

Παράγοντες κινδύνου πρώιμης και όψιμης υποτροπής του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε έδάφος χρόνιας HBV λοιμώξεως.

Wu JC, Huang YH, Chau GY, et al. Risk factors for early and late recurrence in hepatitis B-related hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2009;51:890-897.

Στο τεύχος Δεκεμβρίου 2009, του περιοδικού J Hepatology ο Wu JC και συν. αξιολόγησαν κλινικές μεταβλητές σε συνδυασμό με παράγοντες του ιού HBV, συμπεριλαμβανομένου του ιικού φορτίου, του γονοτύπου και των μεταλλαγών, ως προγνωστικούς δείκτες πρώιμης ή όψιμης υποτροπής του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς με χρόνια HBV λοίμωξη.

Υπόβαθρο/στόχοι: Τα επίπεδα ιαιμίας του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) συσχετίζονται με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ), αλλά ο ρόλος του ιικού φορτίου στην υποτροπή του ΗΚΚ μετά την χειρουργική εκτομή του παραμένει ασαφής. Στην παρούσα μελέτη διερευνάται η συμμετοχή του ιικού φορτίου στην υποτροπή του ΗΚΚ μετά την χειρουργική του εξαίρεση.

Μέθοδοι: Συμπεριελήφθησαν 193 ασθενείς με ΗΚΚ σε έδαφος χρόνιας HBV λοίμωξης που υποβλήθηκαν σε ογκεκτομή στο Ταϊpei Veterans General Hospital, μεταξύ 1990 και 2002. Τα επίπεδα του HBV-DNA και οι πιθανές μεταλλάξεις αναλύθηκαν σε σχέση με την πρώιμη και όψιμη υποτροπή του νεοπλασματος σε συνδυασμό με άλλες κλινικές μεταβλητές.

Αποτελέσματα: Κατά την περίοδο παρακολούθησης των 58,2±44 μηνών, 134 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή του ΗΚΚ. Η πολυπαραγοντική ανάλυση ανέδειξε ότι η πολυζώδης μορφολογία του ήπατος (ποσοστό κινδύνου [HR], 95% διάστημα αξιοπιστίας [CI], 2,232, 1,021-4,878), η μακροσκοπική φλεβική διήθηση (4,693, 1,645-13,391), AFP>20 ng/ml (3,891, 1,795-8,475) και τα όρια εκτομής του όγκου <1 cm (3,333, 1,487-7,470) συσχετίστηκαν με πρώιμη υποτροπή (εντός δύο ετών από την επέμβαση) του ΗΚΚ. Επιπροσθέτως, η φλεγμονώδης δραστηριότητα του ήπατος κατά Ishak >6 (4,658, 1,970-11,071), η παρουσία πολλαπλών όζων (3,266, 1,417-7,526), ICG-15>10% (2,487, 1,095-5,650) και τα επίπεδα του HBV-DNA >10⁶ copies/ml (2,548, 1,040-6,240) παρουσίασαν σημαντική συσχέτιση με την όψιμη υποτροπή του (>δύο χρόνια μετά την εκτομή). Ασθενείς με υψηλά ιικά φορτία έχουν

την τάση να παρουσιάζουν υψηλότερο βαθμό φλεγμονής ($7,00 \pm 3,07$ vs $5,33 \pm 2,96$, $p=0,001$) και ίνωσης του ηπατικού παρεγχύματος ($4,17 \pm 2,01$ vs $3,20 \pm 2,41$, $p=0,007$) σε σύγκριση με αυτούς που εμφανίζουν χαμηλότερα φορτία.

Συμπεράσματα: Παράγοντες του όγκου συσχετίστηκαν με την πρόιμη υποτροπή του ΗΚΚ, ενώ το υψηλό ικό φορτίο και η φλεγμονώδης δραστηριότητα του ήπατος συσχετίστηκαν με όψιμη υποτροπή του. Προ και μετεγχειρητικές αντιικκές θεραπείες είναι ζωτικής σημασίας για τον περιορισμό της όψιμης υποτροπής.

Σχόλιο: Ο ΗΚΚ συνήθως αναπτύσσεται σε έδαφος χρόνιας ηπατοκυτταρικής βλάβης απότοκο ιογενών λοιμώξεων, κατάχρησης αλκοόλης, μεταβολικών νοσημάτων ή έκθεσης σε καρκινογόνα του περιβάλλοντος. Εντοπισμένες νεοπλασματικές βλάβες του ηπατικού παρεγχύματος συχνά επιδέχονται θεραπευτικές παρεμβάσεις, αλλά η πιθανότητα τοπικής υποτροπής υπερβαίνει το 70% στην πενταετία. Πρόιμη υποτροπή, εντός των δύο πρώτων χρόνων από την χειρουργική εκτομή, συσχετίζεται στενά με παράγοντες του όγκου όπως η διήθηση των αγγείων ή των χειλέων του χειρουργικού τραύματος από νεοπλασματικό ιστό. Η όψιμη υποτροπή, μετά την διατήρηση, φαίνεται να συνδέεται κυρίως με την βαρύτητα της ηπατικής βλάβης που έχει ως αποτέλεσμα την δημιουργία καρκινογόνου μικροπεριβάλλοντος, γνωστό ως «επίδραση του πεδίου», το οποίο συσσωρεύει γενετικές μεταβολές συμπεριλαμβανομένης και της κακοήθους εξαλλαγής. Η όψιμη υποτροπή αντανάκλα κυρίως την *de novo* καρκινογένεση που συσχετίζεται στενά με τα επίπεδα ιαμίας αλλά και την «επίδραση του πεδίου» που προαναφέρθηκε.

Στην μελέτη των *Wu JC και συν.* αναδέχθηκε, σύμφωνα με τα δεδομένα της βιβλιογραφίας, ότι παράγοντες του όγκου όπως η μικροαγγειακή διήθηση, τα θετικά χείλη της εκτομής και τα υψηλά επίπεδα αFP στον ορό συσχετίζεται με την πρόιμη υποτροπή του νεοπλάσματος, ενώ η ηπατική φλεγμονή/βλάβη (νεκροφλεγμονώδης δραστηριότητα σε ιστολογικό επίπεδο, ποσοστό ICG-15) συνδέεται ανεξάρτητα με την πιθανότητα όψιμης υποτροπής. Είναι αξιοσημείωτο ότι το υψηλό ικό φορτίο συσχετίστηκε με την όψιμη αλλά όχι την πρόιμη υποτροπή, πιθανώς διότι αντανάκλα με μετρήσιμο τρόπο το μέγεθος της έκθεσης του ξενιστή στην καρκινογόνο επίδραση του ιού HBV. Επιπροσθέτως, το παραπάνω εύρημα εμμέσως υποστηρίζει την χορήγηση αντιικκής θεραπείας μετά την εφαρμογή τοπικών, χειρουργικών ή συντηρητικών, παρεμβάσεων με στόχο την αποτροπή της όψιμης υποτροπής.

Βασίλειος Α. Σεβαστιανός

*Επιμελητής Β', Δ' Παθολογικού Τμήματος, Γενικό Νοσοκομείο «Ο
Ευαγγελισμός», Αθήνα*