

Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis

Abstract

Background and Aims:

Autoimmune hepatitis (AIH) is a rare chronic liver disease of unknown aetiology; the risk of hepatocellular carcinoma (HCC) remains unclear and risk factors are not well-defined. We aimed to investigate the risk of HCC across a multicentre AIH cohort and to identify predictive factors.

Methods:

We performed a retrospective, observational, multicentric study of patients included in the International Autoimmune Hepatitis Group Retrospective Registry. The assessed clinical outcomes were HCC development, liver transplantation, and death. Fine and Gray regression analysis stratified by centre was applied to determine the effects of individual covariates; the cumulative incidence of HCC was estimated using the competing risk method with death as a competing risk.

Results:

A total of 1,428 patients diagnosed with AIH from 1980 to 2020 from 22 eligible centres across Europe and Canada were included, with a median follow-up of 11.1 years (interquartile range 5.2-15.9). Two hundred and ninety-three (20.5%) patients had cirrhosis at diagnosis. During follow-up, 24 patients developed HCC (1.7%), an incidence rate of 1.44 cases/1,000 patient-years; the cumulative incidence of HCC increased over time (0.6% at 5 years, 0.9% at 10 years, 2.7% at 20 years, and 6.6% at 30 years of follow-up). Patients who developed cirrhosis during follow-up had a significantly higher incidence of HCC. The cumulative incidence of HCC was 2.6%, 4.6%, 5.6% and 6.6% at 5, 10, 15, and 20 years after the development of cirrhosis, respectively. Obesity (hazard ratio [HR] 2.94, $p = 0.04$), cirrhosis (HR 3.17, $p = 0.01$), and AIH/PSC variant syndrome (HR 5.18, $p = 0.007$) at baseline were independent risk factors for HCC development.

Conclusions:

HCC incidence in AIH is low even after cirrhosis development and is associated with risk factors including obesity, cirrhosis, and AIH/PSC variant syndrome.

Σχόλιο :

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) είναι ο πιο συχνός πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος και η τρίτη αιτία θανάτων σχετιζόμενων με καρκίνο παγκοσμίως. Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές συστήνουν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου την επιτήρηση για ΗΚΚ όπως για παράδειγμα σε κίρρωτους ασθενείς οποιασδήποτε αιτιολογίας (*EASL, AASLD guidelines 2018*). Επιπλέον, γνωρίζουμε ότι οι κίρρωτοι ασθενείς με αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) έχουν δυσμενέστερη επιβίωση και αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιπλοκών (*van den Brand FF, 2019*). Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με ΑΗ προερχόταν μόνο από μικρές μελέτες μεμονωμένων κέντρων. Στην παρούσα δημοσίευση στο *JHEP* παρουσιάζονται για πρώτη φορά δεδομένα από μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη (22 κέντρα σε Ευρώπη και Καναδά) σε σύνολο 1428 ασθενών, που είχε ως στόχο να μελετηθεί η επίπτωση και οι παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ κατά τη διάρκεια παρακολούθησης ασθενών, που διαγνώστηκαν την περίοδο 1980-2020 (median 11.1 έτη, IQR 5.2-15.9).

Στη διάρκεια της παρακολούθησης 24 ασθενείς ανέπτυξαν ΗΚΚ, δηλαδή επίπτωση 1.44 περιπτώσεις /1000 ανθρωπο-έτη. Η αθροιστική επίπτωση (cumulative incidence) για ΗΚΚ σε ασθενείς με ΑΗ, που ανέπτυξαν κίρρωση στην πορεία της παρακολούθησης, ήταν υψηλότερη, (4.6%, 6.6% και 8% στα 10, 20 και 30 έτη από τη διάγνωση της κίρρωσης, αντίστοιχα), συγκριτικά με την αθροιστική επίπτωση για ΗΚΚ στους ασθενείς με ΑΗ, στους οποίους συμπεριλήφθηκαν μόνο όσοι είχαν κίρρωση κατά την αρχική διάγνωση (0.9%, 2.7% και 6.6% στα 10, 20 και 30 έτη, αντίστοιχα).

Στη συνέχεια, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης ΗΚΚ και των εξής παραγόντων: BMI >30 (HR 2.94, $p=0.04$), κατανάλωσης αλκοόλ >25 γρ (HR 4.12, $p=0.06$), παρουσία variant ΑΗ/πρωτοπαθούς σκληρυντικής χολαγγειίτιδας (HR 5.18, $p=0.007$) και παρουσία κίρρωσης κατά τη διάγνωση (HR 3.17, $p=0.01$). Η αθροιστική επίπτωση για ΗΚΚ στις συγκεκριμένες ομάδες ασθενών στα 30 έτη από τη διάγνωση της ΑΗ ήταν: 6.6% για όλο το γκρουπ ασθενών, 4.1% για τους ασθενείς άνω των 50 ετών, 17.5% για BMI >30, 5.9% για κίρρωτους και 8% για ΑΗ-ΠΣΧ variant.

Τα αποτελέσματα της μελέτης είναι ιδιαίτερα χρήσιμα στην ανάδειξη των παραγόντων κινδύνου και της ανάγκης για επιτήρηση ασθενών με ΑΗ για εμφάνιση ΗΚΚ, αν αναλογιστούμε το γεγονός ότι οι διεθνείς οδηγίες θέτουν το ερώτημα κόστους-οφέλους όταν το ρίσκο εμφάνισης ΗΚΚ είναι κάτω από 1.5% ετησίως.

Τα αποτελέσματα της μελέτης επιβεβαιώνουν ευρήματα προηγούμενων μελετών ότι από το screening για ΗΚΚ δεν θα πρέπει να αποκλείονται ασθενείς με προχωρημένη νόσο, μεγαλύτερη ηλικία και ιστορικό αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ καθώς στις ομάδες αυτές ο κίνδυνος ΗΚΚ είναι υψηλός. Επίσης, το αυξημένο ΒΜΙ έχει σαφώς συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο ΗΚΚ, αλλά και αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας γενικότερα. Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία συσχετίστηκε με την εμφάνιση κίρρωσης αλλά (αποκλείοντας τους κίρρωτικούς κατά τη διάγνωση) δεν υπήρχε διαφορά ως προς την εμφάνιση ΗΚΚ.

Η αναδρομική φύση της μελέτης αποτελεί μειονέκτημα παρότι πρόκειται για μεγάλη πολυκεντρική μελέτη. Σημειώνοντας μέχρι στιγμής έναν ετήσιο ρυθμό επίπτωσης ΗΚΚ 0.09/100 ανθρωπο-έτη στους ασθενείς με ΑΗ, η προοπτική καταγραφή των ασθενών με ΑΗ μέσω του ERN-RARE LIVER θα μπορέσει στο μέλλον να δώσει απαντήσεις σε πολλά ερωτήματα σχετικά με τη νόσο.

Βασιλική Λυγούρα

Επιμελήτρια Β' ΕΣΥ

Παθολογική Κλινική & Ομώνυμο Ερευνητικό Εργαστήριο Παν/μίου Θεσσαλίας,

Κέντρο Εμπειρογνομosύνης για τα Αυτοάνοσα Νοσήματα του Ήπατος,

Πλήρες Μέλος του Ευρωπαϊκού Δικτύου Σπανίων Ηπατολογικών Νοσημάτων (ERN-Rare Liver),

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα