

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος και χολαγγειοκαρκίνωμα

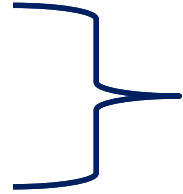


Ηλιάνα Μάνη, Παθολόγος, Επιμελήτρια ΄Β ΕΣΥ

*Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών,
Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Αθήνα*

Πρωτοπαθείς κακοήθειες ήπατος

- Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
- Χολαγγειοκαρκίνωμα
- Ηπατοβλάστωμα
- Αγγειοσάρκωμα / αιμαγγειοσάρκωμα
- Ινοπεταλιώδες καρκίνωμα

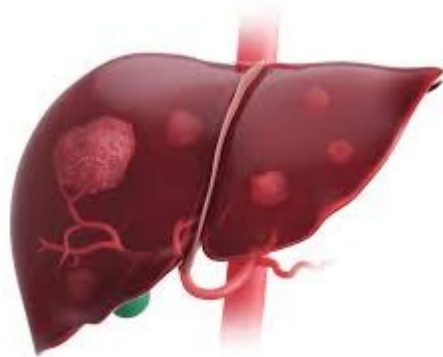


Οι 2 συχνότεροι τύποι

Επιδημιολογικά δεδομένα για τους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος

- Παγκοσμίως είναι ο 6^{ος} συχνότερος συμπαγής όγκος
- Ο 4^{ος} καρκίνος σε θανάτους στον κόσμο (πνεύμων, παχύ έντερο, στόμαχος, καρκίνος ήπατος)
- Η επίπτωση της νόσου ποικίλλει ανάλογα με τον παρατηρούμενο επιπολασμό της χρόνιας ηπατικής νόσου
- Η υψηλότερη επίπτωση καταγράφεται στην Μογγολία (>93 για 100.000 πληθυσμό)
- Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα συνιστά το 75-85% των πρωτοπαθών κακοηθειών του ήπατος

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ



Ηπατοκυτταρικός καρκίνος – Γενικά στοιχεία

❑ Ο πρωτοπαθής καρκίνος του ήπατος:

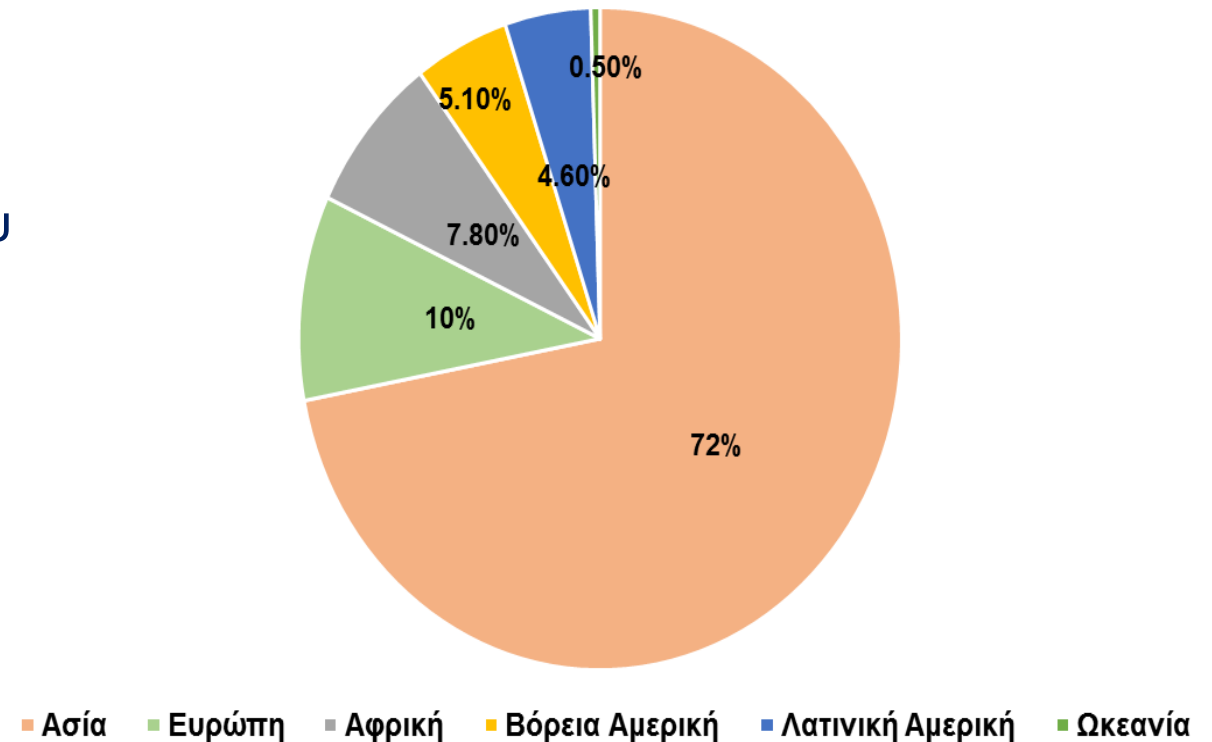
- 6^η συχνότερη κακοήθεια παγκοσμίως
- 3^η αιτία σχετιζόμενης με κακοήθεια θνητότητας

❑ Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ): 80-90% του συνόλου των περιπτώσεων.

ΗΚΚ

➤ ♂:♀ = 2-3/1

➤ Παγκόσμια κατανομή περιπτώσεων



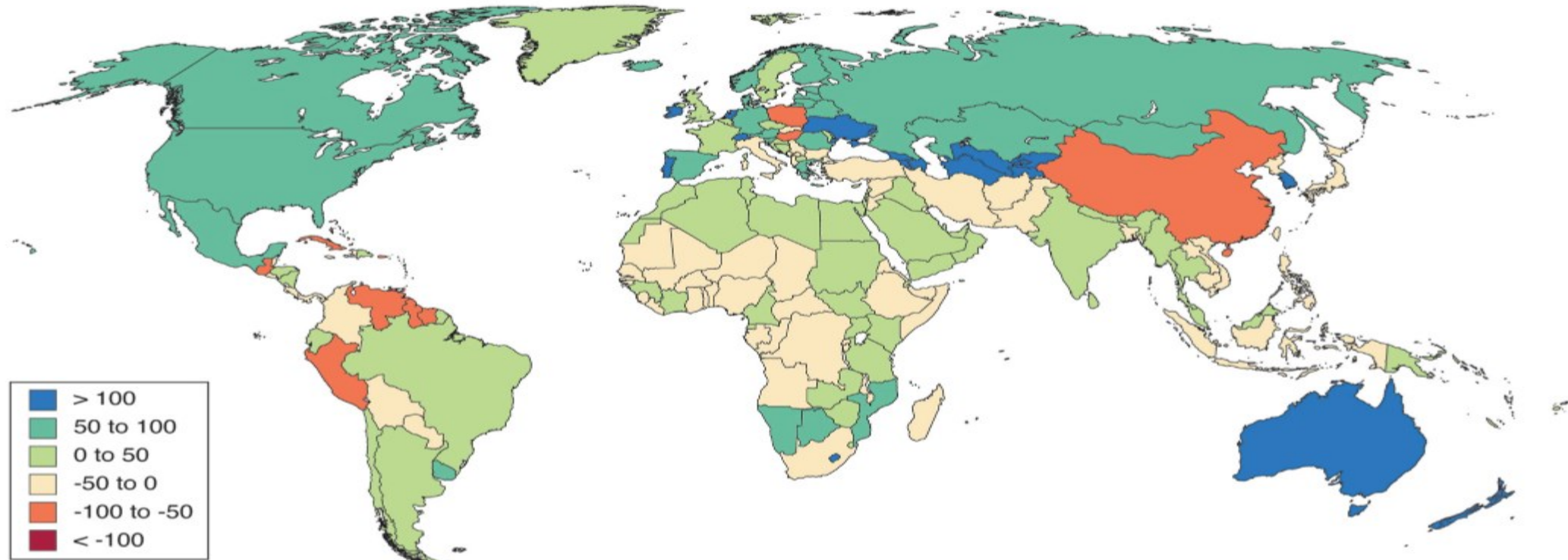
Επιδημιολογικά δεδομένα

2019: 747.000 περιπτώσεις ΗΚΚ παγκοσμίως → 70% ↑ από 1990

2019: 480.000 θάνατοι

2010 → 2019: 25% ↑ θανάτων από ΗΚΚ

Ποσοστιαία μεταβολή της σταθμισμένης με την ηλικία επίπτωσης 2010 - 2019



Παράγοντες κινδύνου για ηπατοκυτταρικό καρκίνο



A. Κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας
~ 80% Των περιπτώσεων
~ 2% ετήσιος κίνδυνος

B. Χρόνιες ιογενείς ηπατίτιδες B και C

Γ. Αιθυλική νόσος ήπατος

Δ. Metabolic dysfunction– associated steatotic liver disease – MASLD

Ε. Σπανιότερα αίτια

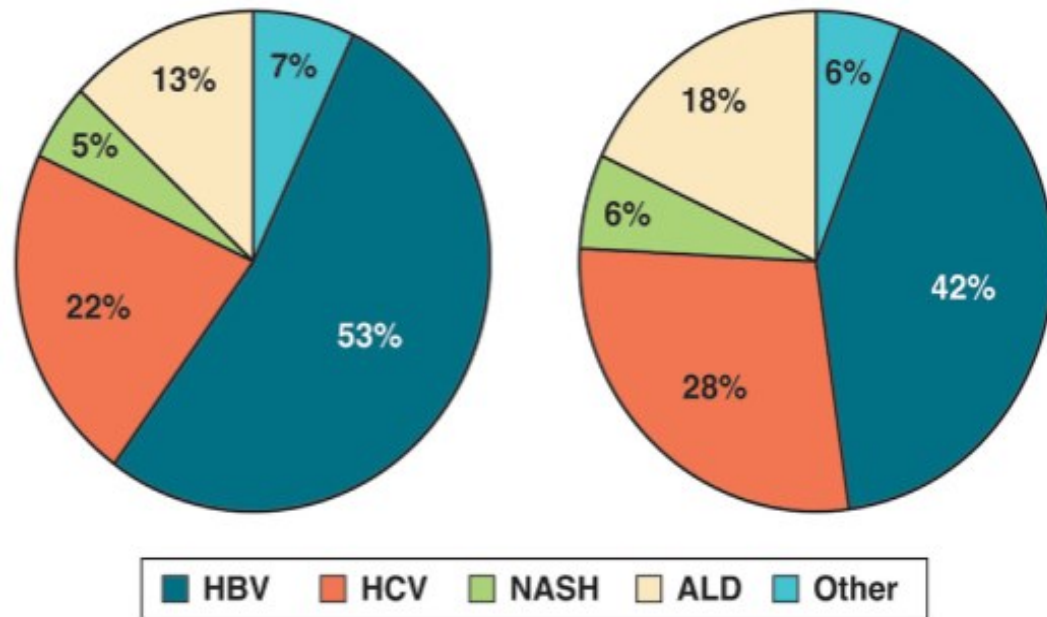
- ↑ Fe (πρωτοπαθώς – δευτεροπαθώς)
- Νόσος Wilson
- Άλλα

Συμπαράγοντες

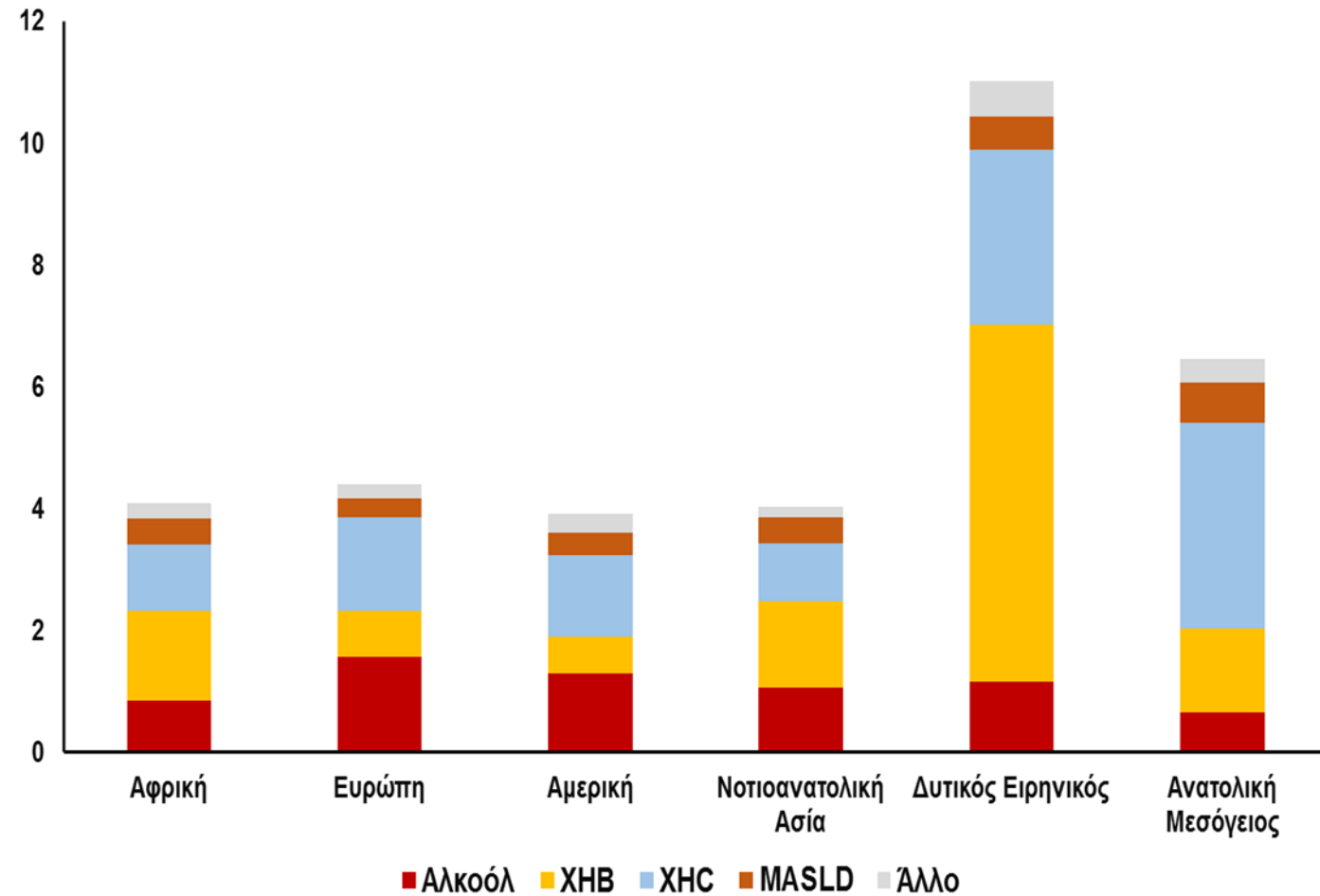
- Αλκοόλ: 5 x ↑ κινδύνου
- Κάπνισμα: 20-86% ↑ κινδύνου
- **Μεταβολικό σύνδρομο**
- Περιβαλλοντικοί παράγοντες: aflatoxin B1 και αριστολοχικό οξύ

Αίτια ηπατοκυτταρικού καρκίνου

A. Μεταβολή στα αίτια ΗΚΚ 1990→2019, παγκοσμίως



B. Αίτια ΗΚΚ ανά γεωγραφική περιοχή

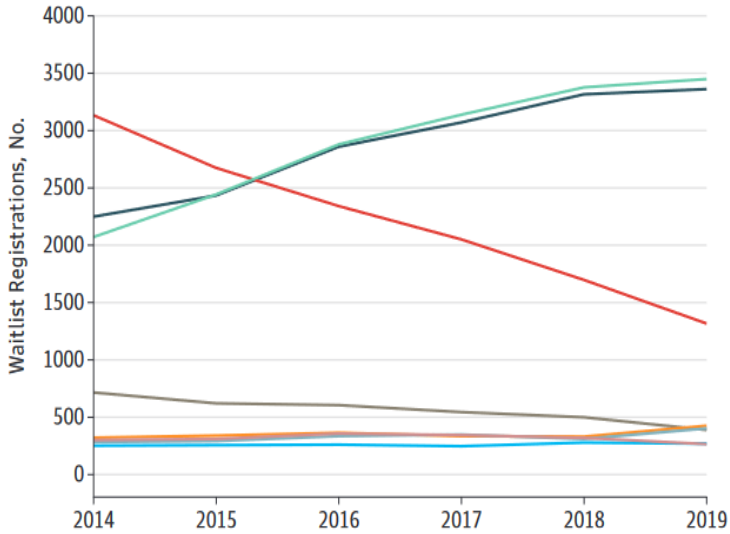


Μεταβολή στα αίτια μεταμόσχευσης ήπατος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο

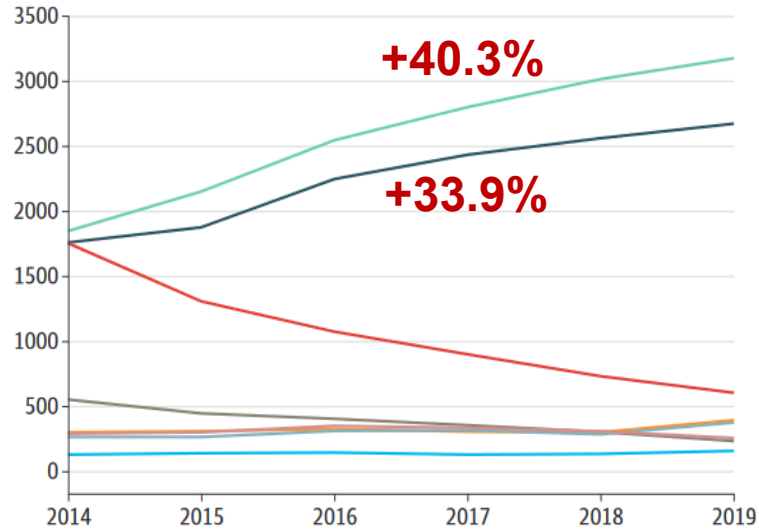
Μελέτη στις ΗΠΑ, 2014-2019

51 329 ενήλικες στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος

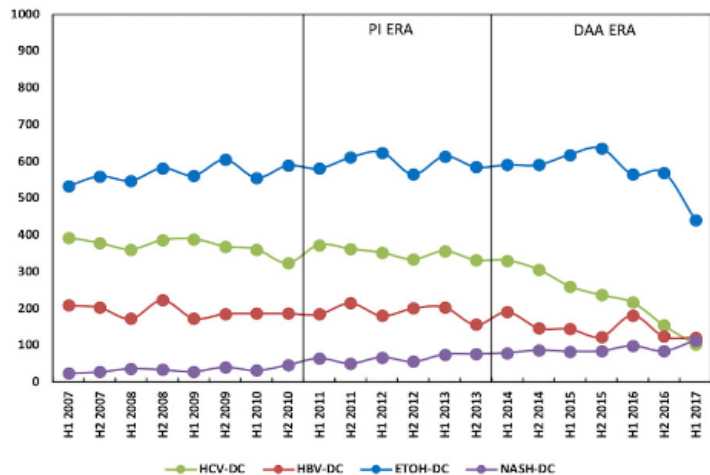
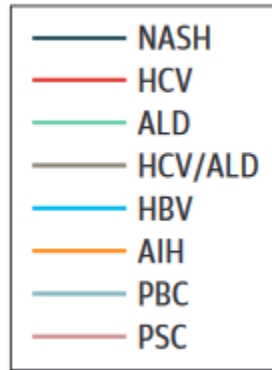
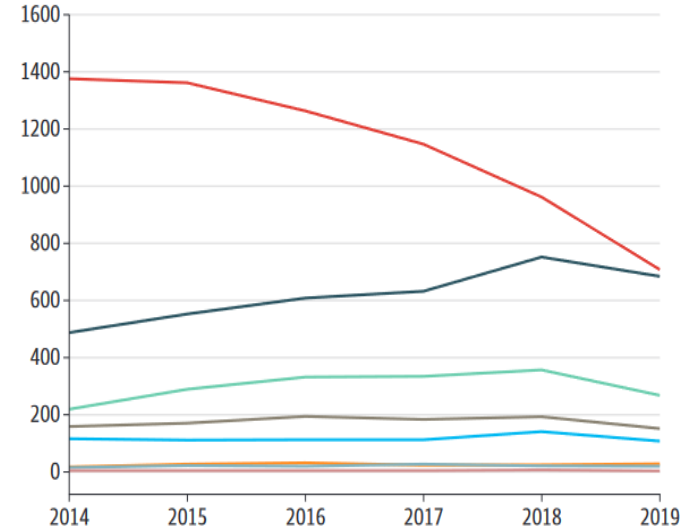
All waitlist registrants



Waitlist registrants without HCC



Waitlist registrants with HCC

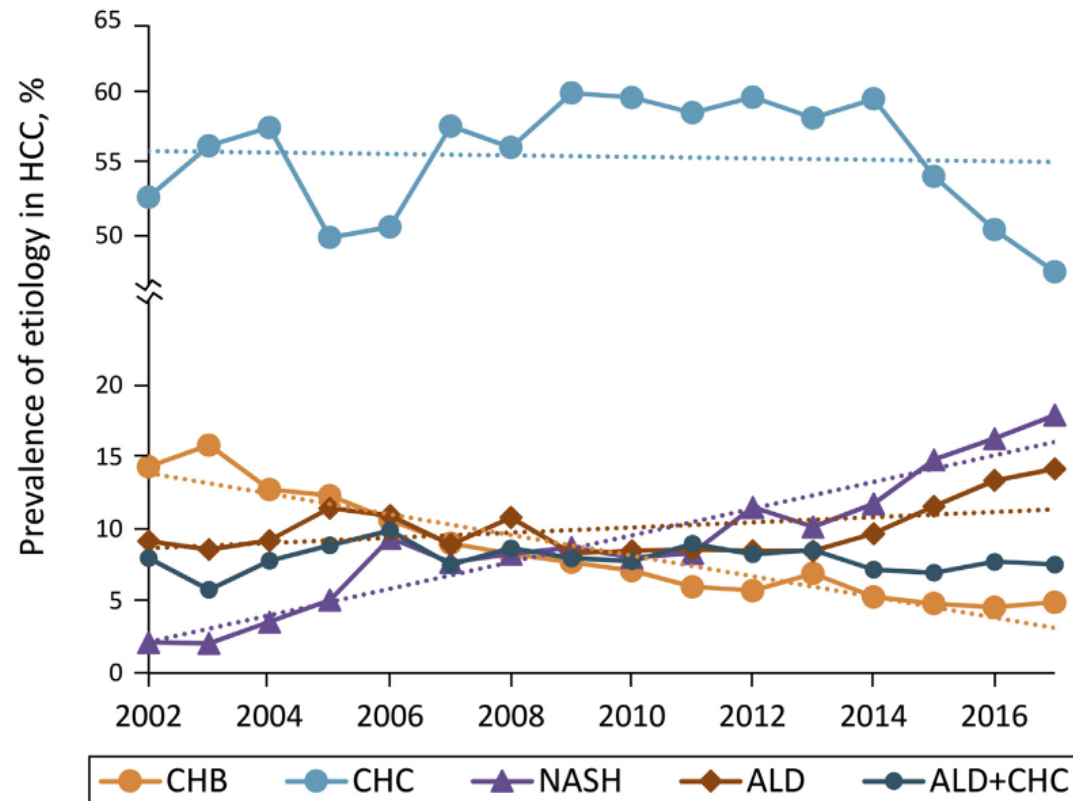


Ευρωπαϊκά
δεδομένα

Αυξητική τάση MASLD σαν αίτιο ΗΚΚ

Μεταβολή στα αίτια ΗΚΚ στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος, ΗΠΑ, 2002-2016
158.347 ασθενείς → 26.121 ΗΚΚ

A. ↑ ΗΚΚ ως ένδειξης μεταμόσχευσης, 6.4% → 23%



B. ↑ ποσοστού MASLD επί των ΗΚΚ 8.5 x: 2.1% → 17.9%

Παρόμοια δεδομένα από Γαλλία, Ηνωμένο Βασίλειο

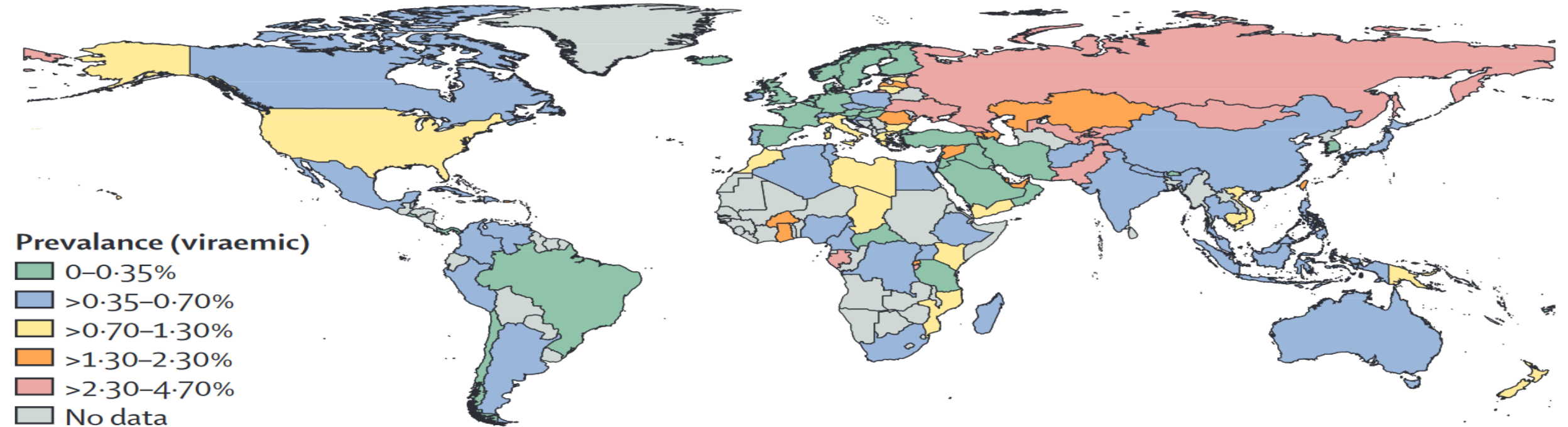
Κίρρωση και ΗΚΚ

- **Ο κυριότερος παράγων για την ανάπτυξη ΗΚΚ**
- >85% των περιπτώσεων του ΗΚΚ εμφανίζονται σε έδαφος κίρρωσης
- 1/3 των κίρρωτικών θα αναπτύξει ΗΚΚ κατά την διάρκεια της ζωής τους
- Στο 20-56% των περιπτώσεων ΗΚΚ προϋπάρχει μη διαγνωσθείσα κίρρωση οποιασδήποτε αιτιολογίας
- 3-4% ετήσια επίπτωση ΗΚΚ μεταξύ ατόμων με αντιρροπούμενη κίρρωση

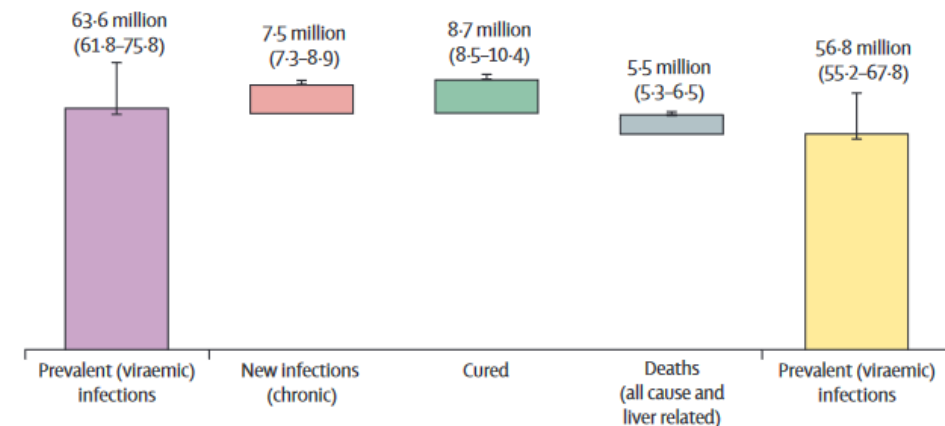
HCV

Επιδημιολογία λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C

Εκτίμηση επιπολασμού για 115 χώρες κατά το 2020



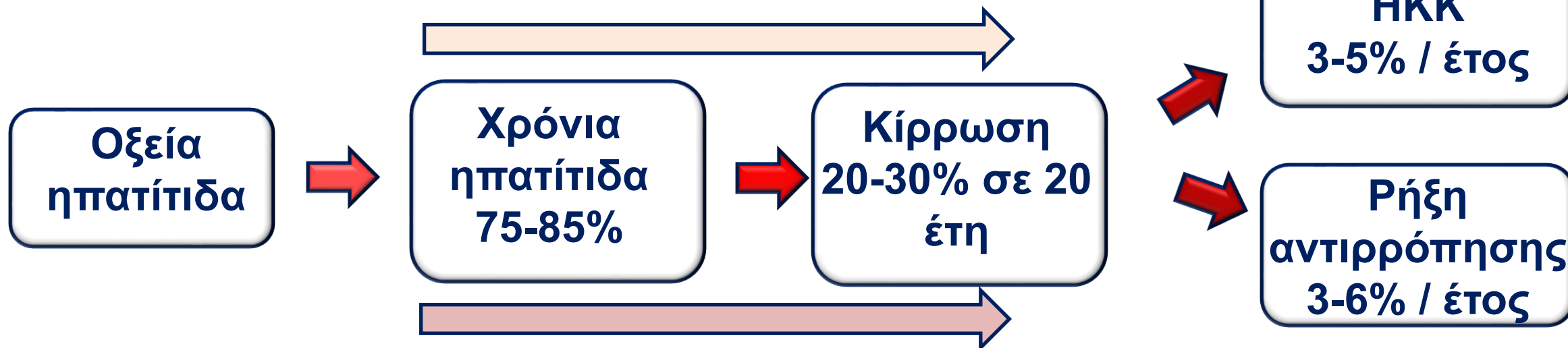
- 0.7% → 56.8×10^6 ($55.2\text{--}67.8 \times 10^6$) ασθενείς παγκοσμίως
- 30% των ασθενών με HIV λοίμωξη
- ↓ 6.8×10^6 από το 2015
- Το 2019: ~ 674.000 έλαβαν θεραπεία



Φυσική πορεία χρόνιας ηπατίτιδας C

Βραδεία εξέλιξη

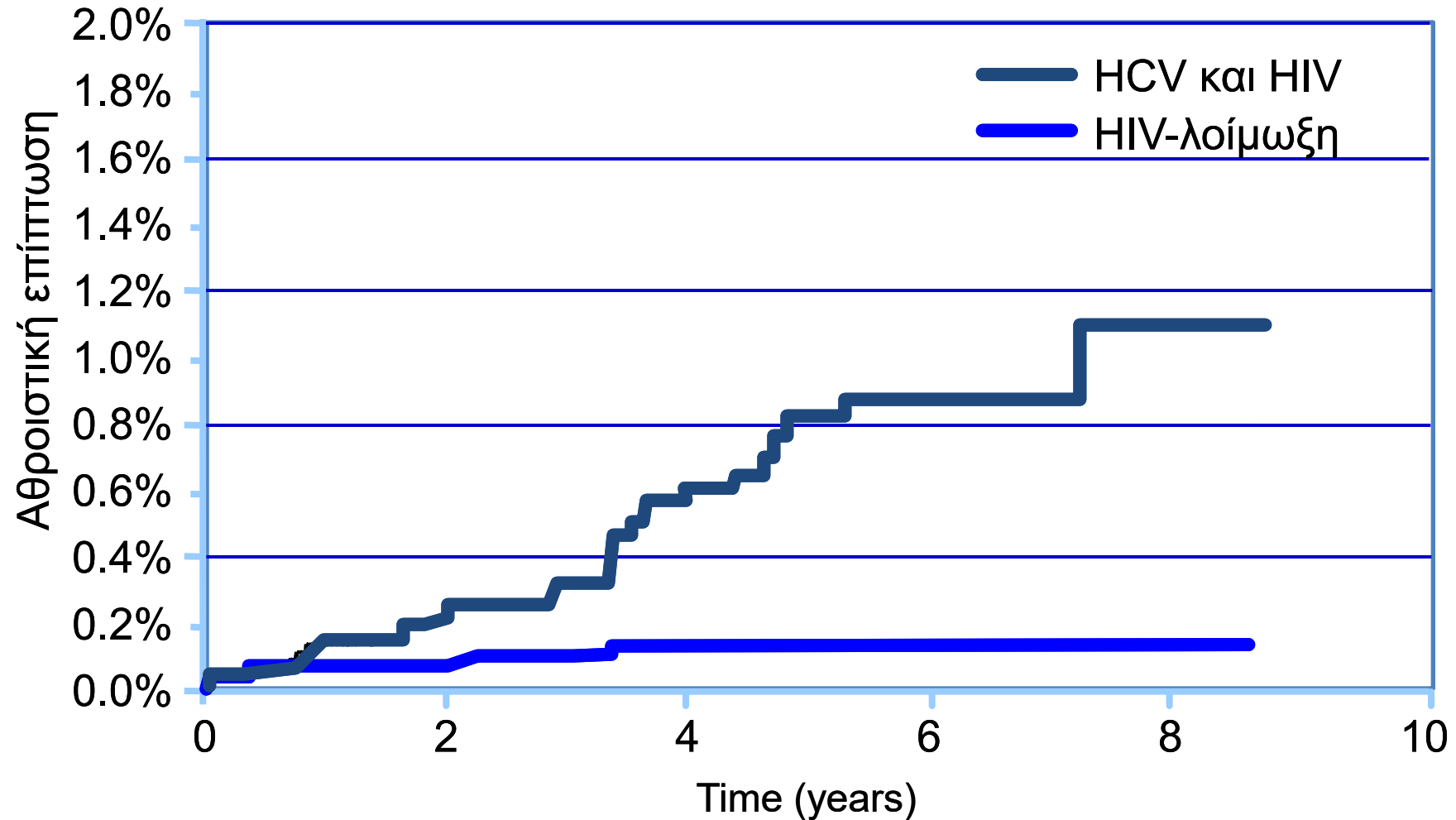
- ♀
- Νεαρή ηλικία κατά τη λοίμωξη
- Φυσιολογική ALT



Ταχεία εξέλιξη

- ♂
- ↑ Ηλικία κατά τη λοίμωξη
- Συλλοίμωξη HBV/HIV
- Αλκοόλ
- Στεατωτική νόσος ήπατος

Αύξηση ΗΚΚ σε συλλοίμωξη HCV/HIV



Giordano T, Kramer J, Richardson P, El-Serag HB, Arch Intern Med 2004

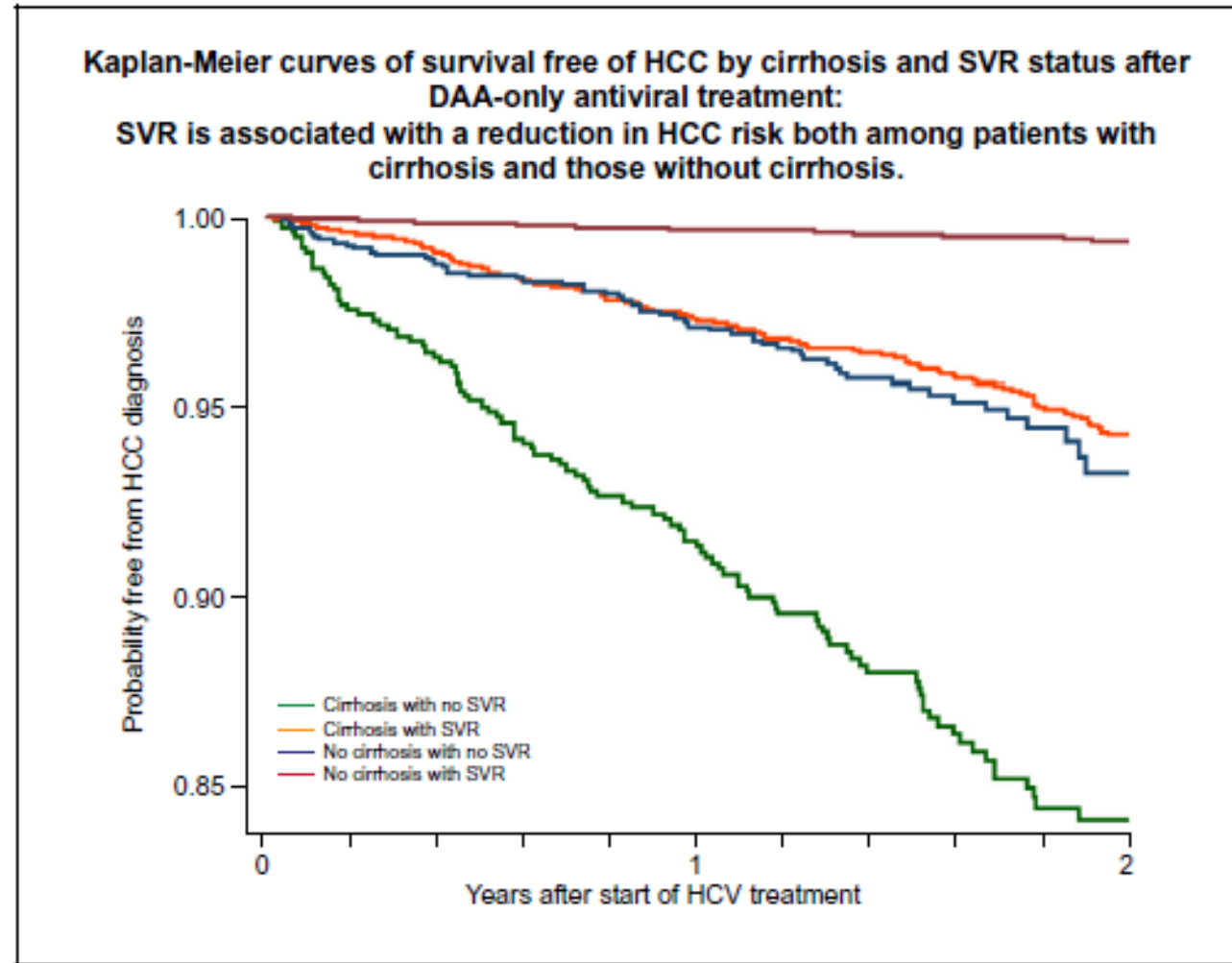
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΗΚΚ ΣΤΗΝ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ (δευτερογενής πρόληψη)

- ΗΚΚ εμφανίζουν μόνο οι κίρρωτικοί ασθενείς (F4) με ΗCV ή αυτοί με προχωρημένη ίνωση (F3)
- Η ύφεση της λοίμωξης μειώνει τον κίνδυνο για ΗΚΚ
- Η θεραπεία επιβραδύνει την εξέλιξη προς κίρρωση

➤ Αποφυγή αλκοόλ

➤ Εμβολιασμός έναντι της HBV λοίμωξης

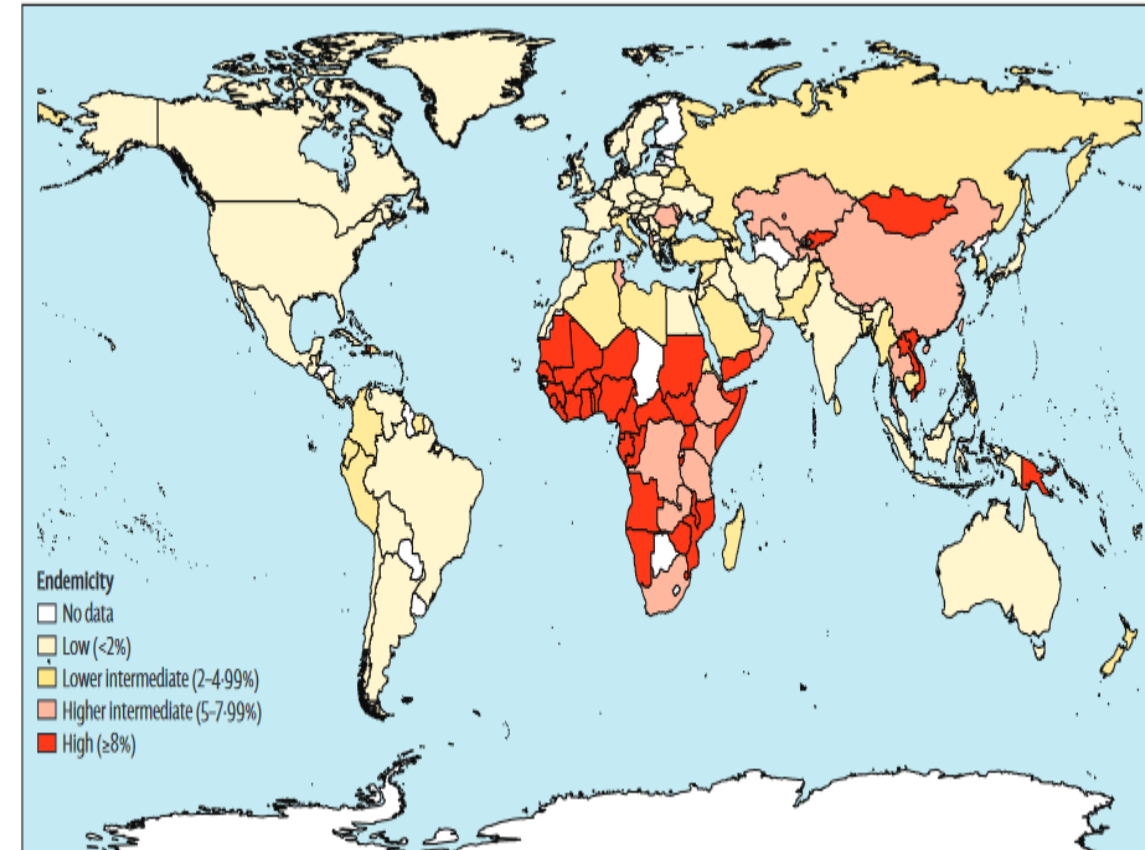
Η ΜΟΝΙΜΗ ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΝΕΑ ΑΝΤΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΗΚΚ



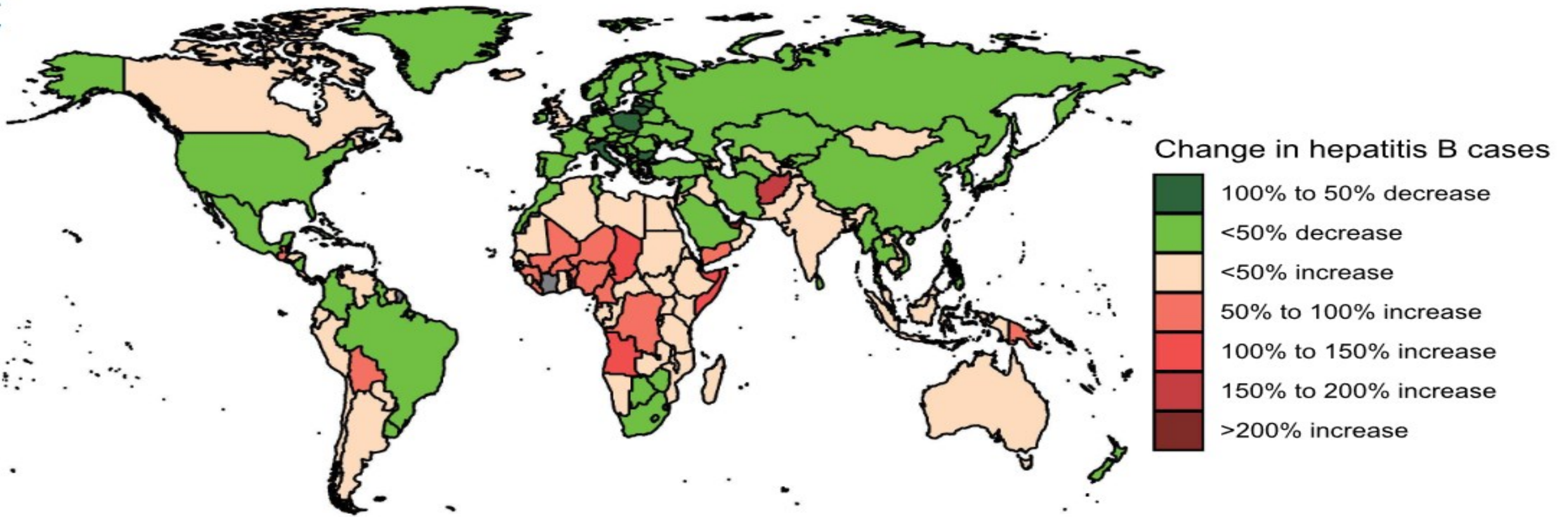
HBV

Επιδημιολογικά δεδομένα

- Σε παγκόσμιο επίπεδο, περίπου 296×10^6 φέρουν θετικό αντιγόνο επιφανείας για τον ιό της ηπατίτιδας Β (hepatitis B virus, HBV)
- 1.5×10^6 νέες λοιμώξεις / έτος
- 820.000 θάνατοι / έτος
- *Μόνο 10% των ασθενών διαγιγνώσκονται και το 22% από αυτούς λαμβάνει θεραπεία (5% όσων έχουν ένδειξη)*
- Ο επιπολασμός παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις ανά γεωγραφική περιοχή, κυμαινόμενος από χαμηλό (<2%) έως υψηλό (>8%).
- Η Ελλάδα ταξινομείται στις χώρες χαμηλού επιπολασμού, εκτιμώμενου στο 1.8% - Έλλειψη δεδομένων από το γενικό πληθυσμό



Global Patterns and Trends in Total Burden of Hepatitis B from 1990 to 2019 and Predictions to 2030

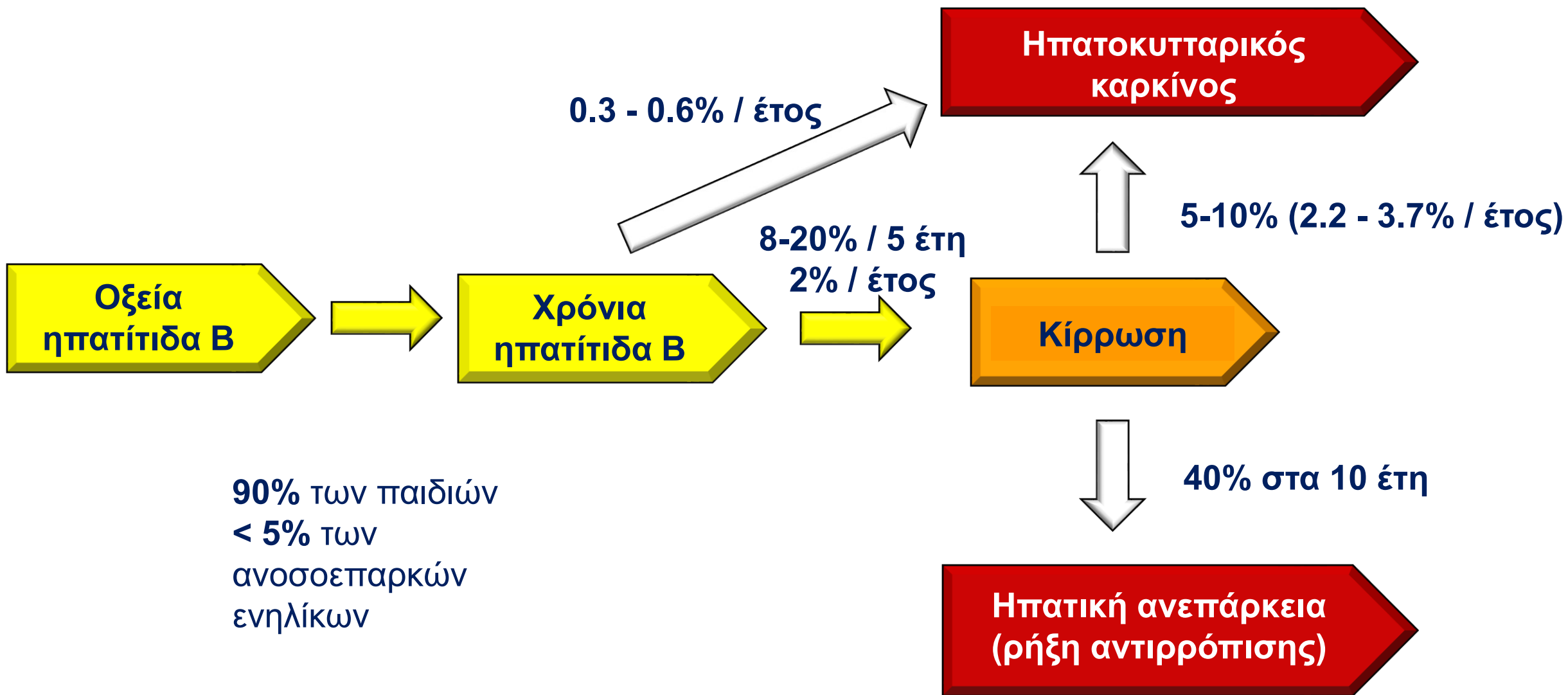


Προσαρμοσμένη στην ηλικία επίπτωση: Ετήσια μείωση 1.52%
Μείωση της επίπτωσης στα παιδιά < 10 ετών: 16.9% → 4.7%
Προσαρμοσμένη στην ηλικία θνητότητα: Ετήσια μείωση 2.55 %



Ηνωμένα Αραβικά Εμιράτα: ↑299.3%
Κατάρ: ↑ 283.8%]
Ηνωμένο Βασίλειο: ↑ 22.3%

Εξέλιξη ηπατίτιδας Β



Επιδημιολογικά δεδομένα ηπατοκυτταρικού καρκίνου στη ΧΗΒ

- ❑ Το δεύτερο συχνότερο καρκινογόνο μετά τον καπνό
- ❑ 50% των ΗΚΚ οφείλονται στη ΧΗΒ (<20% ΗΠΑ, >65% Ασία)
- ❑ Κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ 10-25 x σε HBs (+) σε σχέση με μη φορείς
- ❑ 1/3 μη κίρρωτικοί !
- ❑ Νεότερη ηλικία σε σχέση με HCV, αλκοόλ, μη αλκοολική λιπώδη νόσο ήπατος
- ❑ Αυξημένη επίπτωση και σε λανθάνουσα HB {HBs (–) anti HBc (+)}

Μηχανισμοί ηπατοκαρκινογένεσης στη ΧΗΒ



Ενσωμάτωση ιικού DNA σε ογκογονίδια:

- TERT
- CCNE1
- MLL4

Δράση ιικών πρωτεϊνών:
HBx, preS μεταλλάξεις

- Ενεργοποίηση ογκογονιδίων
- Μεταβολή κυτταρικής λειτουργίας
- ↑ ευπάθειας ηπατοκυττάρου σε τοξικούς παράγοντες

Επαγωγή γενετικής αστάθειας:

- Ιικές πρωτεΐνες
- Ενσωμάτωση στο DNA ξενιστή

Μέτρα για τη μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από την ηπατίτιδα Β

Πρόληψη κάθετης
μετάδοσης

Αντιική θεραπεία

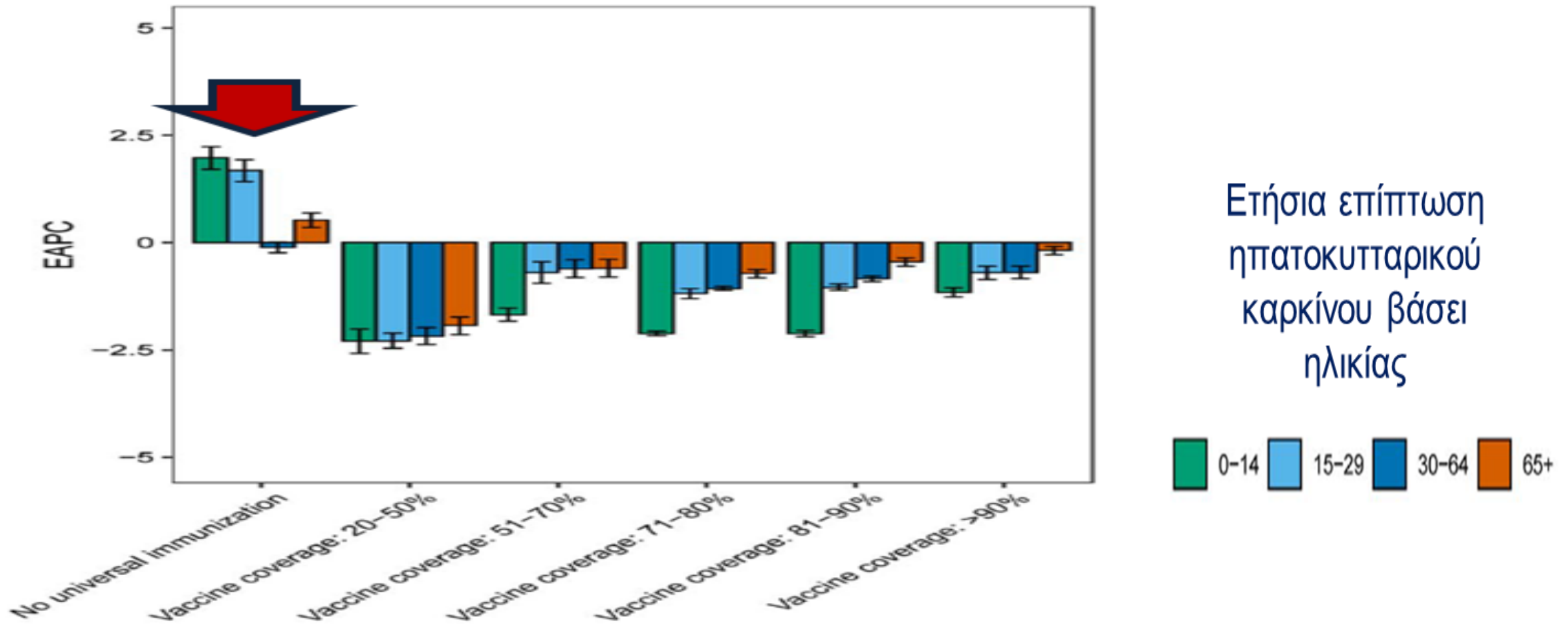
Μείωση διασποράς
στους χρήστες
ενδοφλέβιων
ναρκωτικών



Ασφάλεια
μεταγγίσεων

Εμβολιασμός

Μείωση της επίπτωσης του ΗΚΚ λόγω του εμβολιασμού



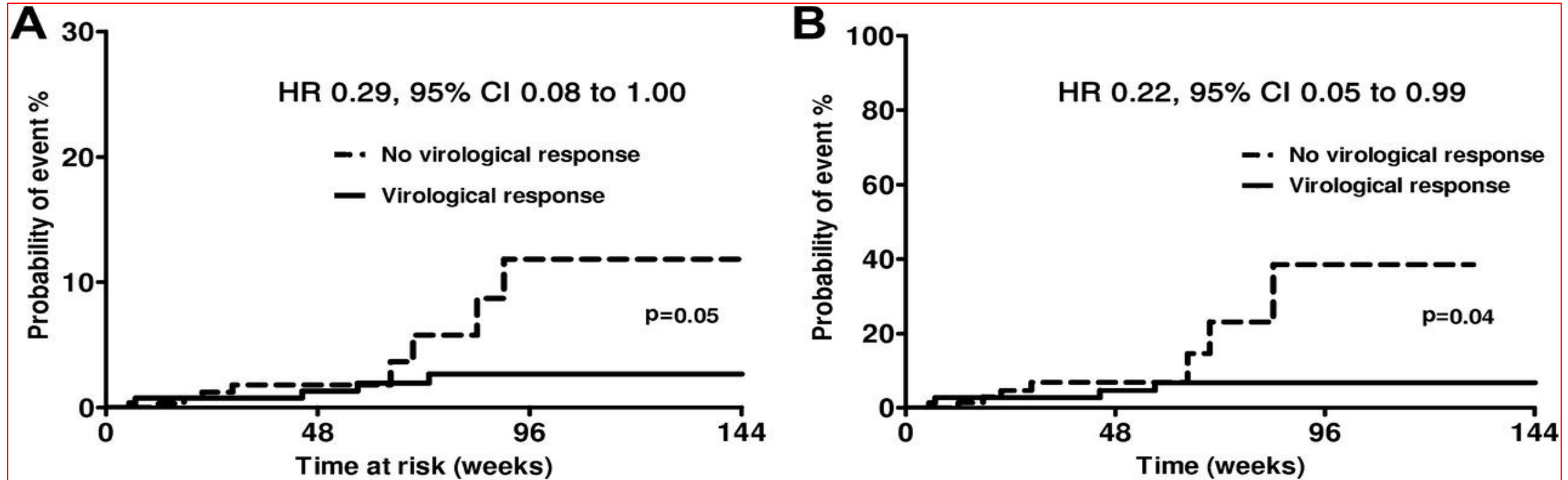
Δημογραφικοί, κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΗΚΚ σε HBV λοίμωξη

Δημογραφικά	Αυξημένος κίνδυνος για ΗΚΚ	Αυξημένος κίνδυνος για κίρρωση
Άνδρες	3+	+
Ηλικία > 40	3+	3+
Οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ	3+	+
Κοινωνικό και περιβαλλοντικό ιστορικό		
Αλκοόλ	+	+
Αφλατοξίνη	3+	Άγνωστο
Κάπνισμα	+	+
Καφές	Μειώνει τον κίνδυνο	Μειώνει τον κίνδυνο

Παράγοντες που έχουν σχέση με τον ιό και συσχετίζονται με την ανάπτυξη ΗΚΚ

- **HBeAg (+)**
- **Υψηλό ιικό φορτίο > 20.000 IU/ml σε άτομα > 40 ετών**
- Γονότυποι C και F
- Μεταλλαγές στον πυρηνικό υποκινητή
- **Συλλοιμώσεις (HBV/HIV, HBV/HCV, HBV/HDV)**

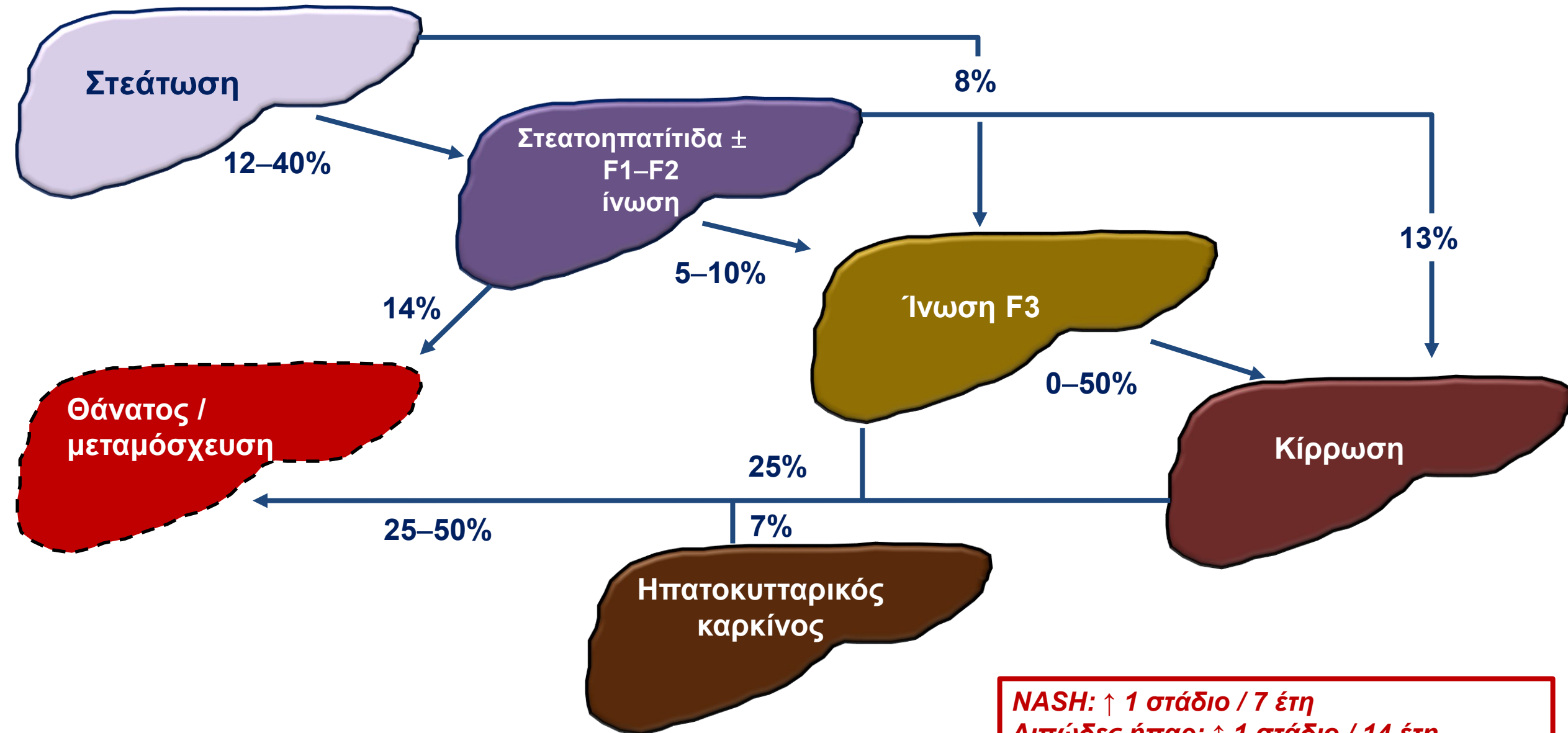
Η ιολογική ανταπόκριση στην εντεκαβίρη συσχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα για εξέλιξη της νόσου (A) σε όλους τους ασθενείς (B) σε ασθενείς με κίρρωση



Clinical event was defined as hepatic decompensation, HCC or death

Λιπώδης νόσος του ήπατος

Φάσμα νόσου και φυσική πορεία λιπώδους νόσου ήπατος εντός 8-13 ετών



Αίτια θανάτου και παράγοντες κινδύνου δυσμενούς έκβασης

Αίτια θανάτου ασθενών με MASLD

1) Καρδιαγγειακά συμβάματα

2) Εξωηπατικές κακοήθειες

③ Σχετιζόμενος με το ήπαρ θάνατος: Κίρρωση – ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ασθενείς με στεατοηπατίτιδα και στάδιο ίνωσης F2-F4
σε ↑ κίνδυνο = “at-risk NASH”



Η σημασία της παχυσαρκίας στο ΗΚΚ

Τριπλασιασμός επίπτωσης παχυσαρκίας από το 1975.

Το 2016 > 1.9 δισεκατομμύρια ενήλικες ήταν υπέρβαροι, παγκοσμίως

Από αυτούς, 650 εκατομμύρια ήταν παχύσαρκοι

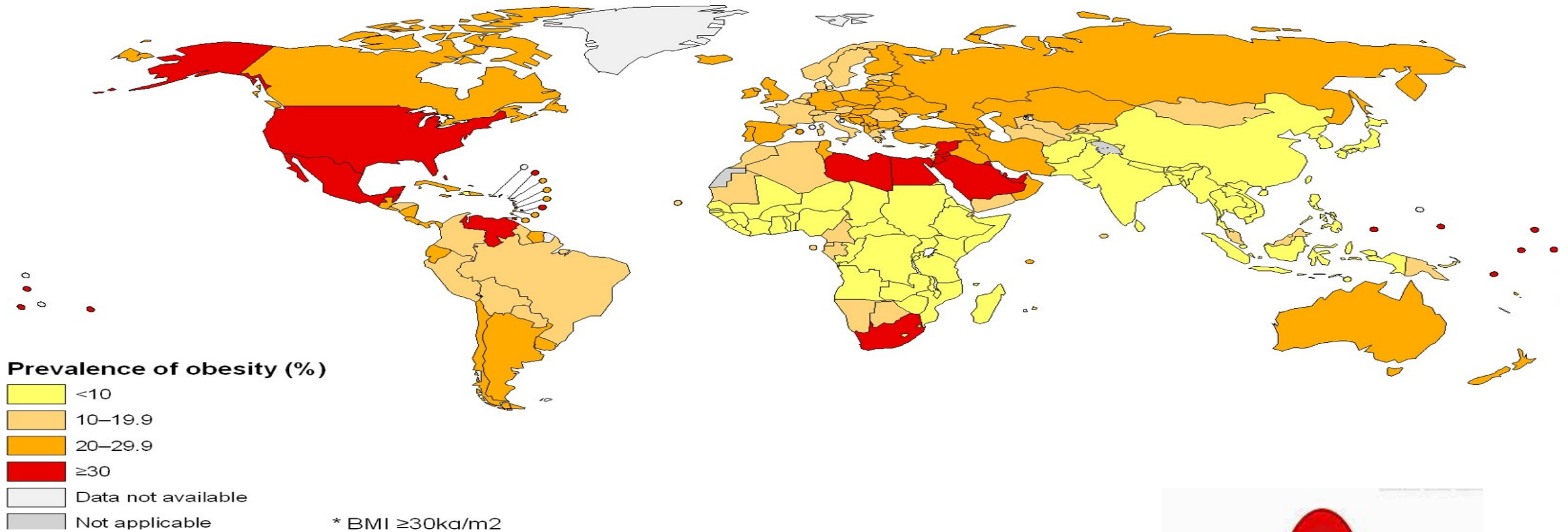
Ή

39% υπέρβαροι και 13% παχύσαρκοι στον παγκόσμιο πληθυσμό

- 39 εκατομμύρια παιδιά < 5 ετών υπέρβαρα ή παχύσαρκα το 2020
- 340 εκατομμύρια παιδιά 5-19 ετών



