

Characteristics, aetiologies and trends of hepatocellular carcinoma in patients without cirrhosis: a United States multicentre study.

Gawrieh S, Dakhoul L, Miller E, Scanga A, deLemos A, Kettler C, Burney H, Liu H, Abu-Sbeih H, Chalasani N, Wattacheril J.

Περίληψη άρθρου

Εισαγωγή και σκοπός

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία όσον αφορά το φορτίο της νόσου και τα χαρακτηριστικά του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) σε ασθενείς χωρίς κίρρωση στις Ηνωμένες Πολιτείες. Σκοπός της παρούσας μελέτης η αξιολόγηση των χαρακτηριστικών, της αιτιολογίας, της τάσης και της έκβασης του ΗΚΚ σε ασθενείς χωρίς κίρρωση από το 2000 έως το 2014 σε πέντε μεγάλα αμερικανικά κέντρα

Μέθοδοι

Συλλέχθηκαν δεδομένα ασθενών, ΗΚΚ και αιτίας ηπατοπάθειας. Η παρουσία υποκείμενης κίρρωσης αξιολογήθηκε βάσει των δημοσιευμένων κριτηρίων.

Αποτελέσματα

Από τους 5144 ασθενείς με ΗΚΚ που πληρούσαν τα κριτήρια και εντάχθηκαν στη μελέτη, το 11,7% δεν είχε υποκείμενη κίρρωση. Οι μη κίρρωτικοί ασθενείς είχαν μεγαλύτερη ηλικία (64,1 έναντι 61,2 ετών), ήταν συχνότερα γυναίκες (33,9% έναντι 20,8%) και ήταν λιγότερο συχνά μαύροι (8,3% έναντι 12,4%) ($P < 0,001$ για όλους). Μεταξύ των μη-κίρρωτικών ασθενών, η μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (NAFLD) ήταν η συνηθέστερη αιτία ηπατοπάθειας (26,3%), ακολουθούμενη από την χρόνια ηπατίτιδα C (ΧΗC) (12,1%) και την χρόνια ηπατίτιδα Β (ΧΗΒ) (10%). Από το 2014, υπήρχε αυξημένο ποσοστό κίρρωτικών με

ΗΚΚ και μια μείωση των μη-κίρρωτικών με ΗΚΚ, κυρίως λόγω της σημαντικής ετήσιας αύξησης του ΗΚΚ σε έδαφος ΧΗΚ (0,96% [P <.0001]) και ΝΑFLD (0,66% [P = . 003]). Οι ασθενείς με μη-κίρρωτικό ΗΚΚ είχαν μεγαλύτερους όγκους (8,9 έναντι 5,3 cm), ήταν λιγότερο συχνά εντός των κριτηρίων του Μιλάνου (15% έναντι 39%), υποβάλλονταν συχνότερα σε ηπατεκτομή (43,6% έναντι 8%) (P <0,001 για όλους) και είχαν καλύτερη συνολική επιβίωση σε σχέση με τους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ (μέση τιμή 1,8 έναντι 1,3 έτη, P = 0,004).

Συμπέρασμα

Σχεδόν το 12% των ΗΚΚ εμφανίστηκε σε ασθενείς χωρίς υποκείμενη κίρρωση. Η ΝΑFLD ήταν η συνηθέστερη αιτία ηπατοπάθειας σε αυτούς τους ασθενείς. Κατά τη διάρκεια της μελέτης, η συχνότητα του μη-κίρρωτικού ΗΚΚ μειώθηκε, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ΗΚΚ σε έδαφος κίρρωσης αυξήθηκε. Παρόλο που οι μη κίρρωτικοί ασθενείς διαγιγνώσκονταν με περισσότερο προχωρημένο ΗΚΚ, η επιβίωσή τους ήταν καλύτερη.

Σχόλιο άρθρου

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως από καρκίνο (700.000 άτομα κατ' έτος). Η επίπτωσή του αυξάνεται και δυστυχώς η σχετιζόμενη με το ΗΚΚ θνητότητα είναι η υψηλότερη σε σχέση με όλες τις κακοήθειες. Ως συχνότερες υποκείμενες αιτίες μέχρι πρόσφατα αναγνωρίζονταν η κίρρωση σε έδαφος ιογενούς ηπατίτιδας και κατάχρησης αλκοόλ. Σε αυτές έχει πια προστεθεί και η ΝΑFLD. Μέχρι πρόσφατα, η εμφάνιση ΗΚΚ σε μη κίρρωτικό ήπαρ συσχετιζόταν κυρίως με την χρόνια ΗΒV λοίμωξη, αλλά υπάρχουν αυξανόμενα δεδομένα ότι το ίδιο συμβαίνει και με την ΝΑFLD. Ο κίνδυνος του ΗΚΚ σε ασθενείς με ΝΑFLD έχει υπολογισθεί σε 0,021 ανά 100 ανθρωπο-έτη, ενώ σε ασθενείς με κίρρωση 1-3 ανά 100 ανθρωπο-έτη.

Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των Gawrieh et al στο APT του Νοεμβρίου του 2019 προσπαθεί να προσεγγίσει την συχνότητα και τα χαρακτηριστικά του ΗΚΚ στους μη κίρρωτικούς ασθενείς, να αξιολογήσει το ποσοστό εμφάνισης του μη κίρρωτικού ΗΚΚ σε

μια διάρκεια σχεδόν 15 ετών και να προσεγγίσει την συμβολή της NAFLD στην νοσο-επιβάρυνση του μη κίρρωτικού ΗΚΚ στις ΗΠΑ.

Η διάγνωση των περισσότερων ασθενών με ΗΚΚ έγινε με απεικονιστική μέθοδο (βάση των κατευθυντήριων οδηγιών του AASLD). Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, η αιτία της ηπατοπάθειας (ΧΗΚ, ΧΗΒ, αλκοόλ, ΑΗ, ΡΒΚ, ΡΣΚ, αιμοχρωμάτωση, έλλειψη α1 αντιθρυψίνης), οι συννοσηρότητες (ΣΔ, ΑΥ, δυσλιπιδαιμία, ΣΝ, περιφερική αγγειακή νόσος), τα κλινικά δεδομένα, οι εργαστηριακές εξετάσεις και τα χαρακτηριστικά του όγκου (κυρίως η μεγαλύτερη διάσταση αυτού, η παρουσία μακροαγγειακής διήθησης ή απομακρυσμένων μεταστάσεων, το στάδιο κατά TNM, ο χαρακτηρισμός με βάση τα κριτήρια του Μιλάνου, η θεραπευτική αντιμετώπιση). Η διάγνωση της NAFLD απαιτούσε είτε προϋπάρχουσα διάγνωση από τον θεράποντα ηπατολόγο και/ή ένδειξη στεάτωσης με απεικονιστική μέθοδο ή ιστολογική σε απουσία έτερης αιτίας ηπατοπάθειας.

Όσον αφορά στην ύπαρξη κίρρωσης, οι ασθενείς ταξινομήθηκαν βάσει των κριτηρίων Mittal σε 4 κατηγορίες κίρρωσης (επίπεδα 1-4). Επίσης, υπολογίσθηκε σε όλους τους ασθενείς το MELD score. Αναγνωρίσθηκαν 6250 ασθενείς με ΗΚΚ, εκ των οποίων οι 5144 πληρούσαν τα κριτήρια και εντάχθηκαν στην μελέτη. Εξ αυτών ποσοστό 11,7% δεν είχε ένδειξη κίρρωσης (6,7% επίπεδο 1, 4% επίπεδο 2) και το 88,2% είχε επιβεβαιωμένη κίρρωση.

Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με μη κίρρωτικό ΗΚΚ είχαν μεγαλύτερη ηλικία, ήταν πιο συχνά γυναίκες και ανήκαν λιγότερο συχνά στην μαύρη φυλή. Είχαν στατιστικά σημαντική μικρότερη συχνότητα παχυσαρκίας, ΣΔ, κατάχρησης και αλκοόλ, αλλά είχαν μεγαλύτερη συχνότητα ΑΥ, δυσλιπιδαιμίας, ΣΝ και περιφερικής αγγειακής νόσου. Επίσης, είχαν άριστη ηπατική εφεδρεία. Το ποσοστό εμφάνισης μη κίρρωτικού ΗΚΚ μειώθηκε σε αυτό το χρονικό διάστημα, ενώ αυξήθηκε το κίρρωτικό ΗΚΚ. Οι μη κίρρωτικοί ασθενείς είχαν συχνότερα NAFLD (26,3%) και ακολούθως ΧΗΚ (12,1%), ΧΗΒ (10%) και αλκοόλ (7,3%). Επίσης, είχαν σημαντικά μεγαλύτερο μέγεθος όγκων, διαγιγνώσκονταν συχνότερα σε τυχαίο έλεγχο και ήταν ασυμπτωματικοί. Τα ΗΚΚ σε απουσία κίρρωσης είχαν συχνότερα ιστολογική επιβεβαίωση, ήταν περισσότερο προχωρημένα σε στάδιο (ως είναι και αναμενόμενο, λόγω έλλειψης screening σε απουσία κίρρωσης, εφόσον αυτό δεν συνιστάται) και ήταν συχνότερα εκτός των κριτηρίων του Μιλάνου. Για τους παραπάνω

λόγους, οδηγούνταν συχνότερα σε ηπατεκτομή, αλλά λιγότερο συχνά σε μεταμόσχευση. Παρόλα αυτά, είχαν καλύτερη επιβίωση γεγονός που αποδίδεται στην καλύτερη ηπατική λειτουργία (43,6% ήταν υποψήφιοι για ηπατεκτομή, ενώ μόνο το 8% των κίρρωτικών ασθενών). Όμως, ούτως ή άλλως, όλοι είχαν κακή επιβίωση (μη κίρρωτικοί 1,8 έτη, κίρρωτικοί 1,32 έτη) και δεν υπήρξε συσχέτιση με την υποκείμενη αιτιολογία.

