiecte.europene@umfiasi.ro)



SPITALUL CLINIC JUDEȚEAN  
DE URGENȚĂ  
SF. SPIRIDON  
IAȘI