



INTERNATIONALES FORUM FÜR WISSENSCHAFTEN,  
ETHIK, THEOLOGIE, LITERATUR UND KUNST



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMAȚIE  
**IULIU HAȚIEGANU**  
CLUJ-NAPOCA

## Romanian-German Symposium of Gastroenterology

## Simpozionul Româno-German de Gastroenterologie

**CLUJ-NAPOCA, 22-23 March 2012**

**Program and Abstracts**

**Program și Rezumate**

# **THURSDAY, MARCH 22, 2012**

**Main Hall, Ethnographical Museum of Transylvania**

## **18,30 Opening ceremony**

Prof. dr. Monica Acalovschi, Symposium President, University of Medicine and Pharmacy, Cluj  
Conf. Dr. Alexandru Irimie, Rector, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu, Cluj

Prof. Dr. Peter Galle, Founding Member, German-Romanian Academy, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

Herr Fabian Muhlthaler, Director, German Cultural Center, Cluj

Prof. Dr. Mircea Diculescu, President of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology, Bucharest

Prof. Dr. Adrian Pop, Academy of Music Gh. Dima, Cluj

## **Short piano recital**

George Enescu: Voices of the steppe. Interpreter: Flavius Ianchis

George Enescu: Bourree from Suite op.10. Interpreter: Bogdan Bohus

## **Lecture**

Prof. Dr. Sucharit Bhakdi, Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

Timeliness and timelessness in medicine and art: the legacy of Dinu Lipatti

(Timpul în progresul medicinei și eternul în artă: moștenirea lui Dinu Lipatti)

## **20,30 Welcome cocktail**

Restaurant Marco Polo, City Plaza Hotel, Str. Sindicatelor nr.9-13



## VINERI, 23 MARTIE 2012

**Ballroom, City Plaza Hotel, Cluj-Napoca**

### **8,30 – 10,30 SESIUNEA 1, Chair: Prof. Dr. Wolfram Zoller, Prof. Dr. Oliviu Pascu**

Prevention of colorectal cancer: Strategies in Germany and results after 10 years

(Prevenirea cancerului colorectal: strategii și rezultate după 10 ani de experiență în Germania)

*Prof. Dr. Dr. h.c. W. G. Zoller<sup>1</sup>, Dr. W. Bohle<sup>1</sup>, Prof. Dr. J.-F. Riemann<sup>2</sup>*

*1) Klinikum Stuttgart, Stuttgart; 2) Foundation Lebensblicke, Ludwigshafen, Germany*

Colorectal cancer screening in Romania: past and future

(Screeningul cancerului colorectal în România: trecut și prezent)

*Prof. Dr. Simona Bataga, University of Medicine and Pharmacy, Tg. Mures, Romania*

Colorectal liver metastasis - what are the options when resection is not possible?

(Metastazele hepatice ale cancerului colorectal – ce opțiuni avem dacă rezecția este imposibilă?)

*PD Dr. med. Stephan Kersting, Department of General, Thoracic and Vascular Surgery*

*University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany*

Alcoholic liver disease: Risk factors and treatment options 2012

(Hepatopatia alcoolică: factori de risc și opțiuni terapeutice în 2012)

*Prof. Dr. Helmut K. Seitz Centre of Alcohol Research, University of Heidelberg and Department of Medicine (Gastroenterology & Hepatology), Salem Medical Centre, Heidelberg, Germany*

Diagnostic value of biochemical markers for nonalcoholic steatohepatitis

(Valoarea diagnostică a markerilor biochimici pentru steatohepatita nonalcoolică)

*Prof. Dr., Mircea Grigorescu, Dr. Dana Crisan, Dr. Corina Radu,*

*University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

### **10,30 – 11, 00 Coffee break (Pauza de cafea)**

**11,00 – 13,30 SESIUNEA 2. Chair: Prof. Dr. Karl H. Seitz, Prof. Dr. Radu Badea**

Lymphoma of the Gastrointestinal Tract: Clinical Features and Management

(Limfoamele tractului gastrointestinal: caracteristici clinice și management)

*Prof. Dr. Roland Repp, Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany*

Pathological diagnosis of gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT

(Diagnosticul morfopatologic al limfomului gâtic extranodal de zonă marginală cu celule B)

*Dr. Bogdan Fetica, Institute of Oncology Ion Chiricuta, Cluj-Napoca, Romania*

Genetic background of IBD in Romania – new data from IBDPROSPECT

(Profilul genetic al IBD în România – noi date din IBDPROSPECT)

*Prof. Dr. Mircea Diculescu<sup>1</sup>, Dr. Serban Gologan<sup>1</sup>, Dr. Razvan Iacob, Dr. Ligia Barbarii<sup>2</sup>*

*1) Department of Gastroenterology and Hepatology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy, Bucharest; 2) Laboratory of Genetics, "Mina Minovici" National Institute of Legal Medicine, Bucharest, Romania*

Increased liver stiffness: Cause or consequence of liver cirrhosis?

(Creșterea rigidității hepaticе: Cauza sau consecința cirozei hepaticе?)

Prof. Dr. Sebastian Mueller, Department of Internal Medicine, Salem Medical Center and Center for Alcohol Research, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Diagnostic performance of ultrasonic transient elastography for the noninvasive assessment of both fibrosis and steatosis in chronic hepatitis C patients

(Performanța diagnostică a elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea neinvazivă a fibrozei și steatozei la pacienții cu hepatită cronică virală C)

*Dr. Monica Lupșor, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

To biopsy or not to biopsy for the evaluation of liver fibrosis

(A biopsia sau nu biopsia pentru evaluarea fibrozei hepaticе)

*Prof. Dr. Ioan Sporea, Department of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy Timișoara, Romania*

**13,30 – 14,30 Lunch break (Pauză de prânz)****14,30 – 16,30 SESIUNEA 3. Chair: Prof. Dr. Peter Galle, Prof. Dr. Petru Mircea**

Current and future therapies of hepatocellular carcinoma

(Tratamentul actual și viitor al carcinomului hepatocelular)

*Prof. Dr. Peter Robert Galle, I Department of Internal Medicine, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany*

Therapeutic approach to hepatocellular carcinoma in Romania

(Abordarea terapeutică a cancerului hepatocelular în România)

*Assoc. Prof. Dr. Zeno Sparchez, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B and C can be prevented by antiviral therapy  
(Dezvoltarea cancerului hepatocelular la pacientii cu hepatită cronică B și C poate fi prevenită prin terapie antivirală)

*Prof. Dr. Monica Acalovschi, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Diagnostic and therapeutic approach to cholangiocarcinoma

(Abordarea diagnostică și terapeutică a colangiocarcinomului)

*Assoc. Prof. Dr. Marcel Tantau, University of Medicine and Pharmacy, Romania*

Upper gastro-intestinal bleeding - prognostic factors

(Factori de prognostic în hemoragia digestivă superioară)

*Prof. Dr. Adrian Goldiș, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

## **16,35 – 17,00 Coffee break (Pauza de cafea)**

## **17,00 – 19, 00 SESIUNEA 4. Chair: Prof. Dr. Michael Schemann, Prof. Dr. Dan L. Dumitrescu, Prof. Dr. Vasile Andreica**

Translational neurogastroenterology: Neuropharmacology of the enteric nervous system  
(Neurogastroenterologie translatională: neurofarmacologia sistemului nervos enteric)

*Prof. Dr. Michael Schemann, Human Biology, Technische Universität München, Freising, Germany.*

Pathogenetic factors of IBS: gut, mind or both

(Factorii patogenetici ai intestinului iritabil: intestinul, creierul, sau ambele)

*Prof. Dr. Dan L Dumitrescu, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Romania*

New therapeutic possibilities in IBS

(Noi posibilități terapeutice în sindromul de intestin iritabil)

*Assoc. Prof. Dr. Paul Jurgen Porr, 1st Medical Clinic, Lucian Blaga University Sibiu, Romania*

Genetic risk factors in chronic pancreatitis

(Factorii de risc genetici în pancreatita cronică)

*Dr. Brandusa Diaconu, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Advances in the diagnosis of pancreatic cancer

(Progrese în diagnosticul cancerului pancreatic)

*Assoc. Prof. Dr. Andrada Seicean, University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

## **19,00 Closing ceremony (Ceremonia de inchidere)**

## SESSION 1

### Prevention of Colorectal Cancer: Strategies in Germany and Results after 10 years

*Wofgram G. Zoller<sup>1</sup>, Wolfram Bohle<sup>1</sup>, Jürgen F. Riemann<sup>2</sup>*

*1) Klinikum Stuttgart, Stuttgart; 2) Foundation Lebensblicke, Ludwigshafen, Germany*

Every year, more than 68,000 colorectal carcinomas are diagnosed in Germany; approximately 27,000 patients die yearly from this tumour. Since 2002 the costs of preventive colonoscopy (two examinations with a 10-year interval after the age of 55) are covered by the health insurance. These services are used annually by 2.6% of those eligible.

Data from the federal state of Hessen have shown that in the years 2003 to 2008 among 170,000 of the insured persons, 23% of the eligible men and 26% of the eligible women underwent a preventive colonoscopy. To motivate the patients, special value is placed on their consultation. Gynaecological practices have shown the highest rate of FOBT (93%) and consultation (61%), which may be due to the fact that in the area of gynaecology the idea of prevention has established itself long time ago.

Approximately 2,820,000 of screening colonoscopies completed and recorded in 2003-2008 provided data implying that a polypectomy could help preventing 98,000 colorectal carcinomas (Markov model calculation), and diagnose the further 47,000 at an early stage when the disease can still be cured (in 70% of stage I or II).

If the index colonoscopy shows no pathology, the relative risk of development of a colorectal carcinoma in the future is considerably lower than without the previous screening colonoscopy. After 4 years, the relative risk will grow to 0.12, after 10 years it will still be only 0.26. Data concerning carcinoma location are different: the regional study in the Saarland has shown a lower rate of “advanced neoplasias” (adenoma > 10 mm or carcinoma) only in the region of the right colon, whereas the regional study in the Rhine-Neckar region has shown that the carcinoma rate after previous

negative screening colonoscopy was lower than in cases without the previous colonoscopy, no matter whether it was the right or the left colon.

In cases with an initial screening colonoscopy without pathological findings, interval carcinomas are observed more frequently in women with an odds ratio of 2.28 than in men. Another risk factor for interval carcinoma is an incomplete previous screening colonoscopy without reaching the coecum.

The cost-benefit analyses prove the cost efficiency of such established preventive medical check-ups as FOBT and colonoscopy as opposed to the DNA stool test, CT virtual colonography and capsule endoscopy.

### Prevenția cancerului colorectal: strategii și rezultate după 10 ani de experiență în Germania

*Wofgram G. Zoller<sup>1</sup>, Wolfram Bohle<sup>1</sup>, Jürgen F. Riemann<sup>2</sup>*

*1) Klinikum Stuttgart, Stuttgart; 2) Foundation Lebensblicke, Ludwigshafen, Germany*

În fiecare an, mai mult de 68.000 carcinoame colorectale sunt diagnosticate în Germania; aproximativ 27.000 pacienți decedează anual din cauza acestor tumorii. Începând din 2002, costurile examinărilor colonoscopice efectuate în scop preventiv (2 examinări la 10 ani interval după vîrstă de 55 ani) sunt acoperite de asigurările de sănătate.

Datele obținute de la statul federal Hessen au arătat că în perioada 2003-2008, dintre 170,000 de persoane asigurate, 23% dintre bărbații eligibili și 26% dintre femeile eligibile au efectuat colonoscopie în scop preventiv. Pentru motivarea pacientilor s-a acordat o mare atenție consultului. Cabinetele ginecologice s-au asociat cu cea mai mare rată de FOBT (93%) și consultații (61%). Aceasta se datorează faptului că ideea de prevenție și-a demonstrat utilitatea în practica ginecologică cu mult timp în urmă.

Aproximativ 2.820.000 dintre colonoscopiile efectuate și înregistrate în perioada 2003-2008 au furnizat date care sugerează că polipectomia ar putea preveni 98.000 carcinoame colorectale (calcularea după modelul Markov) și ar diagnostica 47.000 carcinoame colorectale într-un stadiu precoce, când boala ar putea fi vindecată (în 70 % din cazuri în stadiu I sau II).

Dacă colonoscopia index nu evidențiază nici o patologie, riscul relativ de dezvoltare a cancerului colorectal în viitor este considerabil mai mic decât fără colonoscopia de screening anterioară. După 4 ani riscul relativ va crește la 0,12, după 10 ani va fi de numai 0,26. Datele privind localizarea carcinomului sunt diferite: studiul regional efectuat în Saarland a arătat o rată mai mică de "neoplazii avansate" (adenoame > 10 mm sau carcinoame) doar în cazul localizării pe colonul drept, în timp ce studiul regional efectuat în regiunea Rhein-Neckar a arătat că rata carcinoamelor după o colonoscopie anterioară de screening negativă a fost mai mică decât în cazurile fără colonoscopie anterioară, indiferent de localizarea de colon.

În cazurile cu o colonoscopie de screening inițială fără modificări patologice, carcinoamele survenite ulterior au fost observate mult mai frecvent la femei, cu un odds ratio de 2,28 comparativ cu bărbații. Alt factor de risc pentru acest tip de cancer este în reprezentarea colonoscopia de screening anterioară incompletă - fără vizualizarea cecului.

Analiza cost-beneficiu a arătat că în scopul medicinii preventive FOBT și colonoscopia sunt mai cost eficiente comparativ cu testul DNA din fecale, colonoscopia virtuală și capsula endoscopică.

## **Colo-rectal Cancer Screening in Romania: Past and Future**

*Simona Bătagă*

*University of Medicine and Pharmacy, Târgu-Mureș, Romania*

Screening for colorectal cancer (CCR) in Romania has started in 2004 through the National Programme 2.2 (Pilot study until 2006) "Prevention and Control in Oncological Pathology". The indications for the CCR screening were a medium cost/ patient for CCR screening of 10 euro and the cost required by information, education campaign of 70,000 Euro.

Five centres were included in the CCR screening, i.e. the University hospitals from: Bucharest, Cluj, Iasi, Tg-Mures, and Timisoara. FOBT tests and colonoscopies were performed. Three centres preferred starting with FOBT and the other two centres preferred colonoscopy for the start.

In the centres where the CCR screening was introduced, the adhesion of the population was good. The number of patients screened in the five university hospitals was 9,474. The population preferred the FOBT test, and this was positive in 10,51%. Among the patients who underwent

colonoscopies, 21,25% were diagnosed with polyps and 4,84% with colon cancer.

The European Parliament has adopted on 25 November 2010 the Declaration on fighting colorectal cancer in the European Union.

In 2012, the CCR screening programme will start again in Romania, as a POSDRU/63/3.2/S/20596 project called "Instruction and prevention for a healthy life." About 7,300 doctors (208 gastroenterologists, 6,000 family doctors, anatomopathologists, epidemiologists, gynaecologists radiologists, and others) will be included in the project. A total of 3 million euros will be allocated for all national screening programmes (cervical cancer, breast cancer, prostate cancer and colon cancer). All the doctors included will be instructed for the detection of early cancer and a National Registry of cancer will be implemented.

The programme is ready to start and we hope the population will be as compliant and positive as during the pilot screening.

## **Screeningul cancerului colo-rectal în România: trecut și prezent**

*Simona Bătagă*

*University of Medicine and Pharmacy, Târgu-Mureș, Romania*

În România, screening-ul pentru cancerul colorectal (CCR) a fost inițiat în 2004, prin Programul național 2.2 (studiu pilot până în 2006) "Prevenție și Control în Patologia Oncologică". Indicativele pentru screening-ul cancerului de colon au fost costul mediu / pacient intrat în screening pentru CCR de 10 euro și costul pentru campania de educație 70.000 de euro.

În screening-ul CCR au fost incluse 5 centre, respectiv spitalele universitare din București, Cluj, Iași, Tg-Mureș și Timișoara. S-au efectuat teste FOBT și colonoscopii. Trei centre au preferat folosirea inițială a FOBT-ului și două centre au preferat colonoscopia la start.

Adeziunea populației în centrele de screening CCR a fost bună. Numărul de pacienți intrați în screening în cele cinci spitale universitare a fost de 9.474. Populația a preferat teste FOBT, care au fost pozitive la 10,51%. Dintre pacienții la care s-au efectuat colonoscopii, la 21,25% au fost diagnosticați polipi și la 4,84% un cancer colo-rectal.

Parlamentul European a adoptat la data de 25 Noiembrie 2010 Declarația de luptă contra CCR în Uniunea Europeană, în care se insistă pe importanța screeningului CCR.

În 2012, screeningul CCR se va iniția din nou, ca un proiect din Programul Operațional Sectorial Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013 POSDRU /63/3.2/S/20596 intitulat "Instruirea și Prevenirea pentru o viață sănătoasă". Aproximativ 7.300 de medici (208 gastroenterologi, 6000 medici de familie, anatomopatologi, epidemiologi, ginecologi, radiologi și alții) vor activa în proiect. Va fi alocată suma de 12.917 mii lei (3 milioane de euro) pentru toate programele de screening (cancer de col, cancer mamar,

cancer de prostată și CCR). Toți medicii inclusi vor fi instruiți în scopul depistării precoce a cancerelor și se va implementa Registrul Național de Cancere.

Programul este inițiat și se speră la o adeziune bună a populației, ca și în cazul programului pilot de screening.

## **Colorectal Liver Metastasis – what are the Options when Resection is not Possible?**

*Stephan Kersting*

*Department of General, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany*

The five-year cumulative incidence of liver metastasis in patients with colorectal carcinomas is about 15%. Another 15% of patients show synchronous liver metastasis at the time of diagnosis of the colorectal carcinoma. However, only about 10% of synchronous and 20% of metachronous metastases qualify for curative resection. Thus, alternative options for palliative treatment of colorectal liver metastasis are needed for a large number of patients.

Notably, in specialized centers, many liver metastases initially deemed unresectable can finally be nevertheless completely surgically removed. Therefore, to allow as many patients as possible the chance for curative resection, all cases with colorectal liver metastases should be discussed in an interdisciplinary board consisting of specialized liver surgeons, oncologists and radiotherapists. For truly unresectable cases, many options exist today with various advantages and indications.

Systemic chemotherapy has been the standard treatment for the past 40 years, especially for cases with diffuse and multiple metastases. Recently, new combination therapies including monoclonal antibodies have considerably improved the survival time of such treated patients.

Furthermore, chemotherapeutic agents can be locally delivered in much higher concentrations by transarterial administration as hepatic chemoperfusion and can be combined with vascular occlusive agents (transarterial chemoembolization = TACE). Selective internal radiotherapy (SIRT) is a combination of embolization and radiation. Millions of microscopic radioactive spheres are administered through a catheter in the hepatic artery and occlude the small branches of the hepatic artery supplying the metastatic tissue.

Local destruction of metastatic tissue can be achieved by thermal destruction (radiofrequency-RFA or laser induced-LITT, microwave, high intensity focused ultrasound or cryotherapy), or external beam radiotherapy in various forms. A promising alternative to locally ablative treatment is CT-guided catheter implantation and high-dose-rate interstitial brachytherapy using an afterloading technique. However, technological advances in radiotherapy planning and delivery have made it possible to safely deliver high

radiation doses to focal liver metastases, while sparing most of the healthy liver. Methods to facilitate safe delivery of high-dose radiotherapy include conformal radiotherapy planning, image-guided radiotherapy, stereotactic body radiotherapy and respiratory motion management. The effects and maximum tolerated dose of proton beam irradiation is currently being investigated in clinical phase I trials.

There have been considerable advances in the management of colorectal liver metastases in recent years. New therapeutic options are approaching clinical routine in the near future. The more different options arise, the more important will be an interdisciplinary approach to tailor the optimal treatment for the individual patient.

## **Metastazele hepatice ale cancerului colorectal – ce opțiuni avem atunci când rezecția este imposibilă?**

*Stephan Kersting*

*Department of General, Thoracic and Vascular Surgery, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Germany*

Incidența cumulativă pe 5 ani a metastazelor hepatice ale cancerului colorectal este de aproximativ 15%. Alți 15% dintre pacienți au metastaze hepatice sincrone la momentul diagnosticului cancerului colorectal. Cu toate acestea, doar 10% dintre metastazele sincrone și 20% dintre cele metacrone se pretează la rezecție curativă. Astfel, devin necesare opțiuni alternative pentru tratamentul paliativ al metastazelor cancerului colorectal la un mare număr de pacienți.

De menționat că în centrele specializate, multe metastaze hepatice considerate inițial ca nerezecabile pot fi în final complet îndepărtate chirurgical. De aceea, pentru a oferi cât mai multor pacienți șansa de rezecție curativă, toate cazurile de metastaze hepatice de cancer colorectal trebuie să fie discutate într-un comitet interdisciplinar, constând din chirurgi hepatici specializați, oncologi și radioterapeuți. În ce privește cazurile într-adevăr nerezecabile, există astăzi multe opțiuni cu avantaje și indicații diverse.

Chimioterapia sistemică a reprezentat tratamentul standard în ultimii 40 de ani, mai ales pentru cazurile cu metastaze difuze și multiple. Recent, noi combinații terapeutice incluzând anticorpi monoclonali au ameliorat considerabil supraviețuirea pacienților tratați. Mai mult, agenții chimioterapici pot fi administrați local în concentrații mult mai mari, prin administrare transarterială - chemoperfuzare hepatică și pot fi combinați cu agenții ocluzivi vasculari (chemoembolizare transarterială, TACE). Radioterapia internă selectivă (SIRT) este o combinație între embolizare și iradiere. Milioane de sfere radioactive microscopice sunt administrate printr-un cateter în artera hepatică și ocluzionează ramurile mici ale arterei hepatici ce perfuzează țesutul metastatic.

Distrucția locală a țesutului metastatic poate fi realizată

prin distrucție termică (radiofrecvență – RFA, sau induș laser - LITT, ultrasunete cu frecvență înaltă focusate sau crioterapie), sau prin radioterapie externă aplicată sub diverse forme. O alternativă promițătoare de tratament ablativ local este implantarea unui cateter sub ghidaj CT și brahiterapie intersticială în doze mari utilizând o tehnică post-încărcare. Cu toate acestea, progresele tehnologice în planning-ul radioterapiei și în aplicarea ei permit o administrare sigură de doze mari de radiații pe metastazele hepatice focale, făcând sănătos fiind în același timp protejat. Metodele de facilitare a administrării sigure a radioterapiei în doză mare includ planning-ul radioterapiei, radioterapia ghidată imagistic, radioterapia stereotactică a corpului și reglarea mișcărilor respiratorii. Efectele și doza maximă tolerată a fasciculului protonic de iradiere sunt în curs de investigație în trialuri în fază clinică I.

Există progrese considerabile în managementul metastazelor hepatice ale cancerului colorectal. Noi opțiuni terapeutice încep să devină rutina clinică pentru viitorul apropiat. Cu cât mai multe opțiuni terapeutice apar, cu atât mai importantă devine abordarea interdisciplinară pentru stabilirea tratamentului optim individualizat al pacientului.

## **Alcoholic Liver Disease: Risk Factors and Treatment Options 2012**

*Helmut K. Seitz*

*Centre of Alcohol Research, University of Heidelberg and Department of Medicine (Gastroenterology & Hepatology), Salem Medical Centre, Heidelberg, Germany*

Various risk factors for alcoholic liver disease (ALD) exist and modulate the course of the disease. Since only 30-35% of heavy drinkers develop alcoholic hepatitis and only 10-15% develop cirrhosis of the liver, a genetic risk for ALD has to be considered. However, the only genetic risk factor so far analyzed is the presence of a polymorphism of the PNPLA3 gene (adiponutrin) which encodes for a lipase. Non-genetic risk factors include the amount, duration and pattern of alcohol drinking, age, female gender, obesity and malnutrition, the additional intake of certain drugs (e.g. methotrexate, paracetamol, etc) or the exposition to certain xenobiotics, concomitant ingestion of vitamin A or β-carotin, and the presence of liver diseases of other etiologies. It has to be emphasized that women are strikingly more susceptible for ALD as compared to men. Various mechanisms have been discussed, but estrogens may be of special importance, since blood estrogen levels increase with alcohol consumption and estrogens have negative effects on endotoxin uptake from the gut, on Kupffer cell response and may result in mitochondrial injury. Alcohol also deteriorates NASH in obese patients with a further increase in hepatic fat and fibrosis, but also with a stimulation of hepatocarcinogenesis. Finally, chronic alcohol ingestion, even in moderate quantities

has a negative effect on hepatitis B and C, and hereditary hemochromatosis.

With respect to treatment, alcohol abstinence is the major goal. Severe alcoholic hepatitis may be classified by the Discriminate Function (DF) and by the Glasgow index (GI). When DF exceeds 32 and GI 9 severe AH with a 50% mortality over 30 days exist and therapy with steroids should be started. According to the Lille model, patients are non-responders when they do not respond to steroids with a decrease of bilirubin within 7 days. In addition to steroid therapy, nutritional therapy is mandatory and pentoxyfillin should be administered. Most recently, a French/Belgian cooperative study has shown that patients with severe alcoholic hepatitis may benefit from acute liver transplantation without 6 months of abstinence. This approach has created a new discussion about ethics in the treatment of patients with ALD.

## **Hepatopatia alcoolică: factori de risc și opțiuni terapeutice în 2012**

*Helmut K. Seitz*

*Centre of Alcohol Research, University of Heidelberg and Department of Medicine (Gastroenterology & Hepatology), Salem Medical Centre, Heidelberg, Germany*

Există numeroși factori de risc pentru hepatopatia alcoolică (ALD) și care modulează evoluția bolii. Deoarece doar 30-35% dintre consumatorii de cantități mari de alcool dezvoltă hepatită alcoolică și doar 10-15% dezvoltă ciroză hepatică, s-a suspectat existența unui risc genetic pentru ALD. Cu toate acestea, singurul factor genetic de risc analizat până acum este un polimorfism al genei adiponutrinei (PNPLA3), care codifică o lipază. Factorii de risc non-genetici includ cantitatea, durata și tipul de consum de alcool, vârstă, sexul feminin, obezitatea și malnutriția, consumul adițional al unor medicamente (ex. metotrexat, paracetamol etc) sau expunerea la xenobiotice, ingestia concomitentă de vitamina A sau β-caroten, și prezența unei hepatopatii cu altă etiologie. S-a subliniat faptul că femeile sunt semnificativ mai sensibile la ALD în comparație cu bărbații. Au fost discutate multe mecanisme, dar estrogenii par să aibă o importanță deosebită, deoarece nivelul seric al estrogenilor crește cu consumul de alcool, estrogenii au efecte negative asupra preluării endotoxinelor din intestine și asupra răspunsului celulelor Kupffer, și pot induce lezarea mitocondriilor. Alcoolul, de asemenea, deteriorează evoluția NASH la pacienții obezi prin creșterea suplimentară a grăsimii și fibrozei, dar și prin stimularea hepatocarcinogenezei. În sfârșit, ingestia cronică de alcool, chiar în cantități moderate, are un efect negativ asupra hepatitei B și C și asupra hemocromatozei ereditare.

În ce privește tratamentul, abstința la alcool este cerința majoră. Hepatita alcoolică severă poate fi clasificată prin funcția discriminatorie (Discriminate Function, DF) și prin indexul Glasgow (GI). Atunci când DF depășește

32 și GI depășește 9, este vorba de o hepatită alcoolică severă cu mortalitate de 50% în 30 zile, și trebuie inițiată terapia cu corticosteroizi. După modelul Lille, pacienții sunt non-responderi atunci când nu răspund la corticoizi prin scăderea bilirubinei în decurs de 7 zile. În asociere cu terapia cortizonică, terapia nutrițională este obligatorie și

trebuie administrată pentoxifilina. Recent, un studio franco-belgian a arătat că pacienții cu hepatită alcoolică severă pot beneficia de transplantul acut de ficat, fără a se aștepta cele 6 luni de abstinență la alcool. Această abordare a condus din nou la discuții privind considerentele etice în tratamentul pacienților cu hepatopatie alcoolică.

## SESSION 2

### Lymphoma of the Gastrointestinal Tract: Clinical Features and Management

Roland Repp

*Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germany*

The gastrointestinal (GI) tract is the predominant site of extranodal lymphomas.

Whereas primary lymphomas of the GI tract are rare, comprising only 1-4% of gastrointestinal malignancies, secondary intestinal dissemination of systemic lymphoma is much more frequent. For example, microscopic documentation of mantle cell lymphoma is reported in about 80% of patients with primary node based disease. Primary GI tract lymphomas are a heterogeneous group of T- and B-cell non-Hodgkin lymphomas which typically involve a single primary site, but can be seen in multiple sites of the GI tract in about 10% of patients. Most lymphomas are found in the stomach, with the small intestine as the second most common site. Gastrointestinal lymphomas typically present with nonspecific signs and symptoms, depending on the site of involvement. Endoscopy shows mucosal erythema, ulcerations, polypoid lesions or mass-forming lesions. Often, biopsy of multiple sites with large biopsy specimens are needed for a definite histologic diagnosis.

The vast majority of primary gastric lymphomas are extranodal marginal zone B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) type and diffuse large B-cell lymphomas (DLBCL), including lesions previously called “high grade” MALT lymphoma. Most patients with gastric MALT lymphoma present with early-stage, *Helicobacter pylori* (HP) positive disease. HP eradication, followed by serial endoscopies is the favored initial treatment, leading to a histologic complete response (CR) in 50 to 80% of patients. Non-responders and patients with early stage HP negative disease are treated with radiotherapy. Surgery is mainly reserved for complications such as perforation, bleeding or obstruction. One third of patients with gastric MALT lymphoma show a balanced

translocation t(11;18), which has prognostic implications and may influence therapeutic decisions. Gastric DLBCL are treated with immunochemotherapy (R-CHOP) with or without involved-field radiotherapy similar to other patients with limited stage diffuse large B-cell lymphomas. The enteropathy associated T-cell lymphoma of the small intestine has a poor prognosis and is treated with intensive polychemotherapy often followed by autologous stem cell-transplantation. In contrast, primary follicular lymphoma of the duodenum is a very indolent disease, justifying a wait-and-see strategy.

### Limfoamele tractului gastrointestinal: caracteristici clinice și management

Roland Repp

*Sozialstiftung Bamberg, Bamberg, Germania*

Tractul gastrointestinal (GI) reprezintă localizarea predominantă a limfoamelor extraganglionare. În timp ce limfoamele primitive ale tractului gastrointestinal sunt rare, inclusiv doar 1-4% din neoplaziile gastrointestinale, determinările secundare intestinale ale limfoamelor sistemic sunt mult mai frecvente. De exemplu, documentarea histologică la nivelul tractului GI a limfoamelor cu celule ale mantalei este raportată la 80% dintre pacienții cu boală primară ganglionară. Limfoamele primitive de tract gastrointestinal reprezintă un grup heterogen de limfoame non Hodgkin cu celule T și B, caracteristic cu localizare unică, dar în 10% din cazuri cu localizări multiple la nivelul tractului GI. Cel mai frecvent acestea se localizează la nivelul stomacului, a doua localizare ca frecvență fiind intestinul subtire. De obicei limfoamele de tract GI se manifestă prin semne și simptome nespecifice, în funcție de localizare. Endoscopia evidențiază eritem al mucoasei, ulcerații, leziuni polipoide sau mase tumorale. În mod frecvent sunt necesare biopsii cu eșantioane de dimensiuni mari, din multiple zone ale leziunii pentru a stabili un diagnostic precis histologic.

Marea majoritate a limfoamelor gastrice primitive sunt

limfoame extraganglionare cu celule B ale zonei marginale de tip MALT și limfoame difuze cu celule B mari (DLBCL), incluzând leziuni clasificate anterior ca limfoame MALT de grad înalt. Majoritatea pacienților cu limfoame gastrice de tip MALT se prezintă cu boală incipientă Helicobacter pylori pozitivă. Eradicarea HP, urmată de endoscopii seriate reprezintă tratamentul inițial preferat, conducând la o remisiune histologică completă în 50-80% din cazuri. Pentru non-responderi și pentru pacienții cu boală incipientă HP negativă se indică efectuarea radioterapiei. Tratamentul chirurgical este rezervat mai ales complicațiilor ca perforația, sângerarea sau insuficiența evacuatorie gastrică. O treime din pacienții cu limfom gastric tip MALT prezintă translocația echilibrată t(11; 18), care are implicații prognostice și poate influența decizia terapeutică. Limfoamele gastrice difuze B cu celule mari (DLBCL) sunt tratate prin imunohistoterapie (R-CHOP) cu sau fără radioterapie locală, similar cu alți pacienți cu stadiu incipient de limfoame difuze B cu celule mari. Enteropatia asociată limfoamelor cu celule T ale intestinului subțire are un prognostic rezervat și este tratată cu polichimioterapie intensivă urmată frecvent de transplant autolog de celule stem. În contrast cu aceasta, limfomul folicular duodenal primar reprezintă o formă de boală lent progresivă, justificând o strategie de expectativă.

### **Pathological Diagnosis of Gastric Extranodal Marginal Zone B-cell Lymphoma Of MALT**

*Bogdan Fetica*

*Institute of Oncology, Cluj, Romania*

MALT lymphomas comprise 7-8% of all B cell lymphoma and up to 50% of gastric primary lymphomas. A strong association has been found between MALT lymphoma and certain autoimmune disorders and infection.

The pathological diagnosis of MALT lymphoma became a complex task after introduction of immunohistochemistry and of cytogenetic and molecular studies in the diagnostic algorithm.

MALT lymphoma has an indolent natural course, so the correct diagnosis and exclusion of other diseases in the differential diagnosis are mandatory for establishing the prognosis of the patient and the adequate therapeutic approach.

A precise pathological description and classification of a gastric lymphoma, as well as a good collaboration between the pathologist, the surgeon and the hematologist contribute to avoid the over treatment.

### **Diagnosticul morfopatologic al limfomului gastic extranodal de zonă marginală cu celule B**

*Bogdan Fetica*

*Institute of Oncology, Cluj, Romania*

Limfomul MALT reprezintă 7-8% dintre toate limfoamele

de linie B și până la 50% dintre limfoamele gastrice primare. Studiile clinice au demonstrat o puternică asociere a limfomului MALT cu infecții și cu boli autoimune.

Diagnosticul patologic al limfomului MALT a devenit o sarcină complexă odată cu introducerea imunohistochimiei, citogeneticii și tehnicielor de biologie moleculară în algoritmul de diagnostic.

Limfomul MALT are o evoluție indolentă, în consecință diagnosticul corect și excluderea diagnosticelor diferențiale devin obligatorii pentru aprecierea prognosticului pacientului și pentru un management corect al tratamentului.

Diagnosticul patologic și clasificarea exactă a limfoamelor gastrice, dublate de o bună colaborare între patolog, hematolog și chirurg previn supra-tratarea bolnavilor cu limfom de tip MALT.

### **Genetic Background of IBD in Romania – New Data from IBDPROSPECT**

*Mircea Diculescu<sup>1</sup>, Serban Gologan<sup>1</sup>, Razvan Iacob, Ligia Barbarii<sup>2</sup>*

*1) Department of Gastroenterology and Hepatology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy; 2) Laboratory of Genetics, "Mina Minovici" National Institute of Legal Medicine, Bucharest, Romania*

**Background.** IBDPROSPECT is a prospective study evaluating the association between the genetic background, phenotype and immunotype in Romanian population with inflammatory bowel disease (IBD). Cytokines and their receptors play a critical role in the pathogenesis of IBD. The aim of this study was to investigate whether inflammatory genes expression in inflamed and non-inflamed colonic tissue samples are different in Crohn's disease (CD) vs ulcerative colitis (UC).

**Methods.** Thirty-eight (38) CD patients and 33 UC patients have been included in the study. For each patient, biopsy samples were obtained during colonoscopy from inflamed (L) and healthy (N) mucosa. RNA isolated from the tissue samples was analyzed using a Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) protocol, which comprises probes for a set of 40 mRNA molecules: cytokines, chemokines, receptors, signal transduction molecules, transcription factors.

**Results.** In L biopsies from patients with CD, higher expression levels were found for IL-4 ( $p=0.009$ ) and IL-12p35 ( $p=0.0005$ ), whereas in L biopsy samples from patients with UC higher expression levels were found for IL-8 ( $p=0.03$ ), SCYA3 ( $p=0.05$ ), SCYA4 ( $p=0.01$ ), GSTP1 ( $p=0.01$ ). In N biopsies of patients with CD, higher expression levels were found for IL-1RN ( $p=0.01$ ) and IL-12p35 ( $p=0.007$ ), whereas in N biopsies of patients with UC higher expression levels were found for IL-15 ( $p=0.009$ ) and SCYA8 ( $p=0.001$ ).

**Conclusions.** The MLPA method is a sensitive and effective screening tool able to characterize the inflammatory genes profiles in patients with IBD. We found different patterns of cytokines expression in both inflamed and non-inflamed mucosa in patients with CD and UC. In the same group of patients we also found that ASCA seropositivity in Romanian CD patients was lower than in Western Europe [1]. Higher ASCA IgA and IgG titers were associated with younger age at diagnosis, extensive inflammation and stricturing / penetrating phenotypes of disease. We may conclude that the Romanian IBD population has a different immune-genetic background than that of western Europe.

## Reference

- Gologan S, Iacob R, Preda C, et al. Higher titers of anti-saccharomyces cerevisiae antibodies IgA and IgG are associated with more aggressive phenotypes in Romanian patients with Crohn's disease. *J Gastrointestin Liver Dis* 2012;21:39-44

## Profilul genetic al IBD în România – noi date din IBDPROSPECT

Mircea Diculescu<sup>1</sup>, Serban Gologan<sup>1</sup>, Razvan Iacob, Ligia Barbarei<sup>2</sup>

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, "Carol Davila" University of Medicine and Pharmacy; 2) Laboratory of Genetics, "Mina Minovici" National Institute of Legal Medicine, Bucharest, Romania

**Premize.** IBDPROSPECT este un studiu prospectiv ce urmărește să facă corelația între profilul genetic, fenotipul și imunotipul pacienților cu Boli Inflamatorii Intestinale (BII) în România. Citokinele și receptorii lor joacă un rol decisiv în patogenia BII. Scopul acestui studiu a fost să evalueze dacă expresia genetică în mucoasa colonică inflamată și noninflamată este diferită în boala Crohn (CD) față de colita ulcerativă (UC).

**Metoda.** Treizeci și opt (38) de pacienți cu CD și 33 cu UC au fost inclusi în studiu. De la fiecare pacient au fost obținute biopsii în timpul colonoscopiei, atât din mucoasa inflamată (L) cât și din mucoasa sănătoasă (N). ARN izolat din mostrele de țesut au fost analizate prin tehnica Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA), care cuprinde probe dintr-un set de 40 mRNA molecule: citokine, chemokine, receptori, molecule signal transduction, factori de transcripție.

**Rezultate.** În biopsiile L la pacienții cu CD, au fost găsite niveluri crescute pentru IL-4 ( $p=0.009$ ) și IL-12p35 ( $p=0.0005$ ), în timp ce în biopsiile L la pacienții cu UC au fost găsite expresii crescute pentru IL-8 ( $p=0.03$ ), SCYA3 ( $p=0.05$ ), SCYA4 ( $p=0.01$ ), GSTP1 ( $p=0.01$ ). În biopsiile N la pacienții cu CD au fost găsite expresii crescute pentru IL-1RN ( $p=0.01$ ) și IL-12p35 ( $p=0.007$ ), iar în biopsiile N la pacienții cu UC au fost găsite expresii crescute pentru IL-15 ( $p=0.009$ ) și SCYA8 ( $p=0.001$ ).

**Concluzii.** MLPA este o metodă sensibilă și eficientă pentru screeningul de caracterizare a profilului genelor inflamatorii la pacienții cu BII. Am găsit profile diferite de expresie a citokinelor în mucoasa inflamată și noninflamată la pacienții cu CD și UC. Date provenind de la același grup de pacienți demonstrează că seropozitivitatea ASCA la pacienții cu CD în România este mai scăzută decât în Europa de vest [1]. Titruri mai crescute ale ASCA IgA și IgG sunt asociate cu vîrstă mai tânără la diagnostic, inflamație extinsă și fenotip stricturizant și penetrant. Putem concluziona că profilul imunogenetic al BII în România este diferit de cel din Europa de Vest

## Increased Liver Stiffness: cause or Consequence of Liver Cirrhosis?

Sebastian Mueller

Department of Internal Medicine, Salem Medical Center and Center for Alcohol Research, University of Heidelberg, Heidelberg, Germany

Liver stiffness (LS) has been established as novel standard parameter to diagnose liver cirrhosis and it clearly seems to outscore other approaches such as serum markers and even histology. Although LS excellently correlates with fibrosis stage, other conditions have been identified that also increase LS independent of fibrosis. Such LS-increasing factors include inflammation, congestion, mechanic cholestasis, cellular infiltration and deposition of materials such as amyloid. Thus, LS should not be mismatched with fibrosis per se but rather seen as a physical parameter that is modulated by various conditions. This view has allowed us to develop novel, refined algorithms for the diagnosis of fibrosis by LS [1].

Interestingly, all conditions that increase LS are pathological conditions and most of them eventually lead to cirrhosis. While many studies imply that increased LS is just the consequence of fibrosis, we have recently proposed an opposing view, termed *pressure-stiffness-fibrosis sequence (PSFS) hypothesis* [1]. We noted that all cirrhotic end-stage diseases are preceded by periods of increased LS. This increased LS is normally due to inflammation with a few exceptions. For instance, cardiac cirrhosis is mainly driven by increased venous pressure (congestion) in the absence of inflammation. Even slight increases of central venous pressure can drastically and reversibly increase LS [2]. At closer look it appears that the increase of LS is always due to elevated hepatic pressure in all liver diseases. Although often overlooked, even inflammation includes increased pressure via distinct mechanisms (e.g. vasodilatation, cellular infiltration, increase of cellular volume or extracellular fluid). Thus, pressure could be the unifying factor of matrix production for all liver diseases.

Interestingly, independent support comes from in vitro studies with hepatic stellate cells (HSC) or fibroblasts. These cells produce collagen in response to shear stress. Moreover,

activation of HSC with alphaSMA expression and TGFbeta secretion can be observed when growing on stiff gels but not on soft culture plates. It seems that HSC sense the stiffness of their environment. However, stiffness typically corresponds to pressure *in vivo*. Thus, the response of HSC towards stiffness is in fact a response towards pressure.

Consequently, the PSFS hypothesis suggests that pressure is the stimulus for matrix production in the liver while LS is the physical correlate of both pressure and matrix. We further propose that pressure is in equilibrium with a corresponding matrix deposition. Potential strategies are discussed how to proof this novel concept in future experiments and clinical studies.

## References:

- Mueller S, Sandrin L. Hepatic Medicine: Evidence and Research 2000; 2, 49-67
- Millonig G, Friedrich S, Adolf S, Fonouni H, Golriz M, Mehrabi A, Stiefel P, Poschl G, Buchler MW, Seitz HK, Mueller S J. Hepatol 2010; 52, 206-210

## Creșterea rigidității hepatice: Cauza sau consecința cirozei hepatice?

*Sebastian Mueller*

*Department of Internal Medicine, Salem Medical Center and Center for Alcohol Research, University of Heidelberg, Germany*

Rigiditatea hepatică (RH) reprezintă un parametru deja validat în diagnosticul cirozei hepatice, aparent superior altor abordări diagnostice, precum markerii serici, sau chiar histologiei.

Deși RH se corelează foarte bine cu stadiul fibrozei hepatice, s-au identificat alți parametri care influențează independent creșterea RH. Printre aceștia se numără inflamația, congestia, colestană mecanică, infiltrarea celulară sau depozitele de amiloid. Astfel, RH nu ar trebui asociată strict cu fibroza, ci ar trebui privită ca un parametru fizic modulat de diferite condiții. Această perspectivă ne-a permis să dezvoltăm un nou algoritm de diagnostic al fibrozei hepatice utilizând RH [1].

Interesant este că toate aceste condiții care cresc RH reprezintă patologii care ulterior vor duce la dezvoltarea cirozei hepatice. Deși majoritatea studiilor raportează creșterea RH ca fiind datorată strict fibrozei, recent am propus o privire diametral opusă, numită *ipoteza secvenței presiune-rigiditate-fibroza (SPRF)* [1]. Am observat că toți pacienții cu ciroză hepatică decompensată prezintă perioade de creștere ale RH. Această creștere se datorează în mod normal inflamației, cu câteva excepții. De exemplu, ciroza cardiacă presupune creșterea presiunii venoase (congestie) în absența inflamației. Chiar și creșteri ușoare ale presiunii venos-centrale pot mări RH în mod reversibil [2]. La o privire mai atentă, creșterea RH este întotdeauna datorată creșterii presiunii intrahepatice. Deși trecută cu vederea, chiar și

inflamația presupune creșterea presiunii prin mecanisme distincte (de exemplu prin vasodilatație, infiltratie celulară, creșterea volumului celular sau a lichidului extracelular). Astfel, presiunea poate reprezenta liantul în producerea de matrice celulară în toate bolile hepatice.

Studiile *in vitro* cu celule stelate sau fibroblaști susțin această teorie. Aceste celule produc colagen ca răspuns la presiunea produsă. Mai mult, activarea celulelor stelate prin expresia alphaSMA și secreția de TGFbeta pot fi urmărite prin culturi pe gel dur și nu moale. Aparent, celulele stelate prezintă receptori capabili să detecteze rigiditatea din jurul lor. Totuși, rigiditatea corespunde unei presiuni aplicate *in vivo*, deci răspunsul celulelor stelate la presiune este de fapt un răspuns către presiune.

În consecință, ipoteza SPRF sugerează că presiunea reprezintă stimulul în producerea matricei fibroase în ficat, iar RH este parametrul fizic corelat atât cu presiunea, cât și cu fibroza. Se discută strategii potențiale de a dovedi acest nou concept prin studii clinice și experimente viitoare.

## Diagnostic Performance of Ultrasonic Transient Elastography for the Noninvasive Assessment of both Fibrosis and Steatosis in Chronic Hepatitis C Patients

*Monica Lupșor*

*University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Until recently, liver biopsy was the only method to evaluate liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C (CHC) and it has traditionally been considered as the gold standard. Unidimensional transient elastography – Fibroscan, which measures liver stiffness is a promising imaging method for the rapid and noninvasive assessment of CHC patients.

In most studies, liver stiffness was significantly correlated only to fibrosis, not to steatosis or necroinflammatory activity. Nevertheless, the authors of the initial concept have admitted, after performing *in vitro* studies, that a single physical parameter (liver stiffness) is highly unlikely to entirely describe a complex biological system of which fibrosis is just one part. Our studies showed that fibrosis is indeed the main predictor of liver stiffness, but activity and steatosis cannot be neglected, and this could explain the liver stiffness variability within the same fibrosis stage [1].

In our study performed on 1,138 biopsied patients having viral C infection, the transient elastography diagnosis accuracy was 77-92.8% [2]. The AUROCs adjusted according to the prevalence of each fibrosis stage did not significantly differ from the observed ones. Patients with false positive results had significantly higher ALT than those with concordant results, proving the necessity to interpret the liver stiffness values in the context of the biochemical test results.

In patients with chronic hepatitis C, steatosis, present in over 50% of the cases, is an independent risk factor associated with necroinflammatory activity and with fibrosis progression. The Controlled Attenuation Parameter (CAP) is a novel non-invasive parameter measuring the attenuation of the ultrasounds generated by Fibroscan®. CAP is devised to specifically target liver steatosis using a sophisticated process based on vibration control transient elastography (VCTE).

CAP is evaluated using the same radio-frequency data and the same region of interest, as the region used to assess the liver stiffness for fibrosis quantification. Preliminary studies performed in our department have found significantly different CAP values between steatosis grades and AUROCs of 0.830 and 0.85 respectively, for the prediction of hepatic fat content of over 33% and 66%, respectively.

The possibility of concomitant assessment of liver fibrosis (using liver stiffness measurement) and of steatosis (using CAP) make Fibroscan a promising non-invasive tool for assessing and quantifying both fibrosis and steatosis, that may broaden the spectrum of non-invasive methods used for the investigation and follow-up of patients with liver disease.

## References

- Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, et al. J Gastrointest Liver Dis. 2008; 17: 155-163
- Lupsor M, Badea R, Stefanescu H, Sparchez Z, Serban A, Feier D. Ultrasound Med Biology 2011; 37 (8S): S81

## Performanța diagnostică a elastografiei tranzitorii unidimensionale în evaluarea neinvazivă a fibrozei și steatozei la pacienții cu hepatită cronică virală C

*Monica Lupsor*

*University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, Romania*

Până nu demult, biopsia a fost singura modalitate de evaluare a fibrozei hepatici la pacienții cu hepatită cronică virală C, fiind considerată „standardul de aur”. În ultimul timp, elastografia tranzitorie unidimensională – Fibroscan (care permite măsurarea rigidității hepatici) s-a impus tot mai mult ca o metodă imagistică promițătoare pentru evaluarea rapidă neinvazivă a pacienților cu hepatită cronică virală C.

În majoritatea studiilor, rigiditatea hepatică s-a corelat semnificativ doar cu fibroza, nu și cu steatoza sau activitatea necroinflamatorie. Cu toate acestea însă, autorii conceptului inițial au recunoscut, prin studii in vitro, că este puțin probabil ca un singur parametru fizic (rigiditatea) să descrie în totalitate un sistem biologic complex, în care fibroza reprezintă doar o parte. Studiile noastre au demonstrat că, într-adevăr, fibroza este principalul predictor al rigidității hepatici, dar steatoza și activitatea necroinflamatorie nu pot fi neglijate și ar putea explica variabilitatea rigidității

hepaticice în cadrul același stadiu de fibroză [1].

Într-un studiu realizat de noi pe 1138 pacienți cu hepatită cronică virală C biopsiați, acuratețea Fibroscanului pentru predicția fibrozei a variat între 77-92.8% [2]. Ariile de sub curba ROC ajustate în funcție de prevalența fiecărui stadiu de fibroză nu au diferit semnificativ față de cele observate. Pacienții cu rezultate fals pozitive au avut nivelul ALAT semnificativ mai mare decât cei cu rezultate concordante, dovedind o dată în plus necesitatea interpretării valorii rigidității hepatici în contextul analizelor biochimice pentru un rezultat cât mai corect.

Pe de altă parte, la pacienții cu infecție virală C, steatoza (existență în peste 50% din cazuri) este un factor de risc independent, asociat cu activitatea necroinflamatorie și cu progresia fibrozei. Coeficientul de atenuare a ultrasunetelor (CAP) calculat cu ajutorul unui soft implementat în echipamentul Fibroscan, este un nou parametru neinvaziv care se utilizează specific pentru cuantificarea steatozei. Pentru măsurarea CAP se utilizează aceleași date de radiofrecvență și aceeași regiune de interes cu cea folosită pentru măsurarea rigidității hepatici în scopul evaluării fibrozei. În studiile preliminare realizate de noi, valoarea CAP a diferit semnificativ în funcție de gradul steatozei, cu o arie de sub curba ROC de 0.83, respectiv 0.85 pentru predicția încărcării grase de peste 33%, respectiv peste 66%.

Posibilitatea evaluării concomitente a fibrozei hepatici (cu ajutorul rigidității) și a steatozei (prin măsurarea CAP) face din Fibroscan o metodă neinvazivă promițătoare pentru aprecierea atât a fibrozei cât și a steatozei, mărint spectrul metodelor neinvazive care pot fi utilizate pentru diagnosticul și urmărirea pacienților cu hepatopatii difuze.

## To Biopsy or not to Biopsy for the Evaluation of Liver Fibrosis

*Ioan Sporea*

*Department of Gastroenterology and Hepatology,*

*University of Medicine and Pharmacy Timisoara, Romania*

Some time ago, Schiano and Fiel [1] raised, in the field of hepatology, the question “To B or not to B”, meaning “To Biopsy or not to Biopsy” the liver, for the evaluation of chronic liver disease.

For a long period, liver biopsy (LB) was considered the “gold standard” for the evaluation of liver morphology. This method can give informations concerning the severity of the fibrosis (as a prognostic factor, but also for the decision concerning the need of therapy in some entities like chronic C hepatitis), concerning the histologic activity (important in some pathologies like HBV chronic infection and sometime seven etiological informations (Mallory bodies, severity of steatosis, histologic severity of colestasis, iron deposits)).

But liver biopsy has some inconvenients, especially for

the patients, they usually being afraid of this manoeuvre. In a systematic review on the quality of liver biopsy specimens [2], major and minor complications occurred in up to 6% of LBs and 0.04 to 0.11% can be life threatening. In this review, that included more than 8,700 patients, the LB specimens had an average length and number of portal tracts well below the published minimum sample size requirements in more than half of cases (only 42% of LB with a large 17-gauge needle contained 10 or more portal tracts). In this conditions, the question is whether LB can be regarded in this moment as the “gold standard” for the staging and grading of chronic hepatitis in daily activity?

But what can we propose for the evaluation of liver fibrosis in this moment? The answer is: non-invasive modalities for evaluation and I shall try to cover in my presentation the ultrasound elastographic methods.

In this moment, Transient Elastography (TE) (FibroScan, Echosense) is a recognised elastographic method in many countries (starting with France, then in many European countries and later on in China, Japan or Canada). Many papers and meta-analyses have shown the value of this method in the following situations:

- Liver cirrhosis - two meta-analyses have shown that liver stiffness measurement by FibroScan is a reliable method for the diagnosis of cirrhosis with 87% sensitivity (95% confidence interval (CI): 84–90%), 91% specificity (95% CI: 89–92%), 11.7 positive likelihood ratio (95% CI: 7.9–17.1) and 0.14 negative likelihood ratio (95% CI: 0.10–0.20) [3]. Friedrich Rust meta-analysis has also shown that FibroScan evaluation of liver stiffness is excellent for the diagnosis of liver cirrhosis (AUROC 94%) [4].

- Chronic HCV hepatitis - in viraemic patients, if the liver stiffness is greater than 6.8–7.6 kPa (according to the results of several studies and meta-analysis), there is a great probability of finding significant fibrosis on liver biopsy (F2F4 Metavir) and the patient needs antiviral therapy. In these cases, it is likely that liver biopsy would not be needed for a treatment decision. In a multicentre French study [5], a cut-off value of 7.5 kPa differentiates F0–1 from F2–4 with 67% sensitivity, 87% specificity, 86% positive predictive value (PPV) and 68% negative predictive value (NPV), with a diagnostic accuracy of 76%. As a practical approach, viremic patients with LS lower than 7.7,5 kPa should undergo LB in order to discover those with significant fibrosis underestimated by FibroScan and who, otherwise, would not receive antiviral therapy. This strategy is already used in France, a country where non-invasive evaluation of chronic viral C hepatitis is used more and more frequently.

- HBV chronic infection - some studies have shown that in European populations, TE values are similar in HBV and HCV chronic hepatitis [6] and on the other hand, this elastographic method can be used successfully in HBV chronic inactive carriers [7].

- Other chronic liver diseases (NASH, PBC, PBS, post liver transplantation) [8, 9] - where the area under the receiver operating characteristic (ROC) curve varied

between 0.72 and 0.93 and the cut-off values for  $F \geq 2$  ranged from 4–8.7kPa.

These good results of TE for the evaluation of liver fibrosis in many chronic liver diseases were followed by studies using another ultrasound elastographic method, ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse) (Siemens S2000). One meta-analysis [10] showed that the mean diagnostic accuracy of ARFI expressed as area under ROC curve (AUROC) was 0.88 for the diagnosis of significant fibrosis ( $F \geq 2$ ), 0.91 for the diagnosis of severe fibrosis ( $F \geq 3$ ), and 0.93 for the diagnosis of liver cirrhosis. In the subgroup of patients evaluated by ARFI and TE the diagnostic accuracy of ARFI was comparable to TE for the diagnosis of significant and severe fibrosis, with a trend to be inferior for the diagnosis of cirrhosis. This meta-analysis seem to show the non-inferiority of ARFI in comparison with TE. The advantage of ARFI is that it can be used in the presence of ascites and the success rate of this method is around 98%.

Other elastographic methods based on ultrasound (Real-Time Elastography and Shear Wave Elastography) are ready for the clinical use.

Having the alternatives of noninvasive modalities for the evaluation of liver fibrosis (maybe associated with some blood tests such as FibroMax) and knowing the low real life demand of LB (and also the risk of some complications), most probably, for daily medical activity, LB can be avoided in the vast majority of cases.

The future of liver fibrosis evaluation will probably favour the non-invasive methods, decreasing dramatically the number of liver biopsies.

## References

1. Schiano TD, Fiel MI. To B(iopsy) or Not to B(iopsy). Editorial. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:3-4.
2. Cholongitas E, Senzolo M, Standish R, et al. A Systematic Review of the Quality of Liver Biopsy Specimens. Am J Clin Pathol 2006;125:710-721.
3. Talwalkar JA, Kurtz DM, Schoenleber SJ, et al Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5:1214-1220.
4. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S, et al. Performance of transient elastography for the staging of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterol 2008;134:960-974.
5. Beaugrand M, Ziol M, Marcellin P, et al. Liver stiffness cut off values in HCV patients: validation and comparison in an independent population. Hepatol 2006; 44(Suppl. 1): 269.
6. Sporea I, Sirli R, Deleanu A, et al. Liver stiffness measurements in patients with HBV vs HCV chronic hepatitis: a comparative study. World J Gastroenterol 2010;16:4832-4837.
7. Sporea I, Nicolita D, Sirli R, et al. Assessment of noninvasive liver stiffness in inactive HBsAg carriers by transient elastography. Hepatitis Monthly 2011;11:182-185.
8. Corpechot C, El Naggar A, Poujol-Robert A, et al. Assessment of biliary fibrosis by transient elastography in patients with PBC and PSC. Hepatol 2006;43:1118-1124.
9. Yoneda M, Fujita K, Inamori M, et al. Transient elastography in

- patients with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Gut 2007; 56: 1330–1331.
10. Friedrich-Rust M, Nierhoff J, Lupsor M, Sporea I, et al. Performance of Acoustic Radiation Force Impulse imaging for the staging of liver fibrosis: a pooled meta-analysis. J Viral Hepat 2012;19:e212-e219.

## A biopsia sau a nu biopsia pentru evaluarea fibrozei hepatice?

*Ioan Sporea*

*Department of Gastroenterology and Hepatology,*

*University of Medicine and Pharmacy Timisoara,  
Romania*

Schiano și Fiel [1] au ridicat, în domeniul hepatologiei, problema „To B or not to B”, semnificând „To Biopsy or not to Biopsy” (A biopsia sau a nu biopsia) ficitul pentru evaluarea hepatopatiilor cronice.

Pentru o lungă perioadă de timp, biopsia hepatică a fost considerată “standardul de aur” pentru evaluarea morfologiei hepatice. Metoda poate să ofere informații privind severitatea fibrozei (pentru prognostic, dar și pentru decizia terapeutică în unele afecțiuni ca hepatita cronică virală C), privind activitatea histologică (importantă în unele afecțiuni ca hepatita cronică virală B) și uneori informații etiologice (corpii Mallory, severitatea steatozei, severitatea histologică a colestazei, depozitele de fier). Dar biopsia hepatică are unele inconveniente, în special pentru pacienți, care de obicei se tem de această procedură. Într-o revistă sistematică despre calitatea biopsiei hepatice, efectuată în urmă cu câțiva ani, [2] complicațiile minore și majore au apărut la până la 6% din pacienți și 0,04-0,11% pot amenința viața. În acest referat, care a inclus peste 8700 de pacienți, specimenele de biopsie au avut o lungime medie și un număr de spații porțe sub cerințele minime pentru un specimen de biopsie la peste jumătate din cazuri (doar 42% efectuate cu un ac 17-gauge au conținut 10 sau mai multe spații porțe). În aceste condiții, întrebarea este dacă biopsia hepatică poate fi considerată “standardul de aur” pentru stadierea hepatitelor cronice. Dacă nu, care este alternativa?

Dar ce putem propune în acest moment pentru evaluarea fibrozei hepatice? Răspunsul este: modalități noninvazive de evaluare. Elastografia impulsională (Fibroscan) este o metodă elastografică deja recunoscută în multe țări (începând cu Franța, ulterior în alte țări europene și mai târziu în China, Japonia, Canada). Studiile și meta-analizele publicate au dovedit valoarea acestei metode în unele situații, cum ar fi:

- Ciroza hepatică – două meta-analize au arătat că elastografia impulsională este o metodă fidelă de măsurare a fibrozei hepatice, cu o sensibilitate de 87% (CI 95%: 84-90%) și o specificitate de 91% (CI 95%: 89-92%) [3]. Meta-analiza lui Friedrich Rust [4] a arătat că evaluarea rigidității hepatice prin fibroscan este excelentă pentru diagnosticul cirozei hepatice (AUROC 94%).

- Infecția cronică cu VHC – la pacienții viremici,

dacă rigiditatea ficutului este mai mare decât 6,8-7,6 kPa (după rezultatele unor studii și meta-analize) există o mare probabilitate de a se găsi fibroză semnificativă pe biopsia hepatică (F2-F4 Metavir) și pacientul trebuie să primească tratament antiviral. În aceste cazuri, probabil biopsia hepatică nu mai este necesară pentru decizia terapeutică. Într-un studiu amplu multicentric francez [5] s-a calculat o valoare cut-off de 7,5 kPa pentru diferențierea F0-F1 de F2-F4 cu sensibilitate de 67%, specificitate de 87%, o valoare predictivă pozitivă de 86%, predictivă negativă de 68% și cu o acuratețe a diagnosticului de 76%. Ca abordare practică, pacienții viremici cu rigiditate hepatică mai mică decât 7-7,5 kPa trebuie să fie biopsiați pentru a fi găsiți cei care au fibroză semnificativă subestimată de către fibroscan și care altfel, nu vor primi terapie antivirală. Această strategie este deja utilizată în Franța, o țară în care evaluarea non-invazivă a hepatitei cronice virale C este practicată din ce în ce mai frecvent.

- Infecția cronică cu VHB – unele studii în populații europene, inclusiv studiile noastre [6] au arătat că elastografia impulsională are valori asemănătoare în infecția HBV și HCV, pentru același stadiu al fibrozei, și că metoda elastografică poate fi utilizată cu succes la purtători inactivi de HBV [7].

- În alte hepatopatie cronice (NASH, CBP, PBS, posttransplant hepatic) [8, 9], valoarea predictivă a elastografiei impulsionale în ceea ce privește severitatea fibrozei este variabilă, cu un AUROC între 0,72 și 0,93 și valori cut-off pentru fibroza  $\geq 2$  de la 4 la 8,7 kPa.

Aceste rezultate bune ale elastografiei pentru evaluarea fibrozei hepatice în hepatopatopatiile cronice au condus la introducerea unei noi metode elastografice-ecografice, elastografia prin tehnică Acoustic Radiation Force Impulse (ARFI) (Siemens S2000). O meta-analiză [10] a arătat că acuratețea diagnostică ARFI exprimată ca aria de sub curba ROC (AUROC) a fost 0,88 pentru diagnosticul fibrozei semnificative ( $F \geq 2$ ), 0,91 pentru diagnosticul fibrozei severe ( $F \geq 3$ ) și 0,93 pentru diagnosticul cirozei hepatice. Într-un subgrup de pacienți care au fost evaluati atât prin ARFI cât și prin elastografie impulsională [10], acuratețea diagnosticului de fibroză semnificativă și severă, determinate prin ARFI, a fost comparabilă cu cea prin elastografie impulsională. Această meta-analiză arată non-inferioritatea ARFI față de elastografia impulsională. Avantajul ARFI este acela că poate fi utilizat în caz de ascită și rata de succes a metodei este aprox. 98%.

Alte metode elastografice bazate pe ultrasunete (Real-Time Elastography și Shear Wave Elastography) par a fi gata de folosit în practica clinică.

Astfel, date fiind alternativele pentru modalitățile neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice (poate împreună cu unele teste biologice, FibroMax) și randamentul relativ redus a biopsiei hepatice în viață reală (și poate riscul unor complicații), probabil că pentru activitatea practică se poate renunța la biopsia hepatică în majoritatea cazurilor.

În concluzie, probabil că viitorul evaluării fibrozei hepatice va fi reprezentat de metodele neinvazive, cu o scădere dramatică a numărului de biopsii hepatice.

## SESSION 3

### Current and Future Therapies of Hepatocellular Carcinoma

Peter Robert Galle

*I Department of Internal Medicine, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany*

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the third most common cause of cancer-related death globally [1], and represents today the leading cause of death among patients with liver cirrhosis [2]. The majority of cases occur in Africa and Asia mainly due to endemic hepatitis B virus (HBV) infection and the ingestion of aflatoxin B1. However, in Western countries and Japan, the incidence of HCC is increasing [3] mainly due to the burden of hepatitis C virus (HCV) infection and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) as a result of metabolic syndrome [4, 5].

Only about 30-40% of patients are at initial diagnosis in an early stage (0 or A) according to the Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) staging system defining patients eligible for potentially curative approaches such as local ablation, resection or orthotopic liver transplantation [6]. The BCLC staging system has gained acceptance in Western countries, because it is the only system that incorporates prognostic factors such as tumor stage, liver function, and general health status and provides additionally a stage-related treatment option. For patients within the intermediate stage (BCLC B), namely asymptomatic patients with well-preserved liver function and multinodular tumors without vascular invasion or extrahepatic spread, transcatheter arterial chemoembolization (TACE) is considered the standard of care [7, 8]. For patients with locally advanced/metastatic disease (BCLC C) or refractoriness to TACE, no conventional cytotoxic or hormonal systemic therapy was able to improve patient's survival during the last decades [9-11], leading to the dismal prognosis of about 6 months in this stage of the disease [12]. However, a better

knowledge of molecular hepatocarcinogenesis provides today the opportunity for targeted therapy [13-14]. Based on a randomized phase III trial Sorafenib is the standard of care in advanced stage disease [15].

#### Molecular hepatocarcinogenesis

Hepatocarcinogenesis is a multistep process and nearly every signalling cascade involved in tumorigenesis is altered to some degree in HCC leading to the known heterogeneity of the disease in terms of its biologic and clinical behaviour [13-15]. HCC develops within the context of a cirrhotic liver in 80-90% of cases and liver cirrhosis itself represents the strongest predisposing factor [16]. On this background, disturbances in cell cycle regulation, sustained angiogenesis, apoptosis resistance and reactivation of telomerase reverse transcriptase caused by genetic and epigenetic alterations represent the molecular basis common to most HCCs [15]. Accumulation of these alterations leads to an activation of oncogenes and an inhibition of tumor suppressor genes accompanied by an escalation of genetic instability and the disruption of multiple signalling cascades. Although HCCs are phenotypically and genetically heterogeneous tumors, aberrant activation of different intracellular signalling pathways related to cell proliferation and angiogenesis such as Ras/Raf/mitogen-activated protein extracellular kinase (MEK)/extracellular signal-regulated kinase (ERK) [MAPK] pathway, phosphoinositol 3-kinase (PI3K)/Akt/mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway, insulin-like growth factor receptor (IGFR) signalling hepatocyte growth factor (HGF)/c-mesenchymal-epithelial transition factor (c-Met) pathway, Hedgehog signalling, and particularly Wnt/β-Catenin pathway have been identified repeatedly as crucial for hepatocarcinogenesis [13-15]. In addition, the relevance of extracellular growth factors/angiogenic ligands such as epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), and platelet derived growth factor receptor (PDGFR) was highlighted. These findings provide an abundance of molecular targets for novel therapies. During the presentation promising candidates for novel drugs in HCC will be discussed.

## References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. CA: a cancer journal for clinicians 2005, 55:74-108.
2. Sangiovanni A, Del Ninno E, Fasani P, De Fazio C, Ronchi G, Romeo R, Morabito A, De Franchis R, Colombo M. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology 2004, 126:1005-1014.
3. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. N Engl J Med 1999, 340:745-750.
4. Caldwell SH, Crespo DM, Kang HS, Al-Osaimi AM. Obesity and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2004, 127(5 Suppl 1): S97-103.
5. El-Serag HB, Rudolph KL. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007, 132:2557-2576.
6. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Seminars in liver disease 1999, 19:329-338.
7. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002, 35:1164-1171.
8. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Sola R et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002, 359(9319):1734-1739.
9. Lopez PM, Villanueva A, Llovet JM. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma--an updated analysis of randomized controlled trials. Aliment Pharmacol Ther 2006, 23:1535-1547.
10. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? Oncologist 2006, 11:790-800.
11. Worms MA, Weinmann A, Schuchmann M, Galle PR. Systemic therapies in hepatocellular carcinoma. Dig Dis 2009, 27:175-188.
12. Llovet JM, Di Bisceglie AM, Bruix J, Kramer BS, Lencioni R, Zhu AX, Sherman M, Schwartz M, Lotze M, Talwalkar J et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. Journal of the National Cancer Institute 2008, 100:698-711.
13. Farazi PA, DePinho RA. Hepatocellular carcinoma pathogenesis: from genes to environment. Nat Rev Cancer 2006, 6:674-687.
14. Villanueva A, Newell P, Chiang DY, Friedman SL, Llovet JM. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. Seminars in liver disease 2007, 27:55-76.
15. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, de Oliveira AC, Santoro A, Raoul JL, Forner A, Schwartz M, Porta C, Zeuzem S, Bolondi L, Greten TF, Galle PR, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008, 359:378-90.
16. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004, 127 (5 Suppl 1):S35-50.

## Tratamentul actual și viitor al carcinomului hepatocelular

Peter Robert Galle

I Department of Internal Medicine, University Medical Centre of the Johannes Gutenberg-University, Mainz, Germany

Carcinomul hepatocelular (HCC) este pe locul trei în ceea ce privește mortalitatea legată de cancer la nivel mondial [1] și reprezintă astăzi cauza principală de deces a pacienților cu ciroză hepatică [2]. Majoritatea cazurilor apar în Africa și Asia în special datorită infecției endemice cu virus hepatitis B (HBV) și ingestiei de aflatoxină B1. Totuși, incidența HCC este în creștere și în țările occidentale și în Japonia [3], în special datorită prevalenței crescute a infecției cu virus hepatitis C (HCV) și a făcatului gras nonalcoolic (NAFLD), consecință a sindromului metabolic [4, 5].

Doar 30-40% dintre pacienți sunt într-un stadiu timpuriu la diagnostic (0 sau A) după sistemul de stadiazare Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), care definește pacienții eligibili pentru abordare potențial curativă prin ablație locală, rezecție sau transplant hepatic ortotopic [6]. Sistemul de stadiazare BCLC a fost larg acceptat în țările occidentale, fiind singurul sistem care încorporează factori prognostici ca: stadiul tumorăl, funcția hepatică și statusul general de sănătate și oferă în plus opțiuni terapeutice în funcție de stadiu. Pentru pacienții în stadiu intermediu (BCLC B), respectiv pacienți asimptomatici cu funcție hepatică bine păstrată și tumoră multinodulară fără invazie vasculară sau diseminare extrahepatică, chemoembolizarea arterială transcateter (TACE) se consideră standardul de îngrijire [7, 8]. Pentru pacienții cu boală local avansată/metastatică (stadiul BCLC C) sau rezistență la TACE, nici o terapie convențională citotoxică sau hormonală sistemică nu a fost capabilă să amelioreze supraviețuirea în ultimele decenii [9-11], conducând la un prognostic infișat cu supraviețuire de aproximativ 6 luni în acest stadiu [12]. Totuși, mai buna cunoaștere a hepatocarcinogenezei moleculare oferă astăzi oportunitatea unei terapii întâpte [13, 14]. Pe baza unui trial randomizat de fază III, Sorafenib reprezintă standardul de îngrijire în stadiul avansat al bolii [15].

## Hepatocarcinogeneza moleculară

Hepatocarcinogeneza este un proces cu trepte multiple și aproape fiecare cascadă de semnalizare implicată în tumorigeneză este alterată într-o oarecare măsură în HCC, conducând la cunoscuta heterogenitate a bolii în ce privește comportamentul său biologic și clinic [13-15]. HCC se dezvoltă în contextul cirozei hepatică în 80-90% din cazuri și ciroza însăși reprezintă cel mai puternic factor predispozant [16]. Pe fondul cirozei, perturbările în reglarea ciclului celular, angiogeneza susținută, rezistența la apoptoză și reactivarea revers-transcriptazei telomerazei produsă de alterările genetice și epigenetice reprezintă baza moleculară comună a celor mai multe hepatocarcinoame [15]. Acumularea acestor alterări conduce la activarea oncogenelor și inhibarea genelor supresoare tumorale, însotită de o accentuare a instabilității genetice și de disruptia multor cascade semnalizatoare. Deși hepatocarcinoamele sunt tumoră heterogene sub aspect fenotipic și genetic, activarea aberantă a diferitelor căi de semnalizare intracelulară în legătură cu proliferarea celulară și angiogeneza a fost repetat identificată ca fiind crucială pentru hepatocarcinogeneză, spre exemplu calea MAPK, calea PI3K/Akt/mTor, calea HGF/c-Met, semnalizarea

Hedgehog și în mod particular calea Wnt/β-catenină [13-15]. În plus, a fost subliniată relevanța factorilor extracelulari de creștere / liganții angiogenetici ca receptorul factorului de creștere epidermal (EGFR), receptorul factorului de creștere endotelial (VEGFR) și receptorul factorului de creștere derivat plachetar (PDGFR). Aceste constatări oferă o mulțime de ținte moleculare pentru noi terapii. Vor fi discutate noile medicamente candidate pentru tratamentul HCC.

## **Therapeutical Approach to Hepatocellular Carcinoma (Hcc) in Romania**

*Zeno Spärchez*

*University of Medicine and Pharmacy, Institute for Gastroenterology and Hepatology, Cluj Napoca, Romania*

Currently, the therapeutical approach of the patients with HCC is based on Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) strategy.

Early-stage HCC patients (0 and A) should be considered for potentially curative options such as resection, ablation, and liver transplantation (LT). Patients at intermediate stage (BCLC stage B) benefit from chemoembolization, whereas for patients at an advanced stage (BCLC stage C), Sorafenib is the standard treatment. Finally, patients at end-stage (BCLC stage D) should merely receive palliative care.

One study performed in a Romanian tertiary gastroenterological and surgical center in 2010 included 562 patients diagnosed with HCC superimposed on liver cirrhosis [1]. Twenty-nine patients (5.16%) were classified in stage 0, 80 pts (14.2%) in stage A, 179 pts (31%) in stage B, 150 (26%) in stage C and 124 patients (38%) in stage D. Two hundred and four patients (35.9%) received potentially curative therapy: 92 (16.3%) resection, 112 (19.6%) percutaneous ablation (100 percutaneous ethanol injection - PEI and 12 radiofrequency - RF); 36 (6.4 %) received palliative therapy (33 patients Sorafenib and 3 patients TACE) and 322 (57.2%) received only supportive care. Excepting LT, which was not available, all patients with HCC in BCLC stage 0 and A received curative therapies, liver resection and/or percutaneous ablation. There is a remarkable underutilization of treatment with TACE in BCLC stage B patients, most of them being treated either by surgery (alone or in combination with intraoperative ablation), systemic treatment with Sorafenib or only supportive treatment. There is an obvious undertreatment of our patients in stage C, only 0.7% receiving Sorafenib, most of them being treated like patients in stage D.

Another study including 294 consecutive patients treated for HCC has evaluated the outcomes of a multimodal treatment approach of HCC in a tertiary specialized hepatobiliary center [2]. Liver resection was performed in 201 patients (68.4%), liver transplantation (LT) in 19

patients (6.5%), radiofrequency ablation (RFA) in 74 patients (25.1%), and 56 (19%) patients received adjuvant systemic chemotherapy. The median follow-up was 15.7 months (range 0.1 - 90.3). The results of the study showed that five-year overall survival and recurrence rates were 28% and 26.8%, respectively. Serum AFP > 43.8ng/ml, BCLC stage C/D and JIS 3/4/5 classifications were independent negative prognostic factors for overall survival. JIS 3/4/5 and BCLC stage C/D patients, tumors larger than 6.5cm and RFA were independent predictors for recurrence.

Currently, in Romania, LT for HCC is performed in one center, liver resection in 5 centers, percutaneous ablative treatments in 4 centers and chemoembolisation in 2 centers. Systemic treatment with Sorafenib is available in most of the oncological centers.

The efficacy of PEI was assessed in a series of 88 patients with HCC <5 cm [3]. A complete tumor necrosis was obtained in 82% of the tumors < 3 cm and in 33.3% of the tumors having 3-5 cm in diameter. The global mean survival rate was  $38.07 \pm 3.97$  months with 77.6% survival at one year, 53.7% at 2 years, 35.3% at 3 years, 32.6% at 4 years and 25% at 5 years.

The efficacy of PEI was compared with RFA in a series of 30 patients with HCC < 5 cm (Spärchez Z, unpublished data). RFA was associated with higher efficacy (complete necrosis rate 80% vs 70%), fewer sessions (1.2 vs 2.1) and lower recurrence rate at 3 months ( 12.5% vs 36%).

The results of liver resection, liver transplantation and RFA were analysed in a series of 124 Romanian patients with HCC [4]. One, 2, 3, 4 years survival in 84 cirrhotic patients treated by resection were 60%, 56%, 56% and 36% respectively. The 5-year survival in 9 patients treated by LT was 55%; 31 patients were treated by hyperthermic ablation with nil mortality and survival rates of 75% at one year and 67% at 2 years.

## **References**

1. Radu P, Spärchez Z, Graur F et al Differences among treatment of hepatocellular carcinoma in a tertiary gastroenterological and surgical center and indications according to BCLC staging system. J Gastrointestin Liver Dis. 2010;
2. Dima SO, Iacob S, Botea F et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma: an eastern European experience. Hepatogastroenterology 2009;56:1696-1703.
3. Danila M, Sporea I, Sirli R, Popescu A. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of hepatocarcinoma--results obtained from a series of 88 cases. J Gastrointestin Liver Dis 2009;18:317-322.
4. Popescu I, Ionescu M, Ciurea S, et al. Current treatment of hepatocellular carcinoma. Analysis of a series of 123 cases over a 5-year period. Chirurgia (Bucur). 2005;100:321-331.

## **Abordarea terapeutică a carcinomului hepatocelular (CHC) în România**

*Zeno Spärchez*

*University of Medicine and Pharmacy, Institute*

*for Gastroenterology and Hepatology, Cluj  
Napoca, Romania*

În prezent, abordarea terapeutică a pacienților cu cancer hepatocelular (CHC) se face pe baza stadiizării Clinice a Cancerului de Ficat Barcelona (BCLC).

Pentru pacienții cu hepatocarcinom în fază incipientă (0 și A), ar trebui să se ia în considerare măsuri terapeutice curative ca: rezecția, ablația sau transplantul hepatic. Pacienții în stadiu intermedian (stadiu BCLC B) beneficiază de chemoembolizare, în timp ce pacienților în stadiu avansat (stadiu BCLC C) li se administrează Sorafenib ca terapie standard. În cele din urmă, pacienților aflați în fază terminală (stadiu BCLC D) li se aplică numai măsuri terapeutice palliative.

Un studiu realizat în România, într-un centru gastroenterologic și chirurgical terțiar, în anul 2010, a inclus 562 pacienți diagnosticați cu CHC suprapus pe ciroza hepatică [1]. 29 pacienți (5,16%) au fost incadrați în stadiul 0; 80 pacienți (14,2%) în stadiul A; 178 pacienți (31%) în stadiul B, 150 pacienți (26%) în stadiul C și 124 pacienți (38%) în stadiul D. Pentru 204 pacienți s-au luat în considerare tehnici cu potențial curativ: 92 (16,3%) rezecție, 112 (19,6%) ablație percutană (100 alcoolizare percutană ecoghidată 12 ablație prin radiofrecvență - ARF); unui număr de 36 pacienți (6,4%) li s-a administrat tratament paliativ (33 pacienți - Sorafenib și 3 pacienți chemoembolizare), iar 322 pacienți (57,2%) au beneficiat doar de terapie suportivă. Cu excepția transplantului hepatic, care nu a fost disponibil, pentru toți pacienții diagnosticați cu CHC, stadiu BCLC 0 și A s-au folosit metode cu caracter curativ: rezecție tumorala și ablație percutană. Există o subutilizare marcată a tratamentului prin chemoembolizare la pacienții cu CHC în stadiu BCLC B, cei mai mulți fiind tratați fie chirurgical (sau în combinație cu ablația intraoperatorie), fie sistemic cu Sorafenib sau aplicându-se doar măsuri suportive. Există un tratament suboptimal și în ceea ce privește pacienții aflați în stadiu C BCLC. Doar unui procent de 0,7% li s-a administrat Sorafenib, cei mai mulți fiind tratați ca și pacienții aflați în stadiul D.

Un alt studiu, incluzând 294 pacienți tratați pentru CHC, a evaluat beneficiile abordării terapeutice multimodale a CHC, într-un centru hepatobilier terțiar [2]. Rezecția hepatică (RH) a fost efectuată unui număr de 201 pacienți (68,4%), transplantul hepatic unui număr de 19 pacienți (6,5%), ablație cu radiofrecvență (RF) pentru 74 pacienți (25,1%), iar 56 (19%) dintre pacienți au beneficiat de terapie adjuvantă sistemică.

Timpul de urmărire a fost de 15,7 luni (interval 0,1-90,3). Rezultatele studiului au arătat că rata supraviețuirii la 5 ani și cea a recurenței, au fost de 28%, respectiv 26,8%. Valorile serice ale alfafetoproteinei  $\text{AFP} > 43,8 \text{ ng/ml}$ , stadiul BCLC C/D și clasificările JIS 3/4/5 au fost factori independent negativi pentru supraviețuirea globală. Pentru pacienții aflați în stadiile BCLC C și D și JIS 3/4/5, dimensiunea tumorii mai mare de 6,5 cm și tratamentul cu RF au fost factori predictivi independenți ai recurenței.

În prezent, în România transplantul hepatic pentru CHC se practică într-un singur centru, rezecția hepatică în 5 centre, ablația pecutană prin radiofrecvență în 4 centre și chemoembolizarea în 2 centre. Tratamentul sistemic cu Sorafenib este disponibil în majoritatea centrelor oncologice.

Eficacitatea alcoolizării percutane ecoghidate a fost evaluată pe o serie de 88 pacienți cu CHC  $> 5 \text{ cm}$  [3]. Necroza tumorala completă a fost obținută în 82% din tumorile cu dimensiuni  $< 3 \text{ cm}$  și în 33,3% din tumorile cu dimensiuni între 3-5 cm. Rata medie a supraviețuirii a fost de  $38,07 \pm 3,97$  luni, cu supraviețuirea a 77,6% din pacienți la un an, 53,7% la 2 ani, 35,3% la 3 ani, 32,6% la 4 ani și 25% la 5 ani.

Eficacitatea alcoolizării percutane a fost comparată cu cea a RF pe un lot de 30 pacienți cu CHC cu dimensiuni ale tumorii sub 5 cm (Spârchez Z, date nepublicate). RF a fost asociată cu o eficacitate mai înaltă (rata necrozei complete de 80% față de 70%), un număr mai mic de sedințe (1,2 fata de 2,1) și o recurență mai scăzută (12,5% față de 36%).

Rezultatele rezecției hepatice, ale transplantului hepatic și ale ablației percutane prin radiofrecvență au fost analizate pe un lot de 124 pacienți români cu CHC [4]. Supraviețuirea la 1, 2, 3, 4 și 5 ani în cazul a 84 pacienți cirotici a fost de 60%, 56%, 56% respectiv 36%. Supraviețuirea la 5 ani, în cazul a 9 pacienți cărora li s-a efectuat TH, a fost de 55%. 31 pacienți au fost tratați prin RF, având mortalitate zero și rate ale supraviețuirii de 75% la 1 an și 67% la 2 ani.

### **Development of Hepatocellular Carcinoma in Chronic B and C Hepatitis can be Prevented by Antiviral Therapy**

*Monica Acalovschi*

*University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

Hepatocellular carcinoma (HCC) has a very high incidence - 6th place among cancers - and comes third on the scale of cancer mortality. Because HCC diagnosis is often late and the therapy has limited availability and efficacy, our efforts to prevent its development should be intensified [1, 2].

HCC chemoprevention in patients with chronic viral B and C hepatitis could be achieved by antiviral therapy, which prevents development of cirrhosis and thus HCC occurrence. Chemoprevention with IFN alpha could be effective due to the antiviral, anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-proliferative effects of IFN.

Interferon therapy has been shown to be effective in chronic B hepatitis in preventing evolution to cirrhosis and HCC in HbeAg positive patients in whom seroconversion occurred as compared to patients who remained HbeAg positive. A preventive effect in HbeAg negative patients is controversial, due to the difficulty of standardizing the

virologic response. HCC incidence in patients treated with nucleos(t)ides has been also lower than in untreated patients. However, antiviral therapy does not completely eliminate the HCC risk, especially in HbeAg negative patients at the start of therapy and in those who either do not respond or have an unsustained response to therapy.

The studies of the patients with viral C chronic hepatitis treated with IFN plus ribavirin have shown that therapy prevented HCC in most patients with sustained virologic response. Some retrospective studies, usually uncontrolled or with inadequate design, have mentioned a reduced HCC incidence in cirrhotics treated with IFN as compared with those untreated. No study, whether retrospective or prospective, has evidenced that treatment or eradication of viral C infection might annihilate the HCC risk. Patients with cirrhosis should be kept under surveillance even after viral clearance.

Secondary HCC chemoprevention with antiviral therapy is performed in patients in whom HCC was removed by surgery or local ablative therapy and who present an increased risk of recurrent or de novo tumor. There have been few studies performed. HCC recurrence was shown to diminish in treated patients, mainly in those with sustained virologic response. Other studies demonstrated, however, that the recurrence risk increased during follow-up, suggesting that IFN delayed, but did not remove the HCC recurrence risk.

Despite the encouraging efficacy of the actual antiviral therapy, efforts to diagnose chronic viral B and C hepatitis and to treat a greater number of patients will eventually bring direct proof of its effectiveness in preventing HCC occurrence in these high-risk diseases.

## References

1. Acalovschi M, Pascu M, Iobagiu S, Ban A, Olinici DC, Petrescu M. Time trends in the incidence of hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis. A retrospective necropsy study in a large Romanian town (1973-1992). Rom J Intern Med. 1996;34:85-90.
2. Acalovschi M. Development of hepatocellular carcinoma in chronic viral B and viral C liver diseases. Rom J Gastroenterol. 2003;12:123-130.

## Dezvoltarea cancerului hepatocelular la pacienții cu hepatită cronică B și C poate fi prevenită prin terapie antivirală

*Monica Acalovschi*

*University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

Cancerul hepatocelular (CHC) se situează între cancer pe locul 6 ca incidentă și pe locul al 3-lea ca mortalitate. Deoarece diagnosticul CHC este adesea tardiv, iar tratamentul nesatisfăcător, trebuie intensificate eforturile pentru prevenirea acestuia.

Chemoprevenția CHC la pacienții cu hepatită cronică virală B sau C se realizează prin tratamentul antiviral,

care reduce evoluția spre ciroză și astfel apariția CHC. Chemoprevenția cu IFN alfa poate fi eficientă, IFN având efect antiviral, anti-inflamator, anti-angiogenic și anti-proliferativ.

S-a arătat că tratamentul cu IFN al hepatitei cronice virale B poate preveni evoluția spre ciroză și reduce complicațiile acesteia la pacienții AgHBe pozitivi la care s-a produs seroconversia, comparativ cu cei care au rămas AgHBe pozitivi. Este controversat efectul IFN alfa la pacienții AgHBe negativi, datorită dificultății de standardizare a răspunsului virusologic. Incidența CHC la pacienții tratați cu nucleos(t)ide este de asemenea mai redusă comparativ cu pacienții nefratați. Tratamentul nu elimină total riscul de CHC, care se menține mai ales la cirotici, la pacienții AgHBe negativi la start și la cei fără răspuns sau cu răspuns nesușinut.

Studiile privind efectul preventiv al tratamentului cu IFN plus ribavirină au arătat că acesta este evident la majoritatea pacienților cu hepatită cronică C cu răspuns virusologic susținut. Unele studii retrospective, în general necontrolate sau cu deficiențe în design, au indicat o reducere a incidenței CHC și la ciroticii tratați cu IFN față de cei nefratați. În nici un studiu, prospectiv sau retrospectiv, nu s-a putut demonstra însă că tratarea sau eradicarea infecției cu virus C elimină complet riscul de CHC. Pacienții cu ciroză hepatică trebuie să fie supravegheați în continuare, chiar după clearance-ul viral.

Chemoprevenția secundară a CHC prin tratament antiviral se referă la tratamentul cu IFN aplicat pacienților la care s-a îndepărtat CHC prin intervenție chirurgicală sau ablație locală și care prezintă un risc crescut de CHC recurrent sau de novo. Experiența este redusă. Recurența CHC a fost diminuată la pacienții tratați, mai ales la cei cu răspuns virusologic susținut. În alte studii, rata de recurență a CHC a crescut însă în timp, sugerând că IFN a întârziat, dar nu a redus riscul de recurență a CHC.

În ciuda eficacității destul de bune a terapiei antivirale actuale, eforturile trebuie să se îndrepte spre diagnosticarea și tratarea cât mai multor pacienți cu hepatită cronică virală B și C. Astfel se vor putea aduce dovezi concrete ale eficienței acestuia în prevenirea CHC.

## Diagnostic and Therapeutic Approach to Cholangiocarcinoma

*Marcel Tantau*

*University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

Cholangiocarcinomas include the tumours of the intrahepatic, hilar and extrahepatic biliary ducts. Chronic inflammation and biliary stasis are important risk factors in the development of cholangiocarcinoma.

Although transcutaneous ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging have greatly improved in performance, two major problems have not been

completely solved yet: first, the differentiation of malignant and benign bile duct strictures, and, second, the assessment of the resectability of carcinomas underlying biliary strictures. The patients' management depends on the benign or malignant nature of the subjacent biliary stricture.

Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) is the most valuable tool for diagnosis as well as for a temporary or definitive therapy in patients with biliary strictures. Intraductal ultrasound (IDUS) represents a valuable adjuvant of ERCP, allowing the bile duct wall evaluation. Moreover, particularly in carcinomas of the bile duct bifurcation and the middle part of the common bile duct, IDUS is superior to EUS in terms of local tumor assessment. The probes can be advanced into these structures in a transampullary approach under fluoroscopic control, or over a guidewire.

The diagnostic accuracy ranged between 76 and 92% according to the nature of the biliary stricture in a prospective study conducted in our department (56 cases, 10 benign biliary strictures and 46 malignant biliary strictures) [1-3]. Newly developed ultrasound probes attract special interest as these probes are small enough (diameters of 1.1–2 mm) to be inserted through the working channel of a duodenoscope during ERCP into either the biliary or the pancreatic duct. Biliary sphincterotomy is not mandatory for IDUS examination. We performed endoscopic sphincterotomy in about 20% of cases. The mean time for probe insertion and intraductal ultrasonography (IDUS) was 6:30 mins. The parameters and the characteristics of the malignancy score were: thickness of the biliary duct wall, hypoechoic mass, and inhomogeneous pattern.

Intraductal ultrasonography is feasible, easy to perform and in selected cases can bring useful data for the management of the biliary and pancreatic pathology. It is still a technique reserved for specialised centers.

In advanced cholangiocarcinomas endoscopic stent insertion represents the first choice for palliation. Decreasing the malignant biliary obstruction greatly improves the patients' quality of life, but with no influence on patients' survival.

Photodynamic therapy is a new technique used in the treatment in advanced cholangiocarcinoma together with the stent insertion. It is a minimal invasive technique which improves the patients' survival and quality of life, with very few complications (similar to those of ERCP – infection, bleeding, perforation). Adverse effects are minimal and include skin photosensitivity.

## References

- Tantau M, Pop T, Badea R, Spirchez Z, Mosteanu O, Tantau A. Intraductal ultrasonography for the assessment of preoperative biliary and pancreatic strictures. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2008;17:217-222
- Tantau M, Pop TA, Mosteanu O, Tantau A. Advances in diagnosis and staging of bilio-pancreatic tumors: intraductal ultrasonography (IDUS). *Ultraschall in Med* 2008;29:S69
- Tantau M, Mosteanu O, Pop TA, Tantau A. Intraductal ultrasonography

in diagnosis and staging of biliopancreatic strictures. *Endoscopy* 2008;38 (Suppl I):A305

## Diagnosticul și tratamentul actual al cholangiocarcinomului

*Marcel Tantau*

*University of Medicine and Pharmacy Cluj-Napoca, Romania*

Colangiocarcinoamele includ tumorile ductelor biliare intrahepatice, perihilare și extrahepatice distale. Inflamația cronică și staza biliară sunt factori de risc importanți în dezvoltarea colangiocarcinomului.

Diagnosticul și tratamentul stenozelor maligne de căi biliare s-a îmbunătățit în ultimii ani. Două probleme nu au fost rezolvate încă: în primul rând diagnosticul diferențial malign/benign al stenozelor de căi biliare, și în al doilea rând evaluarea rezecabilității carcinoamelor subiacente stenozelor biliare. Managementul pacienților depinde de natura benignă sau malignă a bolii subiacente.

ERCP reprezintă o procedură valoroasă pentru diagnosticul și terapia temporară sau definitivă a stenozelor de căi biliare. Ultrasonografia intraductală (USID) reprezintă un adjuvant valoros al ERCP și o tehnică relativ facilă, permitând evidențierea peretelui ductului biliar și a organelor înconjurate. USID poate fi folosită în mod particular în stadializarea colangiocarcinoamelor de la nivelul hilului hepatic, a căror evaluare nu este ușoară prin EUS. Chiar dacă penetrabilitatea este limitată, tehnica este suficientă pentru a evidenția existența unei compresiuni extrinseci sau o leziune intraductală.

Acuratețea diagnostică a USID în diagnosticul stenozelor de căi biliare a variat între 76 și 92% în funcție de natura stenozei în studiu nostru prospectiv pe 56 de cazuri (10 stenoze benigne, 46 stenoze maligne)[1-3]. Am folosit traductoarele cu un diametru de 1.1–2 mm permitând inserția la nivelul CBP prin canalul operator al duodenoscopului în timpul ERCP. Efectuarea sfincterotomiei endoscopice în vederea inserției traductorului a fost necesară în 20% din cazuri. Durata medie a inserției traductorului și efectuării USID a fost de 6:30 min. Parametrii și caracteristicile USID de stabilire a scorului diagnostic de malignitate au fost: îngroșarea peretelui ductului biliar, prezența unei mase hipoecoice și patternul inomogen.

Tratamentul paliativ prin endoprotezare sau inserție percutană de stent reprezintă prima alegere în colangiocarcinomele nerezecabile. Ameliorarea obstrucției maligne a căii biliare îmbunătățește simptomatologia și calitatea vieții, dar nu influențează supraviețuirea.

Terapia fotodinamică este o metodă indicată în cazul tumorilor nerezecabile și poate fi aplicată în asociere cu protezarea endoscopică. Este o metodă minim invazivă, bine tolerată, care folosește derivați de hematoporfirină. Această nouă terapie scade colestaza și reduce masa tumorală, crește supraviețuirea și calitatea vieții pacienților cu patologie tumorală. Complicațiile care pot să apară sunt reduse și

sunt identice cu cele ale CPRE (angiocolita, colecistita, hemoragie, perforatie foarte rar). Efectele secundare sunt minime, putând să apară fotosensibilitate în funcție de tipul de piele și de substanță folosită.

## Upper Gastrointestinal Bleeding – Prognostic Factors

*Adrian Goldis, Daniela Lazar, Iulia Ratiu*

*Gastroenterology and Hepatology Clinic,  
University of Medicine and Pharmacy, Timisoara,  
Romania*

**Background:** Acute upper gastrointestinal bleeding (UGIB) continues to be a common cause of hospital admission and morbidity and mortality. The identification of patients at a high risk could contribute to an improved management of the gastrointestinal bleeding, including early therapeutic intervention.

**Aim:** To evaluate possible prognostic factors for mortality in a consecutive series of 1,973 patients with upper gastrointestinal bleeding.

**Methods:** We divided the patients into two groups: Group I - 647 patients diagnosed with liver cirrhosis, and Group II – 1,326 noncirrhotic patients. In each group we evaluated the possible prognostic factors for mortality.

**Results:** In Group I, 352 patients were males (54.4%) and 204 females (45.5%), with a mean age of 54.56 +/- 26.16 years. The etiology of UGIB: 447 patients had UGIB by variceal bleeding (69%) and 200 patients non-variceal bleeding (30.9%).

The mortality rate: in patients with variceal hemorrhage – 77 cases (17%) significantly higher than mortality in the other groups (9.9% in nonvariceal hemorrhage in cirrhosis – 18 cases, and 3.7% in nonvariceal bleeding – 49 cases) ( $P<0.00001$ ).

Prognostic factors in variceal bleeding were: serum albumin ( $p=0.000139$ ), rebleeding ( $p=0.005095$ ), MELD score ( $p<0.0001$ ), severe encephalopathy ( $p<0.0001$ ), ascites ( $p=0.028065$ ), anemia ( $p=0.002801$ ).

In cirrhotic patients with non-variceal bleeding, severe anemia ( $p=0.0024$ ), Child-Pugh score ( $p=0.0092$ ) and hypovolemic shock ( $p=0.0006$ ) proved to increase the risk of mortality.

In group II, consisting of non-cirrhotic patients, the parameters that influenced the mortality rate were: Baylor score ( $p<0.0001$ ), Rockall score, ( $p<0.0001$ ), number of necessary blood units ( $p=0.013$ ), number of ulcers ( $p=0.006$ ), aspirin consumption ( $p=0.005$ ) and hypovolemic shock ( $p<0.0001$ ).

**Conclusions:** Mortality rates were higher in variceal bleeding than in nonvariceal hemorrhage in cirrhotic patients and were also higher in UGIB than in noncirrhotic patients. The degree of hepatic insufficiency (MELD score, serum albumin) was the most important prognostic factor for cirrhotic patients. Also severe encephalopathy, anemia and the rebleeding rate increased the risk of mortality.

In noncirrhotic patients Baylor and Rockall scores and hypovolemic shock were the most important prognostic factors, but also aspirin consumption and number of blood units administered may predict the mortality risk.

## Factorii prognostici în hemoragia digestivă superioară

*Adrian Goldis, Daniela Lazar, Iulia Ratiu*

*Gastroenterology and Hepatology Clinic,  
University of Medicine and Pharmacy, Timisoara,  
Romania*

**Introducere:** Hemoragia digestivă superioară continuă să fie o cauză comună de internare, de morbiditate și mortalitate. Identificarea pacienților cu risc crescut poate contribui la îmbunătățirea managementului și intervenției terapeutice rapide.

**Scopul:** Evaluarea factorilor de prognostic ai mortalității la 1973 de pacienți cu hematemeză și melenă.

**Material și metodă:** Am împărțit pacienții în 2 grupuri: grupul I - 647 de pacienți diagnosticați cu ciroză hepatică și grupul II - 1326 de pacienți noncirrotici. În fiecare grup am evaluat factorii posibili ai mortalității.

**Rezultate:** În grupul I, 352 au fost bărbați (54,4%) și 204 femei (45,5%), cu vârstă medie 54,56 +/- 26,16 ani. Etiologia HDS: 447 de pacienți au avut HDS prin efracție variceală (69%) și 200 de cazuri nonvariceală (30,9%). Rata mortalității: în hemoragiile de cauză variceală – 77 cazuri (17%) semnificativ mai crescută decât în celelalte grupuri: 9,9% la cei cu hemoragie nonvariceală din grupul cu ciroză și 3,7% în hemoragiile nonvariceale la cei fără ciroză – 49 de cazuri ( $P<0,00001$ ). Factorii de prognostic în hemoragia variceală au fost: albumina serică ( $p=0.000139$ ), resângerarea ( $p=0.005095$ ), scorul MELD ( $p <0,0001$ ), encefalopatia severă ( $p<0,0001$ ), ascita ( $p=0.028065$ ), anemia ( $p=0,0028$ ). În cazul pacienților cirotici cu sângerare nonvariceală anemia severă ( $p=0,0024$ ), clasa Child –Pugh ( $p=0,0092$ ) și şocul hipovolemic  $p=0,0006$  s-au dovedit a crește riscul mortalității.

În grupul II, al pacienților noncirrotici, parametri care au influențat mortalitatea au fost: scorul Baylor ( $p<0,0001$ ), scorul Rockall( $p<0,0001$ ), numărul de unități de sânge necesare ( $p=0,013$ ), numărul de ulcere ( $p=0,006$ ), consumul de aspirină ( $p=0,005$ ), TA sistolică<100mmHg ( $p=0,0001$ ).

**Concluzii:** Rata mortalității a fost mai mare în hemoragiile variceale decât în cele nonvariceale la pacienții cirotici, și decât în hemoragiile la pacienții noncirrotici. Gradul insuficienței hepatice (scorul MELD, albumina serică) a fost cel mai important factor de prognostic la pacienții cirotici. De asemenea, encefalopatia severă, anemia și rata de resângerare au crescut riscul mortalității. La noncirrotici, scorul Baylor, Rockall și şocul hipovolemic au fost factorii cei mai importanți dar, de asemenea, consumul de aspirină și unitățile de sânge administrate au prezis riscul de mortalitate.

## SESSION 4

### **Translational Neurogastroenterology: Neuropharmacology of the Enteric Nervous System**

*Michael Schemann*

*Human Biology, Technische Universität  
München, Freising, Germany*

During the last decades research in the field of neurogastroenterology has provided insights into the functional role of neurotransmitters and neuromodulators and their mode of actions on enteric neurons, muscle activity and epithelial functions. The presentation will first describe the role of the enteric nervous system in the control of vital gut functions and explain the polarised circuits responsible for regulating reflexes. Although *in vivo* and *in vitro* animal models have provided insights into gut disorders and identified putative drug targets, these often failed to translate into successful treatments in humans. Among others, it is species specific actions of endogenous mediators or expression of signalling cascades that restrict translation of data from animal models to human conditions. The aim of this presentation is to highlight some important species specific differences in the mode of action of serotonin, histamine and proteases, all mediators that have been proposed to be involved in functional or inflammatory bowel diseases. The functional relevance will be demonstrated by the action of mucosal biopsy supernatants from patients with irritable bowel syndrome and inflammatory bowel diseases. These supernatants have nerve sensitizing actions which involve mediators released from immune and endocrine cells. These are mainly proteases with a contribution of histamine and serotonin. The degree of nerve sensitization is associated with visceral sensitivity. In agreement with the gradient of immune cells in the gut wall, the nerve sensitizing actions are most pronounced in the submucous plexus. The knowledge on enteric neuropharmacology should help to identify new drug targets to treat functional bowel diseases as well as neurogenic inflammatory processes in the gut.

### **Neurogastroenterologie translatională: neurofarmacologia sistemului nervos enteric**

*Michael Schemann*

*Human Biology, Technische Universität  
München, Freising, Germany*

În ultimele decenii, cercetarea din domeniul neurogastroenterologiei a adus informații noi asupra funcției neurotransmițorilor și a modului de acțiune asupra neuronilor enterici, activității musculare și funcțiilor epiteliale.

Prezentarea de față descrie rolul sistemului nervos enteric asupra controlului funcțiilor vitale ale intestinului și explică circuitele polarizate responsabile de reglarea reflexelor.

Deși experimentele *in vivo* și *in vitro* pe modele animale au adus descoperiri noi în domeniul bolilor intestinale și au identificat posibile ținte terapeutice, acestea nu pot fi transpusă eficient la oameni. Acest lucru se datorează faptului că mediatorii endogeni și căile lor de semnalizare diferă în funcție de specie.

Scopul prezentării este acela de a sublinia acțiunile specifice la diferite specii ale serotoninii, histaminei și proteazelor, mediatori implicați în bolile intestinale funcționale și în cele inflamatorii intestinale. Relevanța funcțională va fi demonstrată prin acțiunea supernatantului din biopsiile mucoasei pacienților cu sindrom de intestin iritabil și cu boli inflamatorii intestinale. Substanțele conținute în supernatant au o acțiune sensibilizantă asupra nervilor, proces ce implică mediatori eliberați de celulele imune și endocrine. Acestea sunt în special proteaze, cu contribuția histaminei și serotoninii. Gradul de sensibilizare a nervilor este asociat cu sensibilitatea viscerală.

În concordanță cu gradientul celulelor imune în peretele intestinal, acțiunea de sensibilizare a nervilor este mai pronunțată la nivelul plexului submucos.

Cunoașterea neurofarmacologiei enterice poate să contribuie la identificarea de noi ținte terapeutice pentru tratamentul bolilor funcționale intestinale cât și a celor inflamatorii intestinale.

## Pathogenic Factors of IBS: Gut, Mind or Both

Dan L Dumitrascu

*University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Romania*

The irritable bowel syndrome (IBS) is the most common functional gastrointestinal disorder. The pathogenesis of IBS is still under investigation. We will review recent data on the pathogenic links of this condition. Several data suggest the importance of genetic factors. Thus, despite that there is no single gene polymorphism involved in IBS, recent studies show the importance of polymorphisms in the promoter region of the serotonin reuptake transporter gene. A functional polymorphism represented by insertion, respectively deletion of 44 base pairs in the 5-HT-transporter-gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) was found to be associated with the IBS with constipation, respectively with diarrhea predominance. Other genetic determinants have recently been identified.

On the other hand, life conditions starting even during the first years of life, seem to be able to modulate the phenotypic expression of IBS. Personality factors are also linked to symptoms reporting and the use (and misuse) of medical services.

In order to further look into the importance of genetic and psychological factors in IBS, we designed a pilot case-control transversal study [1, 2]. A significant association of long allele genotype (resulting from insertion) with IBS with constipation has been observed. No differences were found between the two genders. No significant association was found between short allele genotype and IBS with diarrhea subtype. Both groups of IBS showed similar scores for anxiety, depression, quality of life and alexithymia. These parameters were as expected impaired vs. controls. Other psychosocial factors were also investigated in IBS. Their contribution to the presentation of the patients to doctors will be analyzed. The role of inflammation in IBS and the prevalence of post-infectious IBS will also be discussed.

## References

- Surdea-Blaga T, Băban A, Dumitrascu DL. Psychosocial determinants of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2012; 21(18):616-26.
- Dumitrascu DL. Making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2011;45 (Suppl):S82-5.

## Factorii patogenetici ai intestinului iritabil: intestinul, creierul, sau ambele

Dan L Dumitrascu

*University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Romania*

Sindromul intestinului iritabil (SII) este cea mai frecventă tulburare gastrointestinală funcțională. Patogeneza SII

este încă în curs de investigare. Vom trece în revistă date recente legate de patogeneza acestei afecțiuni. O serie de date sugerează importanța factorilor genetici în patogeneza SII. Astfel, nu există un singur polimorfism al unei gene implicate în patogeneza SII, studii recente arată importanța polimorfismelor la nivelul zonei promoter a genelor transportor de recaptare a serotoninei. Un polimorfism funcțional reprezentat de inserția, respectiv deletia a 44 de perechi de baze la nivelul regiunii polimorfice legate de gena transportorului 5-HT (5-HTTLPR) s-a dovedit a fi asociat cu SII cu predominantă constipației, respectiv a diareei. Recent au fost identificate o serie de alți factori genetici.

Pe de altă parte factorii de mediu, începând încă din primii ani de viață, par a fi în măsură a modula expresia fenotipică a SII. Factorii de personalitate sunt, de asemenea, legați de raportarea simptomelor și utilizarea (în exces) a serviciilor medicale.

În scopul de a analiza în continuare importanța factorilor genetici și psihologici din SII, am conceput un studiu pilot transversal de tip caz-martor [1, 2]. S-a observat o asociere semnificativă a genotipului aleii lungi (rezultată din inserție) cu SII cu constipație. Nu s-au observat diferențe între cele două sexe. Nu s-a observat o asociere semnificativă între genotipul aleii scurte și subtipul SII cu diaree. Ambele grupuri de SII au prezentat scoruri similare pentru anxietate, depresie, calitatea vieții și alexitimie. Acești parametri au fost, după cum era de așteptat, modificati față de grupul control. De asemenea, au fost investigați și alți factori psihosociali în cazul pacienților cu SII. Vor fi analizați factorii care au contribuit la prezentarea pacienților la doctor. Rolul inflamației în SII și prevalența SII post-infectios vor fi de asemenea discutate.

## New therapeutic possibilities in IBS

Paul Jurgen Porr

*1st Medical Clinic, Lucian Blaga University Sibiu, Romania*

If the diagnosis of IBS does not raise particular problems of consensus, especially after the elaboration of the Rome criteria, then not the same may be said about the management of the disease, in which there is no uniform view and no generally accepted therapeutic protocols; every doctor treats the disease according to the specific medical school graduated, or by personal experience. Therefore, any contribution to this field of research is welcome and could contribute to its progress. In the present study we analyze two rather unusual possible therapies: treatment with antibiotics in all forms of IBS (not only those postinfectious) and treatment with magnesium.

It has been proved that the gut microbial ecosystem is frequently modified in IBS, whereby an intestinal dysbiosis appears, which could affect the sensorimotor functions of the gut, contributing to the pathogenesis of the disease. We analyzed 30 patients with IBS, compared with a group of

20 controls without digestive disturbances, in whom we performed a breath test by measurement of hydrogen in the exhaled air. In the patients found with pathological values of the breath test, treatment with trimebutine was associated with 1200 mg / day rifaximin, for 10 days. Of the 17 patients with pathological values of H<sub>2</sub>, 10 showed significant improvement of the hydrogen values after treatment, 5 no significant improvement, and in two patients the values were almost identical with the first test. These findings demonstrate an improvement of dysbiosis in a significant number of cases, the hydrogen being an indirect marker. There are few studies about the therapeutic use of antibiotics in IBS, in clinical forms other than postinfectious. But, some questions persist: What is the optimal treatment duration? Is it necessary to repeat it and when? Which are the predictors for a favorable response? Have repeated antibiotic treatments consequences on the development of multi-resistant bacteria? Alternative therapies have recently appeared, with probiotics, prebiotics or sinbiotics, with encouraging results.

Starting from the multiple implications of the Mg ion, a substitutive treatment with Mg in IBS seems to be a logical alternative. Magnesium has a myorelaxant effect; it is a physiological antagonist of Ca and increases the level of cell excitability, in the intestinal mucosa as well, and in addition has positive effects on the extradigestive manifestations of IBS. These pharmacological effects are cumulative, recommending the utilization of Mg as a good therapeutic alternative. We studied a group of 60 patients with Mg deficit and different functional digestive disorders, including IBS. For 6 weeks only a substitutive therapy with 500 mg of ionic Mg/day, as Mg orotate was administered in these patients. The correction of Mg deficit was obtained in all patients, while in about 80% the disappearance or even significant improvement of the digestive symptomatology was also noted. These results recommend the use of a Mg compound in IBS.

### Noi posibilități terapeutice în sindromul de intestin iritabil

*Paul Jurgen Porr*

*1st Medical Clinic, Lucian Blaga University  
Sibiu, Romania*

Dacă în privința diagnosticului sindromului de intestin iritabil (SII) nu există probleme deosebite, mai ales după elaborarea criteriilor de la Roma, în privința tratamentului acestei afecțiuni nu există un consens, nu există protocoale terapeutice unanim acceptate, fiecare medic tratând în conformitate cu școala medicală din care provine, respectiv după experiența proprie. De aceea, orice aport adus în acest domeniu este binevenit. În lucrarea de față analizăm două posibilități terapeutice mai puțin uzuale: tratamentul cu antibiotice în toate formele SII (nu doar în cele postinfectioase) și tratamentul cu magneziu.

S-a dovedit că ecosistemul microbial intestinal este frecvent modificat în SII, apărând o disbioză intestinală,

aceasta afectând funcțiile senzitive și motorii ale intestinului și contribuind la patogeneza bolii. S-au analizat 30 de pacienți cu SII confirmat, comparativ cu 20 martori fără acuze digestive, la care s-a efectuat un test respirator de determinare a H<sub>2</sub> din aerul expirat. La pacienții cu valori patologice ale H<sub>2</sub> expirat s-a asociat la tratamentul cu trimebutină și un tratament cu rifaximin, 1200 mg/zi, timp de 10 zile. Dintre cei 17 pacienți cu valori patologice ale H<sub>2</sub>, 10 au prezentat postterapeutic scăderi semnificative ale acestuia, 5 scăderi nesemnificative și la 2 pacienți valorile H<sub>2</sub> au rămas nemodificate, ceea ce denotă că, la un număr semnificativ starea de disbioză s-a ameliorat, H<sub>2</sub> fiind un marker indirect al acesteia. Există puține lucrări care analizează efectul tratamentului antibiotic și în alte forme de SII, decât cea postinfectioasă. Oricum, persistă câteva întrebări: Care este durata optimă de tratament? Este necesară repetarea și când? Care sunt factorii predictori pentru un răspuns favorabil? Tratamente antibiotice repetitive au consecințe pentru dezvoltarea unor bacterii multi-rezistente? În ultimul timp au apărut tratamente alternative cu probiotice, prebiotice sau sinbiotice, cu rezultate încurajatoare.

Pornind de la implicațiile multiple ale ionului de Mg, administrarea unor preparate de Mg în SII pare a fi o alternativă terapeutică logică. Magneziul are efect miorelaxant, este antagonist fiziologic al ionului de Ca, crește pragul de excitabilitate al celulelor, inclusiv ale mucoasei intestinale și are și efecte pozitive asupra unor manifestări extradigestive ale SII. Aceste efecte farmacologice sunt cumulative, recomandând cu atât mai mult Mg ca alternativă terapeutică bună în SII. Am studiat un lot de 60 de pacienți cu deficit de Mg și manifestări digestive funcționale, inclusiv SII. La acești pacienți s-a administrat exclusiv un tratament cu 500 mg Mg ionic pe zi, sub formă de orotat de Mg, timp de 6 săptămâni. Deficitul de Mg s-a corectat în toate cazurile, iar dispariția sau ameliorarea semnificativă a tulburărilor digestive s-a obținut la aproximativ 80%. Aceste rezultate recomandă administrarea unui preparat de Mg în tratamentul SII.

### Genetic risk factors in chronic pancreatitis

*Brîndușa Diaconu*

*Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Romania*

Chronic pancreatitis (CP) is a progressive inflammatory disease with a yet not well understood pathophysiology and with environmental and genetic risk factors. The first discovered mutations in CP were in the cationic trypsinogen gene (R122H, N29I) in patients with hereditary pancreatitis(HP). Since then, mutations in other genes were found to be associated with idiopathic pancreatitis (ICP), tropical pancreatitis (TP) and alcoholic chronic pancreatitis (ACP).

Genes which are clear associated with CP are PRSS1 (cationic trypsinogen), SPINK1 (serum protease inhibitor, Kazal type 1), CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) and to a lesser extent CTRC (chymotrypsin C) and CaSR (calcium sensing receptor) genes.

The most frequent mutation in the SPINK1 gene is the N34S mutation. A recent metaanalysis has shown that this mutation has stronger association with ICP and TP than ACP (Aoun et al, 2009), but the studies could not reveal a detectable functional effect for the N34S mutation. Patients with ICP and the N34S mutation have an earlier onset of disease and a higher number of acute flares [1]. In a Romanian study, 5% of the patients with ACP harboured this mutation, but the SPINK1 N34S positive patients had not a more severe evolution than the N34S negative patients [2], which confirms the minor role of this mutation in ACP. In contrast with other studies, we did not find this mutation in our ICP patients. This could be due either to the small number of patients with ICP in our group or due to a different genetic background.

CFTR mutations and variants can also increase the risk for chronic pancreatitis, either alone or in association with mutations in other genes like SPINK1 gene. Mutations in CFTR gene determine a reduced or absent bicarbonate secretion according to the severity of mutations. The R75Q CFTR variant, which for a long time was thought to be benign, was overrepresented in patients with CP from the USA as compared to controls, and functional studies showed a disrupted bicarbonate secretion in these patients [3].

Since only about 5% of alcoholics develop ACP, other susceptibility genes for ACP must be involved. Studies from Japan showed a higher frequency of the ADH2\*2 gene in patients with ACP, but studies on larger groups are required.

Despite the progress in the genetics of CP, studies on the genetic susceptibility for ACP and on the functional role of CFTR variants are still awaited.

## References

1. Sandhu B, Vitazka P, Ferreira-Gonzalez A, et al. Presence of SPINK1 variant alters the course of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:965-969.
2. Diaconu B, Ciobanu L, Mocan T, et al. *J Gastrointest Liver Dis* 2009;18:143-150.
3. Schneider A, Larusch J, Sun X, et al. Combined bicarbonate conductance-impairing variants in CFTR and SPINK1 variants are associated with chronic pancreatitis in patients without cystic fibrosis. *Gastroenterol* 2011;14:162-171.

## Factorii de risc genetici în pancreatita cronică

*Brîndușa Diaconu*

*Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Romania*

Pancreatita cronică reprezintă o afecțiune inflamatorie

cronică cu o patogeneză care nu este pe deplin elucidată și cu factori de risc de mediu și genetici. Primele mutații descoperite în pancreatita cronică au fost în gena tripsinogenului cationic (R122H,N29I) la pacienții cu pancreatită ereditară. De atunci, mutații în alte gene au fost asociate cu pancreatita idiopatică (PI), pancreatita tropicală (TP) și pancreatita cronică alcoolica (PCA).

Gene clar asociate cu PC sunt PRSS1 (tripsinogenul cationic), SPINK1(inhibitorul seric proteazic, Kazal tip 1), CFTR (gena transmembranară a fibozei chistice) și într-o mai mică măsură CTRC (chimotripsina C) și gena CaSR (calcium sensing receptor gene).

Cea mai frecvent întâlnită mutație în gena SPINK1 este mutația N34S. O metaanaliză recentă a arătat că această mutație prezintă o asociere mai puternică cu PCI și PT decât cu PCA (Aoun et al, 2009), dar studiile nu au decelat o modificare a funcției proteinei codate de această mutație. Pacienții cu PCI și mutația N34S au un debut mai timpuriu al bolii și o frecvență mai mare a puseelor de acutizare [1]. Într-un studiu pe pacienți români, 5% dintre pacienții cu PCA prezintau mutația N34S, dar evoluția acestora nu a fost mai severă decât a celor fără această mutație [2], ceea ce confirmă rolul minor jucat de aceasta în PCA. Spre deosebire de alte studii, noi nu am decelat mutația N34S la pacienții cu PCI. Acest lucru se datorează fie numărului mic de pacienți cu ICP în lotul nostru, fie caracteristicilor genetice diferite.

Mutațiile și variantele în gena CFTR pot mări singure sau în asociere cu mutații în alte gene, riscul de a dezvolta pancreatită cronică. Mutațiile în gena CFTR determină reducerea sau absența secreției de bicarbonat, în funcție de severitatea mutațiilor. Varianta R75Q în gena CFTR, care mult timp a fost considerată inofensivă, a fost decelată într-o proporție mai mare la pacienții cu PC din USA comparativ cu martori, iar studii funcționale au arătat o secreție redusă de bicarbonat a proteinei codate de aceasta [3].

Având în vedere că doar 5% dintre alcoolici dezvoltă PCA, trebuie să existe o susceptibilitate genetică la consumul de alcool. Mai multe studii din Japonia au găsit o frecvență mai mare a genei ADH2\*2 la pacienții cu PCA, dar sunt necesare studii pe un număr mai mare de pacienți.

În pofida progreselor din acest domeniu, studii viitoare cu privire la susceptibilitatea genetică de a dezvolta PCA și studii funcționale ale variantelor în gena CFTR sunt așteptate.

## Advances in the Diagnosis of Pancreatic Cancer

*Andrada Seicean*

*Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Romania*

Differential diagnosis of pancreatic carcinoma and focal pancreatic inflammation is sometimes challenging and

many imaging methods have been proposed and compared. Endoscopic ultrasonography (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) are considered good tools for high-resolution diagnosis of pancreatic masses and for obtaining material for cytology or histology. However, the accuracy of EUS-FNA raises up to 85-95%, and it is lower in cases with chronic pancreatitis background or with previous biliary stenting. New methods as contrast-enhanced harmonic assessment using EUS (CEUS) or elastography tried to improve the diagnosis rate [1, 2].

The utility of CEUS based on a qualitative aspect in differentiation of hypovascular pancreatic lesions is limited. In such cases, quantitative assessment of contrast medium uptake by a pancreatic mass by means of digital image analysis is useful, but still cannot replace EUS-FNA.

Molecular methods such as genomic tissue microarray analysis or proteomic label-free quantification approach represent a powerful strategy for identification of specific signaling pathways that are activated in tumors. CD 59 is a potent inhibitor of the complement membrane attack complex, involved in signal transduction pathways and in the activation of T cells [3]. KRT1, keratin type 1 is involved in the cytoskeleton formation, and seem to be potential prognostic factors in pancreatic adenocarcinoma, but further investigations are needed.

## References

1. Seicean A, Badea R, Stan-Iuga R, et al. Quantitative contrast-enhanced harmonic endoscopic ultrasonography for the discrimination of solid pancreatic masses. *Ultraschall Med* 2010;31:571-6.
2. Seicean A, Badea R, Stan-Iuga R, Gulei I, Pop T, Pascu O. The added value of real-time harmonics contrast-enhanced endoscopic ultrasonography for the characterisation of pancreatic diseases in routine practice. *J Gastrointest Liver Dis* 2010 Mar;19:99-104.
3. Seicean A, Popa D, Mocan T, Cristea V, Neagoe I. Th1 and Th2 profile in patients with pancreatic cancer comparing to chronic pancreatitis. *Pancreas* 2009; 38: 594-595.

## Progrese în diagnosticul cancerului pancreatic

Andrada Seicean

*Regional Institute of Gastroenterology and Hepatology, University of Medicine and Pharmacy "Iuliu Hatieganu" Cluj-Napoca, Romania*

Diagnosticul diferențial dintre cancerul pancreatic și pancreatita cronică focală este uneori dificil și de aceea au fost propuse și comparate multiple tehnici imagistice de examinare. Ecoendoscopia și ecoendoscopia cu punție fin aspirativă (EUS-FNA) sunt considerate metode de diagnostic de înaltă rezoluție foarte utile pentru obținerea de material citologic sau histologic. Cu toate acestea, acuratețea EUS-FNA ajunge numai până la 85-95% și este mai redusă la pacienții cu mase pancreatică și pancreatită cronică difuză sau la cei cu protezare biliară anterioară. Noi metode de diagnostic ca ecoendoscopia armonică cu contrast (CEUS) sau elastografia au încercat să amelioreze rata de diagnostic a maselor pancreatică.

Utilitatea CEUS bazată pe aspectul calitativ în diferențierea leziunilor focale pancreatici hipovascularare este limitată [1, 2]. În asemenea situații este utilă analiza cantitativă a captării contrastului de către masele pancreatici prin analiza digitală a imaginii rezultate, dar EUS-FNA rămâne metoda de referință.

Analizele molecular genomice și proteomice sunt metode de identificare a căilor de semnalizare specifice în tumorii. CD 59 este un inhibitor al complexului membranar de atac bazat pe complement, implicat în căile de transcripție și activarea celulelor T [3]. Împreună cu KRT1, keratina tip 1, implicată în formarea citoșcheletului, par să fie factori potențial prognostici în adenocarcinomul pancreatic, dar investigații ulterioare sunt necesare.

# **Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases**

*Official Journal of the Romanian Societies of Gastroenterology*

Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology (SRGH), Romanian Society of Digestive Endoscopy (SRED), Romanian Association for the Study of the Liver (ARSF), Romanian Society of Neurogastroenterology (SRNG)

---

**Editorial Office**

3<sup>rd</sup> Medical Clinic

Str. Croitorilor no. 19-21

400162 Cluj-Napoca, Romania

Tel./Fax: +40-264-433335

e-mail: editorjgld@gmail.com

<http://www.jgld.ro>

**Editor in Chief**

Monica Acalovschi

**Assistant Editors**

Dan L. Dumitrașcu

Brîndușa Diaconu

**English language Editor:** Sally Wood-Lamont

**Biostatistical Consultant:** Teodora Mocan

## **International Editorial Board**

Fernando Azpiroz (Barcelona, Spain)

Daniel Dhumeaux (Cetéil, France)

Petr Dite (Brno, Czech Republic)

Douglas A. Drossman (Chapel Hill, NC, USA)

Peter Ferenci (Vienna, Austria)

Jean-Paul Galmiche (Nantes, France)

Colin Howden (Chicago, IL, USA)

John R. Lake (Minneapolis, MN, USA)

Frank Lammert (Homburg/Saar, Germany)

Grigorios Leontiadis (Hamilton, ON, Canada)

Peter Malfertheiner (Magdeburg, Germany)

Rui Tato Marinho (Lisbon, Portugal)

Francesco Marotta (Milan, Italy)

John F. Mayberry (Leicester, UK)

Chris J.J. Mulder (Amsterdam, NL)

Manuela G. Neuman (Toronto, Canada)

Piero Portincasa (Bari, Italy)

Chris Probert (Bristol, UK)

Claudio Puoti (Rome, Italy)

Eamonn M.M. Quigley (Cork, Ireland)

Vlad Ratziu (Paris, France)

Michael Sackmann (Bamberg, Germany)

David Sanders (Sheffield, UK)

Husain A. Saleh (Detroit, MI, USA)

Eugene R. Schiff (Miami, FL, USA)

Manfred Singer (Mannheim, Germany)

Guido N.J. Tytgat (Amsterdam, NL)

Radu Tutuian (Zurich, Switzerland)

Vasile Andreica (Cluj, Romania)

Radu I. Badea (Cluj, Romania)

Mircea Diculescu (Bucharest, Romania)

Cristian Gheorghe (Bucharest, Romania)

Liana Gheorghe (Bucharest, Romania)

Adrian Goldis (Timisoara, Romania)

Mircea Grigorescu (Cluj, Romania)

Oliviu Pascu (Cluj, Romania)

Irinel Popescu (Bucharest, Romania)

Paul Jurgen Porr (Sibiu, Romania)

Adrian Saftoiu (Craiova, Romania)

Ioan Sporea (Timișoara, Romania)

Carol Stanciu (Iași, Romania)

Coman Tanasescu (Bucharest, Romania)

Eugen Târcovean (Iași, Romania)

Anca Trifan (Iasi, Romania)

Liviu Vlad (Cluj, Romania)

Mihai Voiculescu (Bucharest, Romania)

## JOURNAL OF GASTROINTESTINAL AND LIVER DISEASES

### Notice to advertisers

Applications for advertisement space and for rates should be addressed to the Editorial Office of *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Str. Croitorilor no.19-23, 400162 Cluj-Napoca, Romania. 2011 advertising rates are Euro 425 full colour page, 1 issue and Euro 1600, 4 issues. Full colour page on inside front or inside back cover: Euro 525, 1 issue, and Euro 2000, 4 issues. Full colour page outside back cover: Euro 625 1 issue, and 2400, 4 issues. Bank account: Asoc. Promovarea Hepatogastroenterologiei Românești, CUI 1497 1623. Banca Comerciala Romana, sucursala Cluj, IBAN: RO26 RNCB 0106 0266 0343 0001 (LEI), RO69 RNCB 0106 0266 0343 0003 (EURO).

### Notice to subscribers

The *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* is published quarterly, the annual subscription rates for 2011 are Lei 150.00 for individuals and 200.00 for institutions. Reduced subscriptions of 75.00 Lei available to students and residents.

Members of the Romanian Society of Gastroenterology and Hepatology (SRGH) will receive the journal included in the membership fee (200 Lei; for residents/students 100 Lei).

Subscription rates for other countries: 100 USD (75 Euro) individual, 200 USD (150 Euro) institutional. Additional postage for overseas: surface mail 20 USD, air mail 40 USD.

Bank account: Asoc. Promovarea Hepatogastroenterologiei Românești, CUI 1497 1623.Banca Comerciala Romana, sucursala Cluj, IBAN: RO26 RNCB 0106 0266 0343 0001 (LEI), RO69 RNCB 0106 0266 0343 0003 (EURO), RO96 RNCB 0106 0266 0343 0002 (USD). SWIFT: RNCB ROBU.

Orders should be sent online at [www.jgld.ro](http://www.jgld.ro) "Subscription" or by mail to the Editorial Office, 3<sup>rd</sup> Medical Clinic, Str.Croitorilor no.19-23, 400162 Cluj-Napoca, Romania. Tel./Fax: +40-264-433335 or +40-264-433427.

### Indexing

The *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases* (JGLD) is indexed in major information retrieval systems, including EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus and Medline/Pubmed, ISI Thomson Scientific - Science Citation Index Expanded (SciSearch®) and Journal Citation Reports/ Science Edition.

The JGLD is included in EBSCO Publishing Inc., Ipswich, MA, USA products.

Contents lists, abstracts and instructions for the authors are available on the Internet: <http://www.jgld.ro>. There is free access to the full papers (in PDF format) published in the *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*.

### 2010 Impact Factor: 1.434

ISI Journal Citation Reports: 2010 ranking 54/72 (Gastroenterology and Hepatology)

JGLD on line: ISSN 1842-1121.

CME Credits: 5 (Colegiul Medicilor Romania)

CNCSIS Category A journal.

### Copyright 2012

Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system or transmitted in any form or by any means now or hereafter known, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise without prior permission in writing of Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases. Permission is not however required to copy abstracts of papers or of articles on condition that a full reference to the source is shown. Correspondence regarding permission to reprint all or part of any article published in this journal should be addressed to the Editor, E-mail: editorjgld@gmail.com