Εντύπωση προκαλεί ότι υπήρχαν ασθενείς με μη κίρρωτικό ΗΚΚ η αιτία του οποίου ήταν συχνότερα η NAFLD (26,3%, αλλά μόνο το 13,4% των μη κίρρωτικών ΗΚΚ) και λιγότεροι οι ιογενείς ηπατίτιδες (ενδεχομένως λόγω εκρίζωσης του HCV, αποτελεσματικής καταστολής του HBV), αλλά και πάλι δεν είναι αναμενόμενο σε ασθενείς με ΧΗC ή αλκοόλ με απουσία κίρρωσης. Βέβαια, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι όλοι οι ασθενείς της μελέτης **είχαν** κάποια αιτία χρόνιας ηπατοπάθειας. Το ΗΚΚ **δεν** εμφανίζεται σε «υγιές» ήπαρ. Στη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν μη επεμβατικές μέθοδοι αξιολόγησης της ίνωσης (APRI, FIB-4), αλλά όχι ελαστογραφία. Τα κριτήρια Mittal θέτουν ως cut-off των αιμοπεταλίων τις **200.000** και παρόλα αυτά το 20% των ταξινομημένων ασθενών ως μη κίρρωτικών είχε FIB-4>3,6 και το 45% είχε 1,6-3,6, άρα **είχε** σημαντική ίνωση.

Συνολικά το ΗΚΚ σε μη κίρρωτικό ασθενή εξακολουθεί να αποτελεί ένα γρίφο. Ενδεχομένως, η ερμηνεία των κριτηρίων του Mittal επιτρέπει το συμπέρασμα της αναγκαιότητας του υπερηχογραφήματος ήπατος, τουλάχιστον κάθε 3 έτη σε ασθενείς με οποιοδήποτε αίτιο ηπατοπάθειας, ανεξαρτήτως ίνωσης, αλλά σε εποχές που είναι σημαντικό το κόστος μάλλον δεν έχει έρθει ακόμη ο καιρός να αλλάξουν οι οδηγίες του screening για ΗΚΚ. Απαιτείται όμως επαγρύπνηση για την εξέλιξη της ίνωσης και η χρήση συνδυασμένων μη επεμβατικών μεθόδων (ελαστογραφία και βιοδείκτες).

TABLE 1 Mittal's definitions for classification of cirrhosis categories

Cirrhosis category	Definition
Level 1 evidence of no cirrhosis (very high probability)	No evidence of cirrhosis on resection specimen or liver biopsy performed within 1 y before or at time of HCC diagnosis. <u>AND</u> No features suggestive of cirrhosis on abdominal imaging available nearest to HCC diagnosis within 3 y before HCC diagnosis.
Level 2 evidence of no cirrhosis (high probability)	APRI < 1 based on laboratory results available nearest to HCC diagnosis within 6 mo before and 4 wk after HCC diagnosis. <u>AND</u> No features suggestive of cirrhosis on abdominal imaging performed nearest to HCC diagnosis within 3 y before HCC diagnosis. <u>AND</u> Two of three test values in normal range based on laboratory results available nearest to HCC diagnosis within 6 mo before and 4 wk after HCC diagnosis (albumin > 3.5 g/L, platelets > 200 000/mL or international normalised ratio < 1.1).
Confirmed cirrhosis	Documented cirrhosis on resection specimen or liver biopsy performed any time before or at time of HCC diagnosis. <u>OR</u> Features suggestive of cirrhosis on abdominal imaging performed nearest to HCC diagnosis within 3 y before HCC diagnosis. <u>OR</u> Documented presence of ascites, varices or hepatic encephalopathy. <u>OR</u> Abnormal values on two of three laboratory tests available nearest to HCC diagnosis within 6 mo before and 4 wk after HCC diagnosis (albumin < 3.0 g/L, platelets < 200 000 mL, international normalised ratio > 1.1).
Unclassified	Insufficient information to classify in any cirrhosis category.

From Mittal et al⁴⁴ Right to use table obtained from Elsevier.

Link άρθρου: <https://doi.org/10.1111/apt.15464>. Epub 2019 Sep 1./

Βιβλιογραφία

1. Ioannou GN, Green P, Lowy E, Mun EJ, Berry K. Differences in hepatocellular carcinoma risk, predictors and trends over time according to etiology of cirrhosis. PLoS ONE. 2018;13:e0204412.
2. Kanwal F, Kramer JR, Mapakshi S, et al. Risk of hepatocellular cancer in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2018;155:1828-1837;e2.
3. Starley BQ, Calcagno CJ, Harrison SA. Nonalcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma: a weighty connection. Hepatology. 2010;51:1820-1832.
4. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Temple S, May SB, Kramer JR, Richardson PA, Davila JA. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with nonalcoholic fatty liver disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14:124-131.e1.

Μπέλλου Αριστέα

Παθολόγος-Ηπατολόγος

Επιστημονικός Συνεργάτης

Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου

Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας