

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„VICTOR BABEȘ” DIN TIMIȘOARA
FACULTATEA DE MEDICINĂ
Departamentul VII MEDICINA INTERNA II**

BURCIU V. CĂLIN



TEZĂ DE DOCTORAT

**DIAGNOSTICUL ȘI PROGNOSTICUL ÎN CARCINOMUL
HEPATOCELULAR - O ABORDARE
PLURIDIMENSIONALĂ**

Conducător științific

PROF. DR. ROXANA ȘIRLI

**Timișoara
2024**

PARTEA GENERALĂ

Cancerul hepatic reprezintă o problemă de sănătate importantă la nivel mondial, fiind a doua cauză de deces prin cancer. În timp ce China poartă cea mai mare povară, cu peste 50% din cazurile raportate, Asia de Est înregistrează cea mai mare rată a incidenței la 100.000 de locuitori. România și R. Moldova sunt lideri în Europa în materie de rată de incidență. Corelația dintre mortalitate și rata de incidență subliniază severitatea carcinomului hepatocelular (HCC).

Multipli factori contribuie la apariția HCC, ciroza fiind factorul de risc principal. Hepatitele virale cronice, în special infecțiile cu VHB și VHC, cresc semnificativ riscul, fiind asociate de asemenea cu consumul cronic de alcool. Tulburările metabolice precum obezitatea și diabetul, și afecțiunile genetice precum hemocromatoza, reprezintă de asemenea factori de risc pentru apariția HCC. Strategiile de prevenire includ vaccinarea universală împotriva VHB, terapiile antivirale pentru infecțiile cu VHB și VHC și modificările stilului de viață, cum ar fi reducerea consumului de alcool și gestionarea tulburărilor metabolice. Medicamente precum aspirina, statinele și metforminul prezintă, de asemenea, potențial în prevenirea HCC, deși sunt necesare cercetări suplimentare pentru recomandări definitive.

Progresele recente în tratarea infecțiilor cronice cu VHB și VHC au condus la rezultate foarte bune în clearance și supresie virală, reducând riscul de HCC. Chiar și așa, riscul de a dezvolta HCC persistă la aceste grupuri, evidențiind necesitatea unei supravegheri continue, principalul grup de risc fiind pacienții cu ciroză hepatică. Recomandările de screening sunt adaptate factorilor de risc individuali, severității bolii hepatice și comorbidităților acestora.

Metodele de screening includ teste serologice și imagistice, cu ecografia abdominală fiind instrumentul principal, deși eficacitatea acestora variază în funcție de expertiza operatorului și de caracteristicile pacientului. Combinarea ecografiei cu teste serologice precum AFP îmbunătățește rata de detecție. Intervalul optim de supraveghere rămâne incert, cu recomandări variind de la 3 la 12 luni. Supravegherea bianuală pare optimă, în special pentru detectarea HCC în stadiu incipient și pentru îmbunătățirea rezultatelor terapeutice ale acestor pacienți.

Diagnosticul se bazează pe metodele imagistice, acestea jucând un rol esențial în identificarea HCC. Ecografia cu substanță de contrast (CEUS) prezintă o bună specificitate (Sp) și valoare predictivă pozitivă (PPV), deși sensibilitatea sa (Se) este ușor mai mică, în special pentru nodulii mai mici. Tomografia computerizată (CT) și imagistica prin rezonanță magnetică (RMN) cu substanță de contrast, datorită criteriilor specifice, hipercaptarea în faza arterială (APHE) și wash-out în faza tardivă, sunt esențiale pentru diagnosticul de HCC. Diagnosticul patologic prin biopsie este recomandat pentru leziunile fără un diagnostic imagistic clar. CEUS este de asemenea util și în caracterizarea trombozei venei porte (PVT), cu Sp și Se bune.

Biomarkerii precum AFP, des-gamma-carboxy protrombina (DCP) și glipican-3 (GPC3) sunt utili în diagnosticarea HCC, dar au anumite limitări, determinând alegerea unei abordări combinate pentru o precizie diagnostică mai mare. Scorurile noi precum scorul GALAD arată performanțe promițătoare pentru diagnostic, confirmând superioritatea algoritmilor comparativ cu utilizarea unui singur biomarker.

Stadializarea HCC integrează dimensiunile tumorii și funcția hepatică, influențând prognosticul. Cel mai utilizat sistem de clasificare este Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC). BCLC clasifică pacienții în stadii de prognostic, ghidând spre opțiunea terapeutică optimă. Complicațiile asociate HCC sunt multiple, printre acestea fiind tromboza portală sau sindroamele paraneoplazice (PNS).

PNS trebuie luate în considerare și căutate la diagnosticarea și stadializarea HCC din cauza posibilei lor influențe asupra supraviețuirii pacienților. Printre acestea se numără eritrocitoza,

trombocitoza, hipercolesterolemia sau hipoglicemia. Tratatamentul este influențat de stadializarea BCLC, diagnosticarea precoce astfel fiind asociată unei palete terapeutice mai vaste.

Teza este împărțită în trei capitole, fiecare având un obiectiv specific legat de studiul HCC. Primul capitol își propune să evalueze eficacitatea a cinci biomarkeri atât în mod independent, cât și în combinație, folosind un model statistic pentru a aprecia abilitatea lor în diagnosticul HCC. Al doilea capitol examinează performanța CEUS și utilizarea AFP în caracterizarea PVT. Al treilea capitol explorează prevalența, caracteristicile clinice și influența asupra supraviețuirii la pacienții cu HCC și SNP, evaluând impactul fiecărui SNP asupra supraviețuirii pacienților.

OBIECTIVE GENERALE

1. Să evalueze și să compare capacitățile de diagnostic ale cinci biomarkeri (AFP, AFP-L3, DCP, CK19 și GPC3) în prezicerea prezenței HCC într-o cohortă de pacienți din vestul României.
2. Să investigheze posibila integrare a biomarkerilor într-un model statistic pentru evaluarea probabilității HCC și să o compare cu scorul GALAD.
3. Evaluarea sensibilității și specificității ecografiei cu substanță de contrast în distingerea între PVT benign și malign.
4. Examinarea corelației dintre nivelurile de AFP și natura PVT și posibila asociere cu CEUS într-un scor de diagnostic.
5. Investigarea epidemiologiei sindroamelor paraneoplazice la pacienții diagnosticați cu HCC.
6. Evaluarea impactului sindroamelor paraneoplazice asupra supraviețuirii pacienților cu HCC.

1. MATERIALE ȘI METODE

Diagnosticul cirozei hepatice și HCC

Diagnosticul cirozei hepatice și HCC s-a bazat pe o combinație de observații clinice, elastografie hepatică folosind FibroScan® și diverse scoruri biologice, cum ar fi FibroTest-ActiTest și FibroMax. Criteriile de diagnosticare a HCC au urmat ghidurile EASL, care implică detectarea leziunilor hepatice după un model specific de flux sanguin observat prin tehnici imagistice precum CEUS, CE-CT sau CE-RMN, stadializarea fiind realizată conform clasificării BCLC.

Evaluarea biomarkerilor

Au fost efectuate evaluări clinice, colectarea istoricului medical și teste ale funcției hepatice, și au fost analizați următorii biomarkeri specifici: AFP, AFP-L3, DCP, GPC3 și CK19. Scorul GALAD a fost calculat folosind formula specifică acestuia. Probele de sânge au fost colectate, centrifugate și stocate pentru analiza biomarkerilor utilizând kituri ELISA. Valorile DCP și AFP-L3 au fost măsurate folosind kituri de la Cusabio®, AFP și GPC3 cu R&D Systems® și CK19 cu kituri de la ABclonal®. Valorile prag pentru biomarkeri s-au bazat pe cercetări anterioare, cu limite specifice pentru AFP, AFP-L3, DCP, CK19 și GPC3 stabilite pentru a optimiza acuratețea diagnosticului.

Diagnosticul PVT și cuantificarea AFP

Valorile AFP au fost măsurate din probe de sânge venos obținute de la pacienți aflați în repaus alimentar, folosind un sistem vacutainer fără anticoagulant. Serul a fost extras în patru ore de la colectare, cu un volum minim de 0,5 ml necesar pentru analiză. Măsurarea AFP a fost efectuată folosind analizoarele VITROS® XT 7600 și VITROS® XT 3600. Aceste analizoare au un prag de sensibilitate de 0,24 ng/mL, ceea ce înseamnă că pot detecta niveluri de AFP de până la 0,24 ng/mL. Dintre cei 101 de participanți, 81 aveau niveluri serice de AFP documentate. Au fost utilizate valori prag ale AFP de 20 ng/mL și 200 ng/mL conform ghidurilor EASL.

Diagnosticul PVT a fost stabilit inițial în timpul examinărilor ecografice, utilizând ecografe de înaltă rezoluție, cum ar fi GE Healthcare Logic E9 și Philips Epiq7. Suspiciunea s-a bazat pe ecogenitatea crescută în lumenul venei porte, un semn de potențială tromboză. CEUS a fost utilizat pentru a face distincția între tipurile de PVT benigne și maligne. Această tehnică a fost utilizată în concordanță cu recomandările Federației Europene a Societăților pentru Ultrasonete în Medicină și Biologie, asigurând un diagnostic standardizat și precis. CE-CT sau CE-RMN au fost folosite ca metode de referință de diagnostic, ulterior radiologi experți au analizat imaginile pentru a determina natura și extensia PVT.

Diagnosticul SNP

Fără criterii de diagnostic universal recunoscute pentru PNS la pacienții cu HCC, am aplicat criterii derivate din literatura de specialitate existentă. Eritrocitoza a fost determinată de o concentrație de hemoglobină peste 16,5 g/dL sau de un număr de celule roșii din sânge peste $5,5 \times 10^{12}/L$ la bărbați. La femei, eritrocitoza a fost indicată de un nivel al hemoglobinei care depășește 15 g/dL sau un număr de eritrocite peste $5,0 \times 10^{12}/L$. În mod crucial, am exclus alte afecțiuni precum policitemia vera și tulburările mieloproliferative pentru ambele sexe. Hipoglicemia a fost definită prin niveluri de glucoză sub 64,98 mg/dL, hipercolesterolemia a fost identificată cu niveluri de colesterol seric depășind 220,42 mg/dL, iar trombocitoza a fost diagnosticată printr-un număr de trombocite peste $400 \times 10^9/L$.

Analiza statistică și declarația Comisiei de Revizuire Instituțională

Studiul, o dovadă a angajamentului său față de cercetarea etică, a aderat la liniile directoare prezentate în Declarația Asociației Medicale Mondiale de la Helsinki, cu aprobarea comitetelor locale de etică a cercetării și a comitetelor de examinare a universității și a spitalului. Analiza statistică a folosit MedCalc Versiunea 19.4 și Microsoft Office Excel 2019, generând statistici descriptive pentru datele demografice, antropometrice și clinice ale pacienților. Normalitatea distribuției datelor a fost evaluată folosind testul Kolmogorov-Smirnov, cu teste statistice adecvate aplicate în consecință. Analiza ariei de sub curbă (AUC) a determinat valorile limită discriminatorii, optimizând sensibilitatea și specificitatea. Analizele de regresie univariată și multivariată au identificat factorii asociați cu prezența HCC, utilizând criteriul de informare Akaike pentru selecția variabilelor. Analiza de supraviețuire Kaplan-Meier a estimat probabilitățile de supraviețuire și timpii medii de supraviețuire. Semnificația statistică pentru toate testele a fost menținută la $p < 0,05$, asigurând constatări și interpretări solide.

2. REZULTATE

2.1 ROLUL DE DIAGNOSTIC ȘI PREDICȚIE AL BIOMARKELOR HCC

2.1.1 Rolul de diagnostic al nivelurilor AFP, AFP-F3, DCP, Glypican și CK 19

Studiul a implicat 154 de participanți care fuseseră deja identificați cu ciroză hepatică. Dintre aceștia, 95 de participanți (61,7%) s-au dovedit a avea HCC, conform evaluărilor clinice, testelor

biologice și imagisticii radiologice. Acești pacienți au fost clasificați în două grupuri pe baza prezenței HCC: un grup a cuprins 95 de pacienți cu ciroză hepatică și HCC și un grup de control format din 59 de pacienți care aveau ciroză hepatică, dar nu au dezvoltat HCC.

O examinare aprofundată axată pe nivelurile de GPC3 diferențiate în funcție de sex a arătat că, în rândul pacienților cu HCC, nivelurile mediane de GPC3 între bărbați și femei nu au prezentat o diferență semnificativă (cu valori medii pentru bărbați la 424,24, variind de la 150,45 la 6422,11, iar pentru femei la 373,66, variind de la 129,48 la 10032,18, $p=0,6770$). Pe de altă parte, pentru pacienții fără HCC, a existat o diferență semnificativă, deoarece femeile au prezentat niveluri medii de GPC3 considerabil mai mari decât bărbații (364,57 [170,93-611,17] pentru femei față de 219,56 [29,75-699,96] pentru bărbați, $p=0,0027$).

Pentru întregul grup de participanți ($n=154$), concentrațiile mediane pentru AFP, AFP-L3, DCP, GPC3 și CK19 au fost raportate ca 31,06 (variind de la 0,25 la 1423), 2,68 (de la 0,09 la 98,1), 1,49 (de la 0,1 la 1061), 319,15 (de la 29,75 la 10032,18) și, respectiv, 1,31 (de la 0,13 la 41,91). Au existat diferențe semnificative în acești biomarkeri între participanții diagnosticați cu HCC și cei care nu au fost, toți prezentând o variație semnificativă ($p<0,0001$), cu excepția CK19 ($p=0,0763$).

Aplicând valori de prag specifice pentru diagnosticarea HCC la 95 de subiecți cu HCC — 20 ng/dL pentru AFP, 7% pentru AFP-L3, 40 ng/mL pentru DCP, 0,0414 ng/mL pentru GPC3 și 6,25 ng/mL pentru CK19 — s-a constatat că 80 din 95 de pacienți (84,2%) au prezentat niveluri crescute de AFP, 66 (69,5%) au avut niveluri crescute de AFP-L3 și 94 (98,5%) au prezentat niveluri crescute de DCP. La 52 de pacienți (54,7%), toți cei trei indicatori au fost peste limitele normale. Investigații ulterioare asupra celor 15 pacienți cu HCC cu niveluri de AFP sub pragul de 20 ng/dL au arătat că 12 aveau niveluri de DCP care depășeau 40 ng/mL. Această ajustare a crescut acuratețea detectării HCC de la 84,2% la 96,8%. Utilizarea valorilor CK-19 și GPC3 a îmbunătățit concomitent precizia de identificare a pacienților cu HCC de la 84,2% la 92,6%. DCP a fost mai eficient decât GPC3 și CK19 ($p<0,0001$). Nu a existat o diferență semnificativă statistic în performanță între AFP și AFP-L3; cu toate acestea, ambele au fost mai predictive pentru prezența HCC decât GPC3 ($p<0,0001$) și CK19 ($p<0,0001$). Mai mult, GPC3 a fost mai precis în identificarea HCC decât CK19 ($p=0,0067$).

2.1.2 Scorurile GALAD și GALKA pentru prezicerea prezenței HCC

În cercetarea noastră, scorul GALAD a fost calculat pentru toți participanții, arătând o medie de -1,34, variind între -5,08 și 7,26. Cea mai eficientă valoare de prag pentru scorul GALAD în prognozarea apariției HCC a fost identificată la o valoare mai mare de 0,19. Acest prag a demonstrat o precizie ridicată (AUC: 0,98) cu un IC 95% între 0,949 și 0,997. De asemenea, a arătat o Se de 93,7%, Sp de 91,5%, un NPV de 90,1% și un PPV de 94,7%.

Au fost utilizate analize de regresie univariată și multivariată pentru a stabili un scor prognostic nou, concentrându-se pe biomarkerii discutați anterior. Analiza univariată a evidențiat diferențe semnificative între indivizii cu și fără HCC în mai mulți factori: vârstă, ALT, AFP, AFP-L3, DCP, GPC3, CK19, nivelurile de bilirubină serică și albumine serice, toate prezentând variații semnificative ($p<0,001$ pentru fiecare), cu excepția nivelurilor serice de bilirubină și albumină unde $p=0,001$. Pentru analiza de regresie multivariată, a fost aplicat un prag de semnificație de 0,05 pentru a discerne variabilele asociate semnificativ cu prezența HCC. Acest proces a folosit trei modele de regresie diferite.

Construcția modelului de regresie a urmat o abordare de selecție progresivă, utilizând AIC pentru a determina modelul cel mai potrivit. Modelul care a încorporat AFP, AFP-L3, GPC3, CK19 și nivelurile de albumină serică a apărut ca predictor superior pentru apariția HCC. Acest model a arătat o eficacitate semnificativă cu AFP ($p=0,0001$, coeficient beta = $0,00069 \pm 0,00016$, OR=0,985 cu un IC de 0,973-0,997), AFP-L3 ($p=0,0031$, coeficient beta = $0,0005 \pm 0,00016$, OR=1,087 cu un

IC de 1,008-1,166), GPC3 ($p=0,0013$, coeficient beta = $0,000066 \pm 0,000020$, OR=0,924 cu un IC de 0,913-0,961), CK19 ($p=0,038$, coeficient beta = $0,01 \pm 0,005$, OR=0,942 cu un IC de 0,924-0,976) și albumină serică ($p<0,0001$, coeficient beta = $0,235 \pm 0,041$).

Pe baza acestor predictori, scorul GALKa a fost creat după cum urmează: $0,005 * \text{AFP-L3} + 0,00069 * \text{AFP} + 0,000066 * \text{GPC3} + 0,01 * \text{CK19} + 0,235 * \text{Albumină serică} - 0,277$. Acest scor a fost calculat pentru toți participanții, determinând un prag optim pentru prezicerea HCC la o valoare mai mare de 0,32. Acest prag a atins o AUC de 0,98, cu un Se de 96,8%, Sp de 93%, PPV de 95,8% și NPV de 94,8%.

Capacitatea de predicție a scorului GALKa nou propus a fost comparată cu cea a scorului GALAD, fără a se observa vreo diferență semnificativă în performanța acestora ($p=0,792$). Aceste scoruri au fost evaluate pentru eficacitatea lor în prezicerea apariției PVT. Analiza nu a evidențiat nicio diferență semnificativă în capacitățile lor predictive, scorul GALAD arătând un AUC de 0,67 (IC 95%: 0,593 până la 0,746), iar scorul GALKa prezentând un AUC de 0,63 (IC 95%: 0,553 până la 0,710), cu o valoare p de 0,4918. Cu toate acestea, scorul GALAD a demonstrat performanțe superioare în prezicerea dimensiunilor mai mari ale HCC (mai mari de 5 cm), realizând un AUC de 0,78 (IC 95%: 0,716 până la 0,850) comparativ cu scorul GALKa, care a avut un AUC de 0,69 (IC 95%: 0,619 până la 0,770), cu o valoare p semnificativă de 0,0069.

2.2 UTILITATEA CEUS SI AFP PENTRU CARACTERIZAREA PVT ÎN HCC

Cercetarea a cuprins 101 participanți diagnosticați cu ciroză hepatică și PVT, dintre care 73 de bărbați și 28 de femei. Vârsta medie a subiecților a fost de 62,7 ani, cu o deviație standard de 9,2 ani. În cadrul grupului de studiu de pacienți cu ciroză, dar fără HCC, 29,2% (7 din 24) au fost clasificați ca Child-Pugh A, 41,6% (10 din 24) ca Child-Pugh B și restul de 29,2% (7 din 24) ca Child-Pugh C. Dintre cei cu ciroză și HCC, 19,5% (15 din 77) au fost clasificați ca Child-Pugh A, 49,3% (38 din 77) ca Child-Pugh B și 31,2% (24 din 77) ca Child-Pugh C. Scorul mediu MELD a fost de 15,9 (cu o deviație standard de 7,1) pentru pacienții cu ciroză fără HCC și 15,8 (cu o deviație standard de 7,1) pentru cei cu ciroză și HCC, fără evidențierea vreunei diferențe semnificative între cele două grupuri ($p=0,9616$).

