

HEPATOCARCINOMUL CELULAR: RĂSPÂNDIRE, FACTORI DE RISC ȘI OBȚIUNI DE TRATAMENT

Natalia TARAN¹, V.-T. DUMBRAVA²,
Liudmila TOFAN-SCUTARU²,

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
Nicolae Testemițanu, Departamentul Medicină Internă,
Laboratorul Gastroenterologie,

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
N. Testemițanu, Departamentul Medicină Internă,
Disciplina Gastroenterologie

Summary

Hepatocellular carcinoma: spreading, risk factors and treatment options

Liver cancer ranks the 6th place in the structure of oncological morbidity (749000 new cases) and third in cancer mortality structure (692000), representing 7% of all cancer cases. HCC represents more than 90% of primary liver cancer, being the primordial public health problem worldwide. Globally, approximately 54% of HCC cases causally relate to viral hepatitis B (400 million people), 31% of cases are caused by viral hepatitis C (170 million people infected) and the rest – 15% have other causes. The basic treatment of HCC is surgical. When properly selected, candidates resection and liver transplantation offers the best option for development (5-year survival rate is achieved in 60-80% of cases) and there are methods of choice in patients with early-stage tumors.

Keywords: viral chronic hepatitis, liver cirrhosis, liver transplantation, hepatocellular carcinoma, risk factors, treatment methods

Резюме

Гепатоцелюлярная карцинома: распространенность, факторы риска и варианты лечения

Рак печени занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости (749000 новых случаев) и 3-е место в структуре онкологической смертности (692000 случаев) и составляет 7% всех случаев рака. На ГЦК приходится более 90% первичных раковых опухолей печени, что представляет большую проблему здравоохранения во всем мире. В мире около 54% случаев ГЦК связаны с гепатитом В (им страдает 400 млн. человек), 31% случаев обусловлены гепатитом С (им заражено 170 млн. человек), а остальные 15% приходятся на другие причины. Основное лечение ГЦК — хирургическое. У хорошо подобранных кандидатов резекция и трансплантация печени обеспечивают наилучшие исходы (5-летняя выживаемость достигает 60–80%) и служат методом выбора у пациентов с ранней стадией опухоли.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит, цирроз печени, трансплантация печени, гепатокарцинома печени, факторы риска, методы лечения

Introducere

Cancerul hepatic ocupă locul 6 în structura morbidității oncologice (749.000 de cazuri noi) și locul trei în structura mortalității oncologice (692.000), constituind 7% din toate cazurile de cancer [1, 5, 13]. Hepatocarcinomul celular (HCC) reprezintă mai mult de 90% din cancerele primare de ficat, fiind o problemă de sănătate publică majoră în întreaga lume [1, 5, 13]. Peste 80% din aceste cazuri se întâlnesc în Extremul Orient, Africa sub-sahariană și Malaysia – arii cu incidență crescută de infecții virale B și C, principalii factori de risc ai HCC [5, 9]. Incidența HCC este semnificativ mai mare la bărbați (de 2,4 ori mai mare decât la femei). În ultimele decenii s-a înregistrat o creștere a mortalității de HCC la bărbați în mai multe țări (Austria, Danemarca, Germania, Grecia, Irlanda, Portugalia, Norvegia, Spania, Elveția, Marea Britanie), iar în unele state se atestă reducerea mortalității (Finlanda, Franța, Italia, Țările de Jos, Suedia) [1, 5, 13]. HCC reprezintă aproximativ 5% din toate indicațiile de transplant hepatic (TH) în lume (9).

Etiologia maladiei și factorii de risc

Aproximativ 90% din cazurile de HCC sunt asociate cu factori de risc cunoscuți. Cel mai frecvent, acești factori sunt hepatita cronică virală (B sau C), consumul de alcool, precum și expunerea la aflatoxină. Global, aproximativ 54% de cazuri de HCC sunt asociate cu virusul hepatitei B (400 de milioane de persoane afectate), 31% din cazuri sunt cauzate de virusul hepatitei C (170 milioane de oameni infectați), iar restul 15% provin din alte cauze. Un factor de risc important pentru HCC este ciroza hepatică, care poate fi cauzată de hepatite cronice virale, alcool, boli metabolice congenitale.

Studii prospective pe termen lung au demonstrat că riscul de dezvoltare a HCC la pacienții cu ciroză este de aproximativ 1-8% pe an (2% la pacienții cu ciroză pe fundal de virus hepatic B și 3,8% la cei cu ciroză cauzată de virusul hepatic C) [4, 10]. Dezvoltarea HCC la bolnavii cu ciroză este influențată de severitatea bolii hepatice (trombocitopenie mai puțin de 100×10^9 , prezența varicelor esofagiene), vârsta înaintată și sexul masculin [5, 10]. Studii recente atestă că riscul de cancer hepatic crește direct proporțional cu hipertensiunea portală (măsurare directă) [5, 15].

Predictori independenți ai HCC sunt: seropozitivitatea prin e-antigen al VHB (AgHBe) [5, 8], încărcătura virală mare [8], genotipul C al virusului hepatitic B (VHB) [5, 8]. O metaanaliză a demonstrat un risc crescut de HCC la pacienții infectați cu virusul hepatitic C, genotipul 1b [5, 14]. Printre alți factori de risc trebuie de menționat hemocromatoza (HCC se dezvoltă la 45% dintre bolnavi, cel mai frecvent pe

fundal de ciroză) [5], ciroza hepatică prin deficit de α 1-antitripsină, boala Wilson (dar numai în prezența cirozei) [5]. Obezitatea, diabetul zaharat și steatoza hepatică cresc riscul de dezvoltare a HCC [5, 12], însă mecanismul dezvoltării este necunoscut [5]. Dovezile epidemiologice privind implicarea fumatului în dezvoltarea HCC sunt controversate [5, 18], dar date recente indică în mod direct că fumatul este un cofactor [11, 15, 18].

Frecvența HCC la purtătorii adulți de VHB, precum și la cei cu un istoric familial de HCC este de 0,1-0,4% pe an [5, 7, 8]. Informațiile cu privire la frecvența HCC la pacienții cu VHC sunt contradictorii. Într-un studiu recent din SUA s-a constatat că bolnavii cu VHC dezvoltă HCC în cazul fibrozei în punți, în absența cirozei (*Metavir* F3) [10]. Deoarece evoluția de la fibroza severă la ciroză nu poate fi determinată cu precizie, EASL de asemenea recomandă screeningul și la pacienții cu fibroză F3 [2, 5]. Eficacitatea tratamentului la pacienții care au obținut un răspuns virusologic susținut în hepatita cronică virală C și seroconversia AgHBe, sau suprimarea ADN-ului VHB, reduce riscul de HCC, dar nu-l exclude [5, 8]. Informații despre frecvența HCC la pacienții cu boli hepatice cronice, în absența cirozei hepatice de etiologie virală, cum ar fi steatohepatita nonalcoolică și cea alcoolică, hepatita autoimună, hemocromatoza ereditară, deficitul de α 1-antitripsină și boala Wilson, sunt limitate [5, 13, 20]. Cu toate acestea, dovezile disponibile sugerează ideea că în aceste boli HCC se dezvoltă, de obicei, după instalarea cirozei [2, 5].

Profilaxie

O măsură de prevenire primară a HCC este vaccinarea în masă a populației împotriva hepatitei virale B [4]. OMS recomandă vaccinarea împotriva hepatitei B a tuturor nou-născuților, precum și a persoanelor care fac parte din grupul de risc [20]. O metaanaliză a studiilor retrospective a demonstrat că la pacienții cu hepatită virală C, riscul de HCC scade în cazul răspunsului virusologic susținut pe fundal de tratament antiviral [7]. Date care ar arăta că terapia antivirală poate preveni sau întârzia dezvoltarea HCC, după evoluția spre ciroză, sunt insuficiente [5, 7].

Screening

Pacienții cu risc crescut de HCC urmează a fi incluși în programe de screening. Screeningul ar trebui să fie realizat în toate grupurile de risc de către specialiști cu experiență, folosind ecografie abdominală la fiecare 6 luni. Acesta este recomandat pentru pacienții cu hepatită cronică virală B, la care riscul de HCC este păstrat în legătură cu factorii inițiali, precum și la bolnavii cu hepatită cronică virală C cu fibroză avansată sau ciroză hepatică, chiar și

după obținerea răspunsului virusologic susținut. Este primordial screeningul pentru HCC la pacienții incluși în lista de așteptare pentru transplant hepatic (TH), pentru a identifica și monitoriza progresarea tumorii și a ajuta la stabilirea priorităților pentru transplant [6, 18].

Excepție. În următoarele cazuri, se recomandă un interval mai scurt între examinări (3-4 luni): 1) diametrul nodulului identificat ≤ 1 cm (monitorizare în dinamică); 2) efectuarea rezecției sau terapiei locoregionale.

Teste serologice

AFP (α -fetoproteina) este cel mai sensibil biomarker de HCC. Se atestă că nivelul constant ridicat de AFP este un factor de risc pentru HCC [5, 9]. De remarcat faptul că AFP este efectuată în principal cu scop de diagnosticare, și nu pentru screening.

Metode de investigații

Pentru screeningul HCC sunt folosite teste serologice și tehnici imagistice. Cele mai utilizate metode de diagnosticare la moment sunt: 1) diagnosticul cu ultrasunet, caracterizat acceptabil printr-o sensibilitate de 58-89% și specificitate de 90%, 2) AFP.

Date cu privire la evoluția HCC, indică faptul că o importanță primordială pentru prognostic îl au astfel de factori clinici ca: *statutul tumorii* (numărul și dimensiunea leziunilor, prezența invaziei vasculare, răspândirea extrahepatică), *funcția hepatică* (conform clasificării Child-Pugh, bilirubina serică, albumina, hipertensiunea portală, ascita) și *starea generală a pacientului* (scor ECOG privind clasificarea și prezența simptomelor) [3, 5]. Etiologia HCC nu are valoare independentă de prognostic [16].

Tratament

Tratamentul de bază al HCC este cel chirurgical. La candidații selectați corect, rezecția și TH oferă varianta cea mai bună de evoluție (rata de supraviețuire de 5 ani este atinsă în 60-80% cazuri) și sunt metode de elecție la pacienții cu tumori în stadiu timpuriu [9, 12]. Rata de supraviețuire de 5 ani a pacienților cu HCC < 2 cm constituie 66%, pentru tumorile cu un diametru de 2-5 cm – 52%, iar pentru tumorile mai mari de 5 cm – 37%. Focarele multiple, de asemenea, afectează supraviețuirea: după rezecția unei tumori unice, rata de supraviețuire la 5 ani este de 57%, rezecția a trei sau mai multe focare – 26%. Invazia vasculară este cunoscută ca un predictor de recidivă și supraviețuire joasă, fiind direct implicată în diferențierea histologică și mărimea tumorii primare.

Invazia vasculară macroscopică se atestă la 20% din tumorile cu un diametru de 2 cm, la 30-60% dintre nodulii de 2-5 cm în diametru și până la 60-90% la noduli \geq de 5 cm [5, 9, 12]. Diseminarea tumorii

trebuie apreciată prin tomografie computerizată sau RMN de ultimă generație. Ecografia intraoperatorie permite depistarea nodulilor cu diametru de 0,5-1,0 cm și este considerată standartul de investigare pentru depistarea nodulilor suplimentari și planificarea rezecției anatomice [5].

Lipsa de organe pentru transplant face ca pacienții cu HCC eligibili pentru TH să aștepte o greafă disponibilă o perioadă îndelungată, interval în care pot dezvolta contraindicații pentru transplant, îndeosebi din cauza evoluției afecțiunii maligne. Strategiile destinate rezolvării acestei probleme constau în: 1) prioritizarea pacienților cu HCC și 2) încetinirea evoluției afecțiunii maligne prin chemoembolizare transarterială (TACE), ablație locală cu radiofrecvență (RFA) sau combinația acestora [5, 9].

Transplanul hepatic de la donator viu este o metodă alternativă la pacienții cu perioada de așteptare mai mare de 6-7 luni, deschide noi orizonturi pentru studierea indicațiilor lărgite în cadrul programelor renumite de cercetare. Determinarea stadiului bolii înainte de transplant trebuie să includă: 1) tomografia computerizată abdominală dinamică, 2) RMN, 3) TC a cutiei toracice, 4) scintigrafia osoasă.

Pacienții cu ciroză hepatică și un singur nodul HCC < 5 cm în diametru sau maximum 3 noduli fiecare < 3 cm diametru reprezintă grupul cu cel mai bun prognostic posttransplant (supraviețuire la 4 ani > 80%, la 5 ani – 75%, comparabilă cu cea a bolnavilor fără HCC). Acestea reprezintă criteriile clasice de includere a pacienților cu HCC pe listele de așteptare pentru TH, cunoscute sub numele de *criteriile Milano* [9, 12]. Pacienții eligibili pentru TH sunt cei cu tumori care îndeplinesc criteriile Milano, fără metastaze sau macroinvazie vasculară.

O lungă perioadă de așteptare pe lista de transplant favorizează evoluția HCC (creșterea dimensiunilor tumorale și depășirea criteriilor Milano, apariția metastazelor) și apariția contraindicațiilor de transplant. Pentru a soluționa această problemă, sistemul MELD alocă puncte adiționale pentru prioritizarea pacienților cu HCC [5, 9].

Recent s-a demonstrat că TH poate fi efectuat cu rezultate similare și în cazul pacienților cu HCC în afara criteriilor Milano: tumoră unică cu diametrul maxim de 6,5 cm sau cel mult 3 tumori, cea mai mare cu diametrul < 4,5 cm (suma diametrelor tumorale < 8,5) (criteriile Universității California, San Francisco – *UCSF criteria*) [5, 9, 12].

TACE (chemoembolizarea transarterială), RFA (ablația locală cu radiofrecvență) sau combinația acestora, efectuate în scopul încetinerii evoluției HCC, reprezintă o strategie cost-eficientă de menținere a candidaților cu HCC pe listele de așteptare, cu respectarea criteriilor Milano [5, 9], îndeosebi în programele

de transplant caracterizate printr-o perioadă lungă de așteptare.

Pentru bolnavii cu HCC și ciroză compensată (clasa Child Pugh A), indicația este controversată. Deși unele studii indică o supraviețuire superioară a pacienților transplantați comparativ cu cei rezecați [9, 11, 12], din cauza numărului insuficient de grefe disponibile pentru transplant, numeroși autori sugerează rezecția chirurgicală ca prima linie de tratament în aceste cazuri, TH rămânând o procedură de salvare eficientă în cazul recidivei maligne postrezecție [9, 11, 12].

O problemă specifică candidaților cu ciroză hepatică și HCC este cea a *diagnosticului corect al leziunii maligne*. Acesta se realizează pe baza *criteriilor histologice* (considerate standard de aur) sau *noninvazive (imagistice)*: leziune nodulară cu diametrul de minim 1 cm, prezentând hipervascularizație în faza arterială la 2 tehnici imagistice cu administrare de contrast (ecografie, tomografie computerizată sau rezonanță magnetică) sau hipervascularizație arterială și *wach-out* (fenomen de „spălare”) în faza portală la o singură tehnică imagistică. Numeroase tumori de dimensiuni mici (sub 2 cm) nu îndeplinesc criteriile noninvazive de diagnostic. În aceste condiții, biopsia ghidată imagistic este crucială pentru stabilirea corectă a diagnosticului și a indicației de transplant, deși prezintă numeroase riscuri [5, 9, 12].

Totuși, în cazul invaziei macrovasculare, prognosticul de supraviețuire de 5 ani poate varia între 70% și 40%. De aceea, până la aprobarea acestor criterii, este necesar de apreciat preoperatoriu markerii invaziei vasculare [5, 19]. Este recomandat de exclus din listele de așteptare pacienții cu invazie macrovasculară sau diseminare extrahepatică.

Examinare în dinamică

La pacienții cu ciroză hepatică, la care ecografic s-au depistat noduli ≤ 1 cm în diametru, ecografia abdominală se va efectua la fiecare 4 luni pe parcursul primului an, iar în următorii ani – la fiecare 6 luni.

La bolnavii cu ciroză, diagnosticarea HCC cu noduli de 1-2 cm în diametru este bazată pe criterii noninvazive sau pe biopsie ghidată imagistic. În cazul rezultatelor insuficiente sau la identificarea unui nodul în creștere, sau în cazul unor suspiciuni la contrastare, este recomandată biopsia ghidată repetată. Pentru identificarea tumorilor de 1-2 cm în diametru în diagnosticarea HCC, este suficient un criteriu radiologic cu o singură metodă de vizualizare (CT sau RMN) [2].

La persoanele cu ciroză și noduli ≥ de 2 cm în diametru, diagnosticul de HCC poate fi stabilit numai printr-o metodă de vizualizare. La aceștia, pentru confirmarea diagnosticului, sunt suficiente două

tehnică imagistică sau o combinație de un rezultat pozitiv al unei metode imagistice și nivelurile AFP > 400 ng/ml. În orice alte circumstanțe, o biopsie hepatică este obligatorie.

Clasificarea stadiilor HCC este folosită pentru prognosticul rezultatelor și selectarea tacticii de tratament. În evoluția HCC, principalii factori de prognostic sunt: 1) stadiul tumorii, 2) funcția hepatică și 3) statusul funcțional general.

Stadiul timpuriu al HCC (stadiul A după BCLC) corespunde cu o tumoare solitară, cu dimensiuni peste 2 cm, sau 3 noduli mai mari de 3 cm în diametru, ECOG 0 și stadiul A sau B după Child-Pugh.

Tumoarea în stadiu timpuriu poate avea prognostic favorabil de vindecare prin așa metode ca: a) rezecția, b) transplantul, c) ablația transcutanată.

Rezecția – metodă invazivă de primă intenție la pacienții cu tumoare solitară și funcție hepatică păstrată bine, pentru care criteriu definitoriu este nivelul normal al bilirubinei în combinație cu gradient presional în vena hepatică nu mai mare de 10 mm Hg sau numărul trombocitelor de cel puțin 100000/mcl, criteriilor de la Milano (≤ 3 noduli ≤ 3 cm), sau hipertensiune portală ușoară, care nu corespund cu criteriile de selecție pentru transplantare, necesită comparare prospectivă cu metodele locoregionale de tratament. Mortalitatea perioperatorie în cazul rezecției hepatice la pacienții cu ciroză hepatică este estimată la 2–3 %. Complicația principală a rezecției este recidiva tumorii, caracterul căreia influențează alegerea tacticii ulterioare de tratament și evoluția. Mediana supraviețuirii pacienților cu stadiu timpuriu al HCC la 5 ani după rezecție, transplant hepatic sau ablație locală la candidații selectați, constituie 50–70% [5, 9].

Ablația locală cu radiofrecvență (RFA) se consideră standartul terapeutic la pacienții cu tumori 0–A conform BCLC, la care tratamentul chirurgical nu este indicat. Ablația locală este considerată metodă de primă intenție la bolnavii cu stadiu timpuriu al HCC, la care tratamentul chirurgical este imposibil. După ablație locală, drept factor prognostic important, de rând cu dimensiunile tumorii și răspunsul la tratament, servește clasa A după Child-Pugh [5, 12, 17]. Ablația cu radiofrecvență este recomandată în majoritatea cazurilor drept metodă de bază în cazul tumorilor mai mici de 5 cm, cu rezultate net superioare. În cazul tumorilor mai mici de 2 cm (BCLC 0), ambele metode asigură răspuns terapeutic în mai mult de 90% cazuri, cu evoluție favorabilă pe timp îndelungat [5, 9].

Stadiul intermediar al HCC (stadiul B după BCLC). La pacienții cu stadiul intermediar, netratați (BCLC B, tumori asimptomatice multifocale fără semne de invazie) mediana de supraviețuire constituie 16 luni [5] sau 49% în 2 ani [3].

TACE (chemoembolizarea transarterială) este una dintre cele mai utilizate metode de tratament primar nerezeceabil al HCC [5, 9] și metodă de terapie recomandată ca primă intenție la pacienții cu stadiu intermediar al bolii [3, 5, 9]. Chemoembolizarea este recomandată celor cu stadiul B după BCLC, tumori asimptomatice multifocale fără invazie vasculară și fără diseminare extrahepatică. Chemoembolizarea nu este recomandată pacienților cu stadiu decompensat al bolii, disfuncție hepatică exprimată, invazie macroscopică și diseminare extrahepatică a tumorii. Nu este recomandată embolizarea fără citostatice.

Tratamentul cu sorafenib reprezintă standartul terapiei sistemice a HCC. Este indicat pacienților cu funcție hepatică păstrată (stadiul A după Child-Pugh) și stadiul avansat al tumorii (BCLC C), de asemenea celor cu tumoare progresivă în cadrul tratamentului locoregional [5, 9].

Monitorizarea pacienților

Pentru determinarea răspunsului terapeutic, trebuie apreciat nivelul markerilor biologici (de exemplu, alfa-fetoproteina). Pentru evaluarea răspunsului peste 1 lună după rezecție, tratament locoregional sau sistemic, se recomandă TC sau RMN.

Investigațiile în dinamică privind recidiva se recomandă ca primă metodă de vizualizare la 3 luni, pe parcursul primului an, apoi la fiecare 6 luni, cel puțin 2 ani. Apoi se recomandă ecografia la fiecare 6 luni. Pentru evaluarea timpului până la progresare, se indică TC și/sau RMN la fiecare 6-8 săptămâni [5].

Bibliografie

1. Bosetti C., Boffetta P., Lucchini F., Negri E., La Vecchia C. *Trends in mortality from hepatocellular carcinoma in Europe, 1980–2004*. In: *Hepatology*, 2008; nr. 48, p. 137–145.
2. Bruix J., Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma: an update*. In: *Hepatology*, 2011; nr. 53, p. 1020–1022.
3. Cabibbo G., Enea M., Attanasio M., Bruix J., Craxi A., Camma C. *A metaanalysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma*. In: *Hepatology*, 2010; nr. 51, p. 1274–1283.
4. Chang M.H., You S.L., Chen C.J., Liu C.J., Lee C.M., Lin S.M. et al. Taiwan Hepatoma Study Group. *Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccinees: a 20-year follow-up study*. In: *J. Nat. Cancer Inst.*, 2009; nr. 101, p. 1348–1355.
5. *EASL–EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma*. European Association for the Study of the Liver European Organisation for Research and Treatment of Cancer. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 56, p. 908–943.
6. El-Serag H.B. *Hepatocellular carcinoma*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2011; nr. 365, p. 1118–1127.
7. Fattovich G., Bortolotti F., Donato F. *Natural history of chronic hepatitis B: special emphasis on disease progression and prognostic factors*. In: *J. Hepatol.*, 2008; nr. 48, p. 335–352.

8. Iloeje U.H., Yang H.I., Su J., Jen C.L., You S.L., Chen C.J. *Risk Evaluation of Viral Load Elevation and Associated Liver Disease*. Cancer In HBV (the REVEAL-HBV) Study Group. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. In: *Gastroenterology*, 2006; nr. 130, p. 678–686.
9. Irinel Popescu. *Transplantul hepatic*. 2011, București: Editura Academiei Române, 361 p.
10. Lok A.S., Seeff L.B., Morgan T.R., Di Bisceglie A.M., Sterling R.K., Curto T.M. et al. *Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease*. In: *Gastroenterology*, 2009; nr. 136, p. 138–148.
11. Marrero J., Fontana R., Fu S., Conjeevaram H., Su G., Lok A. *Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma*. In: *J. Hepatol.*, 2005; nr. 42, p. 218–224.
12. Mazzaferro V., Bhoori S., Sposito C., Bongini M., Langer M., Miceli R. et al. *Milan criteria in liver transplantation for HCC: an evidence-based analysis on 15 years of experience*. In: *Liver Transpl.*, 2011; nr. 17, p. S44–S57.
13. National Cancer Institute. *PDQ levels of evidence for adult and pediatric cancer treatment studies*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2011.
14. Raimondi S., Bruno S., Mondelli M.U., Maisonneuve P. *Hepatitis C virus genotype 1b as a risk factor for hepatocellular carcinoma development: a meta-analysis*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 50, p. 1142–1154.
15. Ripoll C., Groszmann R.J., Garcia-Tsao G., Bosch J., Grace N., Burroughs A. et al. *Hepatic venous pressure gradient predicts development of hepatocellular carcinoma independently of severity of cirrhosis*. In: *J. Hepatol.*, 2009; nr. 50, p. 923–928.
16. Simon R.M., Paik S., Hayes D.F. *Use of archived specimens in evaluation of prognostic and predictive biomarkers*. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, 2009; nr. 101, p. 1446–1452.
17. Singal A.G., Volk M.L., Jensen D., Di Bisceglie A.M., Schoenfeld P.S. *A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus*. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2010; nr. 8, p. 280–288.
18. Trichopoulos D., Bamia C., Lagiou P., Fedirko V., Trepo E., Jenab M. et al. *Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study*. In: *J. Natl. Cancer Inst.*, 2011; nr. 103, p. 1686–1695.
19. Vibert E., Azuolay D., Hoti E., Iacopinelli S., Samuel D., Salloum C. et al. *Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor*. In: *Am. J. Transplant.*, 2010; nr. 10, p. 127–137.
20. World Health Organization. *Hepatitis B vaccines*. Weekly epidemiological record of the World Health Organization, 2009; nr. 84; p. 405–420.

Natalia Taran, dr. med.,
 Catedra Medicină Internă,
 Laboratorul Gastroenterologie,
 USMF Nicolae Testemițanu,
 Chișinău, str. Teilor 11, ap. 77
 Tel.: 022768752; mob.: 079257616
 e-mail: natalita_taran@yahoo.com