În studiu, lungimea medie a splinei pentru participanții fără HCC ($n=24$) a fost de 16 cm, cu o deviație standard de 3,3 cm, iar 83,3% (20 din 24) au prezentat splenomegalie (dimensiunea splinei mai mare de 12 cm). Pentru cei diagnosticați cu HCC ($n=77$), diametrul mediu al splinei a fost măsurat la 14,2 cm, cu o deviație standard de 2,7 cm, 76,6% (59 din 77) având splenomegalie ($p=0,0085$). Participanții cu TIV ($n=75$) au avut o lungime medie a splinei de 13,9 cm, cu o abatere standard de 3,1 cm. În schimb, indivizii cu TIV benign ($n=26$) au prezentat o lungime medie de 16,2 cm, cu o abatere standard de 3 cm ($p=0,0015$).

2.2.1 Nivelurile serice ale AFP pentru caracterizarea PVT

Valorile serice de AFP au fost măsurate la 81 dintre participanți (80,2%), 20 fără HCC (24,7%) și 61 cu HCC (75,3%). Dintre acestea, nivelurile de AFP au fost sub 20 ng/dL la 33,3% (27/81) dintre indivizi, între 20 și 199 ng/dL la 18,5% (15/81) și 200 ng/dL sau mai mari la 48,2% (39/81). Pacienții cu HCC au prezentat niveluri medii de AFP semnificativ crescute în comparație cu cei fără HCC ($p < 0,0001$).

Luând în considerare rezultatele CT/RMN, în grupul cu niveluri de AFP sub 20 ng/dL ($n=27$), PVT a fost clasificată drept benignă în 77,8% (21/27) din cazuri, iar malignă (TIV) a fost identificat în 22,2% (6/27). În lotul cu niveluri de AFP între 20 și 199 ng/dL ($n=15$), TIV a fost găsit în 73,3% (11/15) și PVT benignă în 26,7% (4/15). Pentru participanții cu niveluri de AFP de 200 ng/dL sau peste ($n=39$), toți (100%) au avut TIV.

Folosind niveluri de AFP sub 20 ng/dL pentru a exclude HCC în clasificarea PVT, 78% (21/27) au fost identificate cu precizie ca având PVT benign. În schimb, folosind un prag de AFP de 200 ng/dL sau mai mult ca criteriu pentru HCC, toți participanții (39/39) au fost identificați corect ca având TIV. A existat o asociere semnificativă statistic între concentrațiile de AFP și identificarea PVT folosind CEUS (coeficient de corelație = 0,28, $p = 0,0098$) și CT/RMN (coeficient de corelație = 0,3, $p = 0,0057$). Cu toate acestea, nu a fost observată nicio relație semnificativă între nivelurile de AFP și amploarea PVT ($p = 0,4458$).

2.2.2 Performanța CEUS pentru Caracterizarea PVT

Pe baza rezultatelor evaluării CEUS, TIV a fost identificat la 74,3% (75 din 101) dintre participanți. Între timp, atunci când au fost evaluate folosind tehnici imagistice de referință, cum ar fi CT/RMN cu contrast, s-a constatat că 72,3% aveau TIV. O asociere notabilă a fost identificată între dimensiunea leziunilor HCC și extensia PVT (coeficient de corelație = 0,24, $p = 0,0318$), precum și între extensia PVT și morfologia HCC (fie că a fost unică, multicentrică sau difuză) (coeficient de corelație = 0,33, $p = 0,003$). În cadrul grupului cu PVT benignă, 40% (2 din 5) au prezentat HCC multicentric. Între timp, dintre cei cu TIV, 20,8% (15 din 72) au avut o singură tumoră mai mică de 50 mm, 6,9% (5 din 72) au avut o singură tumoră mai mare de 50 mm, 55,6% (40 din 72) au prezentat HCC multicentric, iar 16,7% (12 din 72) au prezentat HCC difuz.

Eficacitatea CEUS în identificarea naturii PVT a fost foarte bună, prezentând o sensibilitate de 98,6% (95% CI 92,6–100%) și o specificitate de 89,3% (95% CI 71,8–97,7%). 97% (98 din 101) dintre participanți au fost caracterizați cu exactitate de CEUS ca având fie PVT benignă, fie TIV, cu CE-CT/RMN ca reper. Compararea dintre cei diagnosticați cu HCC și cei fără HCC nu a arătat o variație semnificativă în precizia clasificărilor: 97,4% (75 din 77) față de 95,8% (23 din 24), $p = 0,7757$.

2.2.3 Performanța utilizării combinate a nivelurilor serice de AFP și CEUS pentru caracterizarea PVT

A fost efectuată o analiză de regresie univariată pentru a explora relația dintre identificarea PVT utilizând concentrațiile serice de AFP și CEUS, comparativ cu valoarea de referință furnizată de CT/RMN cu contrast. Constatările au demonstrat corelații semnificative pentru identificarea PVT prin nivelurile CEUS și AFP în raport cu referința standard ($p < 0,001$ și, respectiv, $p = 0,006$).

O analiză ulterioară prin regresie logistică multivariată, care a încorporat atât datele PVT derivate din CEUS, cât și concentrațiile serice ale AFP, a confirmat asocierea lor cu identificarea PVT prin CT/RMN, fiind semnificativă pentru PVT prin CEUS ($\beta = 0,88 \pm 0,05$, $p < 0,001$) și nivelurile AFP ($\beta = 0,16 * 10^{-4} \pm 0,0000026$, $p < 0,03$). Utilizarea acestor variabile într-un model de regresie compus a creat un scor pentru clasificarea PVT: $0,88 * (1 \text{ pentru PVT malign clasificat prin CEUS}, 0 \text{ pentru benign}) + 0,16 * 10^{-4} * \text{niveluri AFP}$.

Pragul acestui model pentru caracterizarea cu precizie a PVT maligne a fost stabilit la $>0,92$, demonstrând performanțe de diagnostic excepționale (AUC = 0,99), cu o sensibilitate de 98,21% (Interval de încredere 95%, CI, 90,4–100%), specificitate de 100% (CI 86,3–100%), un PPV de 100%, un NPV de 96,2%, un raport de probabilitate pozitiv (+LR) de 8,18 și un raport de probabilitate negativ (-LR) de 0,018. Comparând valorile AUC, scorul PVT a prezentat performanțe superioare în distingerea PVT față de CEUS (AUC de 0,99 față de 0,93, $p = 0,025$) și concentrațiile serice AFP (AUC de 0,99 față de 0,96, $p = 0,047$).

2.3 SINDROME PARANEOPLASTICE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

2.3.1 Frecvența SNP la persoanele cu HCC

Acest studiu a implicat 378 de indivizi diagnosticați cu HCC, cu vârste cuprinse între 32 și 93 de ani, vârsta medie fiind de $64,86 \pm 8,85$ ani. Populația a inclus 70,6% bărbați (257) și 29,4% femei (111). Participanții au fost clasificați în două grupuri în funcție de apariția PNS: cei cu PNS ($n = 97$) și cei fără PNS ($n = 281$). Grupul cu PNS a reprezentat 25,7% din întreaga populație studiată, prezentând diverse sindroame paraneoplazice precum hipoglicemie (6,9%), eritrocitoză (4,5%), hipercolesterolemie (10,9%) și trombocitoză (3,4%). Vârsta medie a pacienților din grupul PNS-pozitiv a fost de $64,2 \pm 8,35$ ani, cu un procent semnificativ mai mare de bărbați (82,5%) comparativ cu procentul general de bărbați din cohorta HCC (70,6%) ($p = 0,0226$).

Conform clasificării Child-Pugh, evaluarea participanților a arătat că grupul PNS-pozitiv a avut o incidență mai mare a stadiului Child-Pugh C (31,8%), sugerând o legătură între PNS și un stadiu mai sever al bolii în HCC. În plus, s-a observat că 90,7% dintre pacienții cu HCC și PNS prezentau ciroză hepatică, iar invazia vasculară a fost observată la 41,2% dintre acești pacienți, fiind mai frecventă decât la cei fără PNS (30,6%) ($p = 0,0731$).

Grupul cu PNS a arătat valori ale AFP, care au fost, în medie, de cinci ori mai mari decât cele din grupul fără PNS, o diferență semnificativă statistic ($p < 0,0001$). Hipoglicemia a fost găsită la 27,3% dintre pacienți și a fost legată de o incidență mai mare în categoria Child-Pugh C. În schimb, eritrocitoza și hipercolesterolemia, prezente la 19,3% și, respectiv, 43,2% dintre pacienți, au indicat un prognostic mai favorabil în rândul pacienților clasificați în stadiile Child-Pugh A-B.

Dintre pacienții cu PNS, afecțiunile identificate au inclus hipoglicemia în 26,8%, eritrocitoza în 17,5%, hipercolesterolemia în 42,3% și trombocitoza în 13,4%. Din punct de vedere etiologic, apariția PNS a fost asociată cel mai frecvent cu infecția cu virusul hepatitei C (33%), în timp ce MASLD a avut cea mai mică rată de asociere, la 13,4%. Analiza multivariată a subliniat importanța diferiților factori, inclusiv valorile albuminei, bilirubinei totale, AFP, prezența diabetului și dimensiunea tumorii mai mică de 5 cm, în special în grupul cu PNS pozitiv, comparativ cu cei fără PNS.

2.3.2 Corelația dintre supraviețuirea pacienților și SNP

Pentru pacienții cu SNP, perioada mediană de supraviețuire a fost de 145 de zile, variind de la 1 la 2819 zile. Acest lucru contrastează cu o supraviețuire mediană de 208 zile, în același interval, pentru persoanele care nu se confruntă cu aceste SNP, fără diferență statistică semnificativă ($p = 0,3286$).

Într-o analiză de tip corespondență cu 97 de subiecți din grupul non-SNP, pe baza unor factori precum vârsta, sexul, testele biologice, scorul Child-Pugh și stadiul BCLC, au fost observate variații semnificative. Mai exact, indivizii cu eritrocitoză au prezentat diferențe notabile în dimensiunea tumorii, albumină și nivelurile de AFP în comparație cu cei fără sindrom paraneoplazic, cu valori $p < 0,001$. Cu toate acestea, nu s-a găsit nicio diferență semnificativă statistic în timpul median de supraviețuire între pacienții cu eritrocitoză și cei fără SNP (480 vs. 204 zile, $p = 0,2755$). Această observație a rămas consecventă în analiza de subgrup a perechilor corespondente.

Pacienții care prezintă hipoglicemie au prezentat diferențe semnificative în ceea ce privește vârsta și dimensiunea tumorii, în contrast cu cei fără SNP ($p < 0,0001$). În ciuda faptului că sunt mai tineri și au tumori mai mari, timpul lor median de supraviețuire a fost semnificativ mai scurt (130 față de 220 de zile, $p = 0,0428$). Comparația bazată pe corespondență, totuși, nu a evidențiat nicio disparitate semnificativă.

Analiza supraviețuirii la pacienții cu trombocitoză nu a arătat o diferență semnificativă în timpul median de supraviețuire în comparație cu cei fără SNP (53 vs. 220 de zile, $p = 0,0737$). Un rezultat similar a fost observat în comparația bazată pe corespondență (61 vs. 233 de zile, $p = 0,0831$).

3. DISCUȚII

3.1 ROLUL DE DIAGNOSTIC ȘI PREDICȚIE AL BIOMARKELOR HCC

HCC reprezintă o provocare semnificativă pentru sănătatea publică, atribuindu-se ratelor sale ridicate de deces. Detectarea precoce este esențială în combaterea acestei malignități, iar o strategie de screening consistentă poate facilita acest lucru. Ghidurile EASL și AASLD pledează pentru ecografiile bianuale, însoțite opțional de testarea AFP, ca metodă de screening pentru HCC. În schimb, ghidurile din Asia favorizează utilizarea biomarkerilor în acest scop. Eficacitatea biomarkerilor de sânge în supravegherea persoanelor cu risc de HCC este dezbătută în rândul cercetătorilor și profesioniștilor din domeniul sănătății din cauza variabilității Se și Sp în cadrul studiilor, diversității grupurilor de participanți și valorilor de prag diferite.

În acest studiu am examinat eficacitatea a cinci biomarkeri specifici, analizați din aceeași cohortă, în diagnosticarea HCC. Am observat că concentrațiile de AFP au fost semnificativ crescute la pacienții cu HCC comparativ cu cei cu ciroză ($p < 0,0001$). Acest lucru se aliniază cu constatările din alte studii. Cu toate acestea, valoarea limită aleasă influențează diagnosticul Se și Sp. Utilizarea unui prag de 20 ng/mL pentru diagnosticarea HCC în analiza noastră a dus la un Se de 74,7% și un Sp de 100% pentru AFP. În plus, AFP a demonstrat cea mai mare arie de sub curbă (AUC) la 0,94 dintre biomarkerii pe care i-am testat. Marrero și colab. au găsit un Se comparabil de 59% și un Sp de 90% cu aceeași limită AFP, reflectând rezultatele noastre. O meta-analiză publicată recent a calculat Se și Sp total ale AFP la 61% și, respectiv, 87%. Optarea pentru o valoare limită mai mare a fost legată de reducerea Se, scăzând la 22% pentru o limită de 200 ng/mL și 18% pentru 400 ng/mL. Sp mare a AFP ar putea fi atribuit observației că mai mult de jumătate din cazurile de HCC implică o leziune mai mare de 5 cm sau leziuni multiple.

Cu toate acestea, pacienții cu valori scăzute ale AFP pot dezvolta în continuare HCC, ceea ce sugerează că alți factori decât AFP influențează dimensiunea tumorii. Pang și colab. au recomandat integrarea AFP cu biomarkeri suplimentari pentru a îmbunătăți acuratețea diagnosticului. În studiul nostru, încorporarea DCP pentru a evalua indivizii cu niveluri normale sau scăzute de AFP a îmbunătățit acuratețea clasificărilor corecte la 96,8%. În plus, includerea valorilor CK-19 și Glypican a îmbunătățit rata clasificărilor exacte la 92,6%.

Cercetarea dedicată descoperirii de noi biomarkeri pentru diagnosticarea HCC a dus la descoperirea a numeroși biomarkeri în ultimii ani. În ciuda acestui progres, doar câțiva dintre ei au fost integrați în rutina clinică, influențați de natura lor neinvazivă, ușurința de reproductibilitate și rezultatele fiabile. O meta-analiză care a implicat șase studii și 2447 de pacienți a arătat că performanța de diagnosticare a AFP-L3 pentru HCC precoce prezintă un Sp de 92% și un Se de 34%, cu un AUC de 0,75. Rezultatele noastre au arătat Sp AFP-L3 de 91,5% și Se de 75,8%, cu un AUC de 0,91, indicând Se mai bună în detectarea stadiilor tardive și dimensiunilor mai mari ale HCC. În ciuda valorii scăzute a Se arătate de AFP-L3 în stadiile incipiente ale HCC, Sp sa ridicată depășește AFP total, oferind avantajul diferențierii HCC de bolile hepatice nonmaligne la pacienții cu valori serice crescute ale AFP. În plus, AFP-L3 a fost strâns corelată de complicațiile severe ale HCC, inclusiv PVT și diseminarea intrahepatică.

DCP, un alt biomarker seric evaluat pentru diagnosticul HCC, s-a clasat pe locul al treilea în studiul nostru cu o AUC de 0,82, după AFP și AFP-L3. Marrero și colab. au raportat, de asemenea, o valoare similară AUC pentru DCP de 0,72, evidențiind Se superioară a AFP în comparație cu DCP

și AFP-L3. Cu toate acestea, eficacitatea DCP în detectarea HCC în stadiu incipient este limitată, cu o Se de doar 26,3% raportată. Rezultatele noastre indică însă o Se mai mare, pe care o atribuim stadiilor avansate și dimensiunilor mai mari ale cazurilor de HCC studiate. Performanța diagnostică a DCP se îmbunătățește atunci când este utilizat împreună cu alți biomarkeri, o constatare susținută de un studiu de fază II și coroborată cu cercetarea noastră.

GPC3 a depășit CK-19 în performanță, dar a rămas în urmă cu AFP în ceea ce privește acuratețea diagnosticului HCC, cu AUC de 0,72 față de 0,94, respectiv. Acest lucru a fost constatat de rapoartele anterioare în care GPC3 a depășit AFP, având Se și Sp de 84-85% și 92-95% față de 50-79% și 80-90% ale AFP. Discrepanța ar putea proveni din detectarea superioară a HCC în stadiu incipient al GPC3 și din lipsa corelației cu dimensiunea tumorii. Studiul a observat o Sp mare pentru GPC3, dar Se sa a variat semnificativ față de alte cercetări, posibil din cauza metodelor de măsurare diferite și a dimensiunilor eșantionului. Sunt necesare investigații suplimentare pentru a confirma aceste rezultate și pentru a examina alți factori care influențează eficacitatea GPC3 ca biomarker al HCC. Utilizarea combinată a AFP și GPC3 pare promițătoare pentru o precizie sporită a diagnosticului.

CK19 este recunoscut ca un marker pentru celulele stem HCC, jucând un rol în dezvoltarea, diseminarea și recidiva cancerului. Investigația noastră a constatat că nivelurile CK19 nu diferă semnificativ între indivizii cu și fără HCC, făcându-l mai puțin practic pentru diagnosticarea HCC decât alți biomarkeri evaluați în studiul nostru. Această observație se aliniază cu constatările de la Raziky și colab., care au raportat un Se și Sp de 63,4% și 55% pentru CK19 și au sugerat că utilizarea sa combinată cu AFP îmbunătățește Se diagnostică. Cu toate acestea, studiul nostru a observat o îmbunătățire a Sp, dar a redus Se cu această combinație de biomarkeri.

Cercetările emergente indică faptul că o abordare multi-biomarker ar putea îmbunătăți în mod semnificativ detectarea HCC. Scorul GALAD, care integrează biomarkerii serici (AFP, AFP-L3 și DCP) cu datele demografice (sex și vârstă), exemplifică această abordare. La evaluarea eficacității GALAD în cadrul cohortei noastre, am observat o acuratețe ridicată a diagnosticului pentru HCC, reflectată de o AUC de 0,98. Pe baza GALAD, am dezvoltat scorul GALKa, încorporând AFP, AFP-L3, Glypican, CK19 și nivelurile de albumină serică - un marker al funcției sintetice a ficatului și un predictor independent pentru dezvoltarea HCC. Acest model nou a demonstrat o capacitate predictivă superioară pentru prezența HCC ($p < 0,001$).

Scorul nostru GALKa a prezentat o AUC remarcabilă de 0,98, depășind performanța de diagnosticare a altor biomarkeri analizați în studiul nostru. Deși AUC s-a egalat cu GALAD, GALKa a prezentat Se și Sp crescută la 96,8% și, respectiv, 93%, comparativ cu 93,7% și 91,5% pentru GALAD. Includerea a patru biomarkeri specifici pentru HCC și a unei proteine care indică funcția hepatică în scorul GALKa îmbunătățește în mod sinergic acuratețea diagnosticului. În plus, excluderea DCP din modelul nostru evită complicațiile potențiale cu medicamentele anticoagulante, făcând scorul GALKa o opțiune practică pentru aplicarea în lumea reală.

3.2 UTILITATEA CEUS SI AFP PENTRU CARACTERIZAREA PVT ÎN HCC

Prezența TIV clasifică un pacient cu HCC la un stadiu avansat C, conform clasificării BCLC, limitând semnificativ gama de opțiuni terapeutice și excluzând majoritatea tratamentelor curative. Abordarea tratării pacienților cu HCC și PVT depinde de diverși factori, inclusiv funcția hepatică a pacientului, stadiul HCC și amploarea PVT. Ca răspuns, un consens chinez a subliniat strategii de tratament bazate pe stadiul Child-Pugh, gradul PVT și statusul funcțional. Aceste strategii includ chirurgie, chimioterapie cu perfuzie de artere hepatice, TACE, radioterapie externă și internă, terapii de ablație locală și terapie sistemică, subliniind nevoia critică de diagnosticare precisă și stadializare a PVT.

În ultimii ani, CEUS a devenit un instrument de diagnostic din ce în ce mai valoros, în special pentru aplicații hepatice, cum ar fi detectarea și caracterizarea leziunilor hepatice focale și PVT, îmbunătățind capacitățile de diagnosticare ale ecografiei abdominale tradiționale în modul B și Doppler. În acest studiu, am evaluat eficacitatea CEUS în caracterizarea PVT, obținând o Se de 98,6% și o Sp de 89,3%. Aceste rezultate sunt în concordanță cu alte studii care au evaluat CEUS pentru caracterizarea PVT, raportând sensibilități și specificități la fel de mari. De exemplu, un studiu pe 50 de pacienți cu HCC și PVT a raportat o sensibilitate de 100% și o specificitate de 83% pentru CEUS, folosind CE-CT/RMN ca referință. Tarantino și colab. au comparat sensibilitățile Doppler color, CEUS și biopsia cu ac fin în detectarea TIV la pacienții cu ciroză, HCC și PVT, concluzionând că CEUS a avut cea mai mare sensibilitate, de 88%. Rossi și colab. au constatat, de asemenea, că CEUS are o sensibilitate semnificativ mai mare decât CT în detectarea și caracterizarea PVT. O meta-analiză a evidențiat sensibilitatea și specificitatea combinate ale CEUS în caracterizarea PVT ca fiind de 0,94 (IC 95%, 0,89-0,97) și, respectiv, 0,99 (IC 95%, 0,80-1,00).

AFP a fost evaluată pe larg în contextul diagnosticului de HCC, al supravegherii pacienților pentru riscul de HCC și al urmăririi post-tratament. Au fost investigate diferite valori limită pentru a evalua acuratețea diagnosticului AFP, în special pentru detectarea HCC de mici dimensiuni, care a fost limitată în aplicațiile de screening din cauza performanței slabe. Cu toate acestea, ca instrument de diagnosticare pentru HCC, nivelurile de AFP care depășesc 20 ng/mL au prezentat o sensibilitate relativ ridicată de 60% și o specificitate de 90,6%. În schimb, o limită de peste 200 ng/mL a dus la o scădere a sensibilității la 22%, dar o creștere a specificității la 99,4%. Tateishi și colab. au demonstrat eficacitatea unei limite de 200 ng/mL pentru diagnosticarea HCC mai mici (mai puțin de 5 cm), arătând îmbunătățiri semnificative ale sensibilității, specificității și raportului de probabilitate pozitiv, comparativ cu o limită de 20 ng/mL.

Un aspect esențial al utilității diagnostice și prognostice a AFP este variația acestuia la pacienții cu HCC, în special cei cu niveluri scăzute sau normale de AFP. Carr și colab. au raportat că 58% dintre pacienții cu HCC din studiul lor au avut niveluri de AFP sub 100 UI/mL (121 ng/dL), inclusiv 49% dintre pacienții cu HCC mari ($\geq 5,0$ cm) care au prezentat, de asemenea, niveluri normale sau scăzute de AFP (≤ 100 UI/mL). Interesant este că 19% dintre pacienții cu PVT au avut niveluri de AFP sub 20 UI/mL (24,2 ng/dL), iar 25% au avut niveluri de AFP între 20 UI/mL și 100 UI/mL. Cu toate acestea, studiul nu a specificat natura PVT ca fiind benignă sau TIV.

În plus, puține studii s-au concentrat asupra semnificației nivelurilor de AFP în caracterizarea PVT. Studiul nostru a evaluat eficacitatea diferitelor limite AFP pentru clasificarea PVT, folosind CT/RMN ca referință. A explorat relația dintre nivelurile de AFP și amploarea tipului de PVT (benignă sau TIV). Folosind o limită de <20 ng/dL pentru excludere, 78% dintre subiecți au fost identificați cu precizie ca având PVT benignă. În schimb, o limită de ≥ 200 ng/dL a identificat corect 100% dintre subiecți ca având TIV. Astfel, nivelurile de AFP peste 20 ng/dL la pacienții cu ciroză hepatică și PVT indică puternic prezența TIV. Această constatare se aliniază cu cercetările recente care arată o asociere semnificativă între nivelurile mai ridicate de AFP și TIV într-un studiu retrospectiv pe 819 pacienți cu HCC fără transplant.

De asemenea, am introdus un scor PVT care combină nivelurile CEUS și AFP pentru o caracterizare PVT mai precisă, demonstrând o capacitate predictivă superioară pentru TIV, cu un ASC de 0,99, o sensibilitate de 98,2% și o specificitate de 100%, depășind utilizarea individuală a CEUS sau AFP. Acesta este primul studiu care fuzionează CEUS și AFP pentru caracterizarea PVT.

În ceea ce privește etiologia bolii hepatice în cohorta noastră, ALD și HCV au fost cauzele predominante asociate cu PVT, constituind 37,5% și, respectiv, 25% din cazuri. Acest lucru contrastează cu alte cercetări care identifică ALD și HBV ca fiind cele mai frecvente cauze ale PVT, evidențiind variabilitatea etiologiilor subiacente în diferite studii.

Corelația dintre severitatea cirozei și incidența PVT variază semnificativ. Prevalența PVT la persoanele cu ciroză compensată este relativ scăzută, la aproximativ 1%; aceasta crește la 8–25% în rândul candidaților pentru transplant hepatic. Această prevalență crește în continuare la aproximativ 35% la pacienții afectați atât de ciroză, cât și de HCC. În investigația noastră, scorurile MELD între pacienții cu și fără HCC au fost strâns comparate, $15,9 \pm 7,1$ față de $15,8 \pm 7,1$, respectiv, fără diferențe semnificative ($p = 0,9616$). În mod similar, severitatea hipertensiunii portale nu a diferit semnificativ între indivizii cu PVT benignă și cei cu implicare vasculară indusă de tumoră.

3.3 SINDROME PARANEOPLASTICE ÎN CARCINOMUL HEPATOCELULAR

În cadrul grupului nostru de studiu, apariția PNS a fost observată la 25,7%, o cifră care reflectă îndeaproape cele 21% raportate de Ülger și colab. Această incidență se aliniază în principal cu datele din studiile asiatice, care au documentat rate de prevalență a PNS variind de la 27,8% la 30,9%. În special, Feng și colab. au descoperit o rată de incidență mai mică de 18,7%, deși cercetarea lor s-a limitat la pacienții supuși rezecției hepatice. Având în vedere asocierea dintre PNS, boala hepatică avansată și progresia HCC, este indicat că pacienții pretabili pentru rezecție hepatică prezintă, în general, HCC în stadiu incipient și o funcție hepatică mai bine conservată.

Hipercolesterolemia a apărut ca PNS cel mai frecvent observat în cohorta noastră, fiind prezentă la 10,9% dintre pacienți, o constatare care rezzonează cu studiile anterioare ale lui Chang în 2013 și Qu în 2014, care au raportat incidențe mai mari de 24,5% și, respectiv, 23,2%. În schimb, Ülger și colab. au identificat hipercolesterolemia ca fiind cel mai puțin frecvent PNS, cu o rată de doar 2,4%. În urma hipercolesterolemiei, hipoglicemia și eritrocitoza au fost identificate cu prevalențe de 6,9%, respectiv 4,5%, trombocitoza fiind cea mai puțin frecventă, cu 3,4%.

Analiza noastră a relevat o asociere semnificativă între prezența PNS și vârsta înaintată, cu o predominanță masculină notabilă de 82,5% ($p=0,0226$), divergentă de distribuția generală masculină în rândul pacienților cu HCC, care este de 70,6%. Această înclinare față de pacienții de sex masculin trebuie contextualizată în raportul general de incidență masculin-femei al HCC, care variază de obicei de la 2 la 2,5 la 1, reflectând un raport de 2 la 1 în studiul nostru. În plus, a fost observată o prevalență mai mare a stadiului Child-Pugh C în grupul cu PNS pozitiv (31,8%), împreună cu o incidență mai mare a invaziei vasculare (41,2%) comparativ cu pacienții cu PNS negativ (30,6%). În mod semnificativ, pacienții PNS-pozitivi au prezentat, de asemenea, niveluri considerabil mai mari de AFP ($p < 0,0001$).

Analiza noastră a relevat, de asemenea, o disparitate notabilă în prevalența hipercolesterolemiei între pacienții cu PNS asociat HBV (51,8%) și cei cu infecție cu HCV (37,5%). Rolul potențial al predispoziției genetice legate de sindromul metabolic în incidența hipercolesterolemiei în rândul pacienților cu HCC justifică investigații suplimentare. Această teorie este oarecum susținută de constatările noastre, unde DZ a arătat o asociere semnificativă statistic, deși nu decisivă, cu PNS, rămânând semnificativă în hipercolesterolemie ($p < 0,026$). O relație semnificativă a fost, de asemenea, identificată între hipercolesterolemie și nivelurile de AFP, în special în cazurile în care dimensiunea tumorii depășește 5 cm, sugerând o asociere mai strânsă între hipercolesterolemie și dimensiunea tumorii.

În cohorta noastră, hipoglicemia s-a remarcat ca fiind al doilea cel mai frecvent PNS, afectând 6,9% dintre pacienți, cu rate raportate în alte studii între 5,8% și 13,1%. Această afecțiune tinde să fie mai răspândită în China în comparație cu Europa, de obicei apărând din cauza simptomelor clinice în stadiile terminale ale bolii, când povara tumorală este semnificativă.

Asocierea dintre PNS și ratele de supraviețuire la pacienții cu HCC a fost un punct focal al mai multor studii, dezvăluind că PNS se corelează adesea cu supraviețuire redusă. Qu și colab. au observat o perioadă medie de supraviețuire de 15 luni pentru pacienții cu PNS, semnificativ mai scurtă decât cele 55 de luni observate pentru cei fără PNS ($p = 0,003$). Chang și colab. au raportat o

tendință similară, cu o diferență de supraviețuire mediană de 12,4 săptămâni pentru pacienții cu PNS față de 18,3 săptămâni pentru cei fără ($p = 0,025$). În concordanță cu aceste constatări, cercetarea noastră a indicat că supraviețuirea mediană pentru pacienții cu PNS a fost de 145 de zile, comparativ cu 208 zile pentru cei fără PNS ($p = 0,3286$).

După implementarea scorului de corespondență pentru a ține cont de variabile precum vârsta, sexul, nivelurile serice de AFP, etiologia și scorul Child-Pugh, am efectuat o analiză de subgrup în mod specific pe PNS. Această analiză detaliată a evidențiat diferențe semnificative în dimensiunea tumorii, nivelurile de albumină și nivelurile de AFP între pacienții cu eritrocitoză și cei fără. Cu toate acestea, nu a fost observată nicio diferență substanțială în timpii medii de supraviețuire ($p = 0,2755$), chiar și după corespondență. Acest rezultat susține concluziile lui Qu și colab. și Chang și colab., care, de asemenea, nu au raportat o scădere semnificativă a timpului mediu de supraviețuire în rândul pacienților cu eritrocitoză. Totuși, Feng și colab. au identificat eritrocitoza ca marker de prognostic favorabil la pacienții supuși rezecției hepatice. Acest lucru sugerează un context specific în care eritrocitoza ar putea indica un rezultat mai favorabil, posibil din cauza nevoilor mai mici de transfuzie de sânge preoperatorie.

Analiza noastră a evidențiat, de asemenea, că pacienții cu hipoglicemie, care sunt de obicei mai tineri și cu tumori mai mari, au prezentat timpii medii de supraviețuire semnificativ mai scurți decât cei fără PNS ($p = 0,0428$). Cu toate acestea, nu au fost găsite diferențe semnificative în analiza de corespondență. Ratele de supraviețuire pentru pacienții care se confruntă cu hipercolesterolemie și trombocitoză au avut, de asemenea, o tendință mai scăzută decât cei fără PNS, aliniindu-se cu cercetările anterioare, dar fără a atinge semnificația statistică.

4. CONCLUZII

1. Dintre markerii biologici ai HCC (AFP, AFP-L3, GPC3 și CK19), AFP a apărut ca cel mai precis predictor al HCC, atingând o AUC de 0,94 și depășind toți ceilalți biomarkeri studiați.
2. Introducerea GPC3 și CK19 în sistemul de notare GALKA a oferit o performanță robustă, echivalentă cu scorul GALAD, cu un AUC de 0,98.
3. CEUS este o tehnică imagistică eficientă pentru a distinge PVT benign de PVT malign, prezentând 98,6% sensibilitate și 89,3% specificitate.
4. Atunci când este combinată cu valorile serice ale AFP, acuratețea CEUS în caracterizarea PVT este îmbunătățită și mai mult, subliniind utilitatea integrării AFP în evaluările diagnostice.
5. Studiul nostru a identificat o prevalență de 25,7% a PNS în cadrul pacienților cu HCC, hipercolesterolemia fiind cel mai frecvent observat PNS.
6. Am găsit o corelație semnificativă între PNS și factori precum dimensiunea tumorii și nivelurile AFP, sugerând de asemenea că diabetul zaharat este un potențial factor de risc pentru dezvoltarea PNS.
7. Descoperirile noastre subliniază importanța evaluării pacienților cu HCC nou diagnosticați pentru prezența PNS, deoarece aceste sindroame au un impact semnificativ asupra supraviețuirii pacientului.