Επιδημιολογία (2)



Το μεγαλύτερο μέρος του παγκόσμιου πληθυσμού ζει σε περιοχές που το αυξημένο βάρος σκοτώνει περισσότερο από το χαμηλό βάρος



Συσχέτιση παχυσαρκίας με Κακοήθειες

13 τύποι καρκίνου σχετίζονται με την παχυσαρκία

Μηχανισμός:

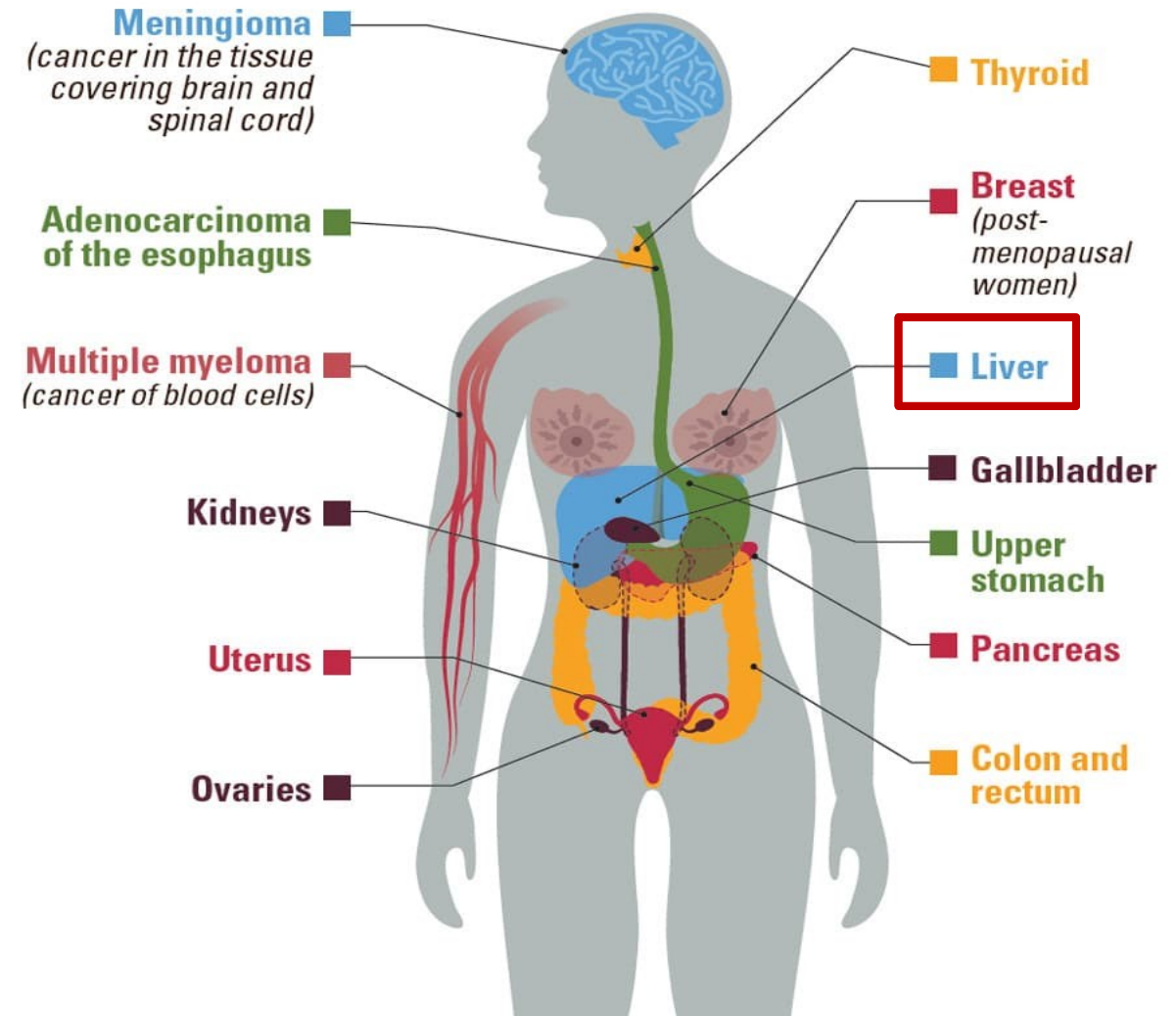
- 1) Χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση
- 2) Αντίσταση στην ινσουλίνη
- 3) Μεταβολή στις ορμόνες του φύλου

Συχνότερες συσχετίσεις:

♂ Ca παχέος εντέρου

♀ Ca μαστού

13 cancers are associated with overweight and obesity



Centers for Disease Control and Prevention

Table 2. Gender-specific summary of cancer risk for each 5 kg per m² increase in BMI for major cancers with strong evidence of relationship with obesity.

Type of Cancer	Number of Cohorts	Relative Risk (95% Confidence Interval)	
		Women	Men
Endometrial cancer [4]	19	1.59 (1.50–1.68)	NA
Gallbladder cancer [4]	4	1.59 (1.02–2.47)	1.09 (0.99–1.21)
Esophageal adenocarcinoma [4]	5	1.51 (1.31–1.74)	1.52 (1.33–1.74)
Kidney cancer [4]	12	1.34 (1.25–1.43)	1.24 (1.15–1.34)
Postmenopausal breast cancer [4]	34	1.12 (1.08–1.16)	NA
Hpatocellular cancer [19]	9	1.12 (1.03–1.22)	1.19 (1.09–1.29)
Pancreatic adenocarcinoma [23]	23	1.10 (1.04–1.16)	1.13 (1.04–1.22)
Colon cancer [4]	29	1.09 (1.05–1.13)	1.24 (1.20–1.28)
Ovarian cancer [77]	34	1.06 (1.00–1.12)	NA
Stomach cancer [4]	8	1.04 (0.90–1.20)	0.97 (0.88–1.06)
Rectal cancer [4]	29	1.02 (1.00–1.05)	1.09 (1.06–1.12)
Later stage prostate cancer [73]	23	NA	1.08 (1.04–1.12)

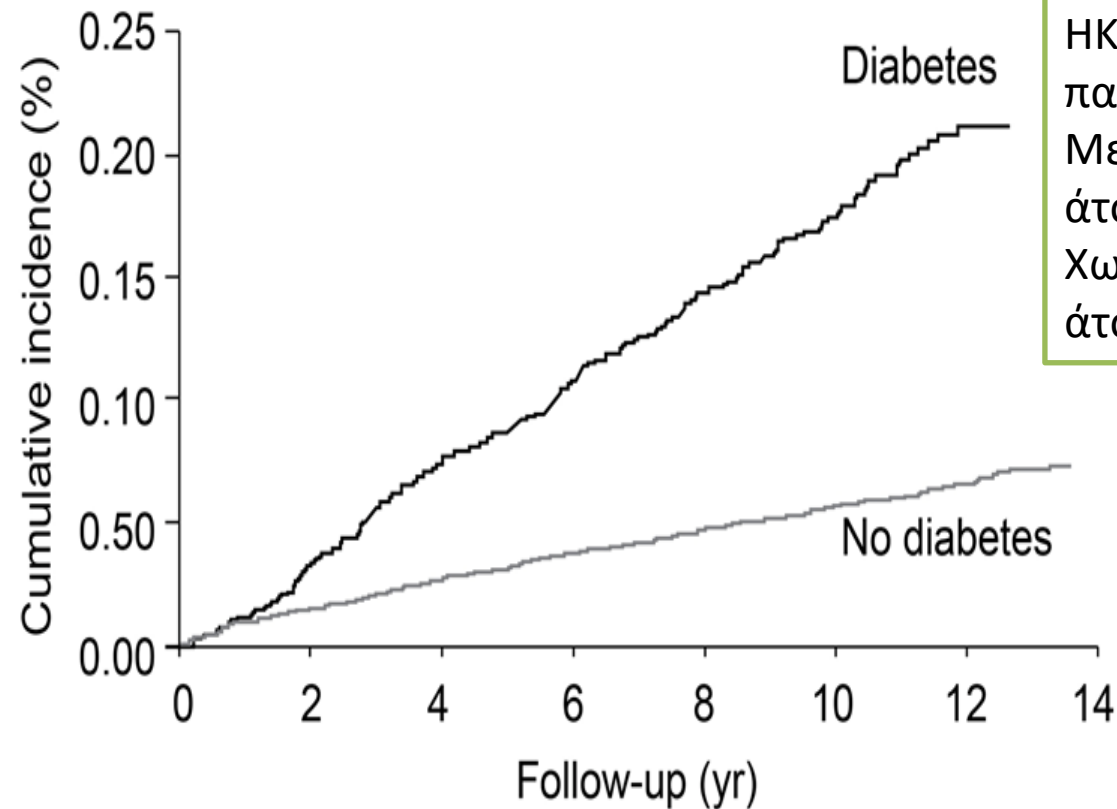
NA = not available.

Πέραν του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας:

- ↓ Επιβίωση
- ↑Κίνδυνος υποτροπής
- ↑μετγχειρητικές επιπλοκές
- ↓ αποτελεσματικότητα ακτινοθεραπείας

Η σημασία του σακχαρώδους διαβήτη στο ΗΚΚ

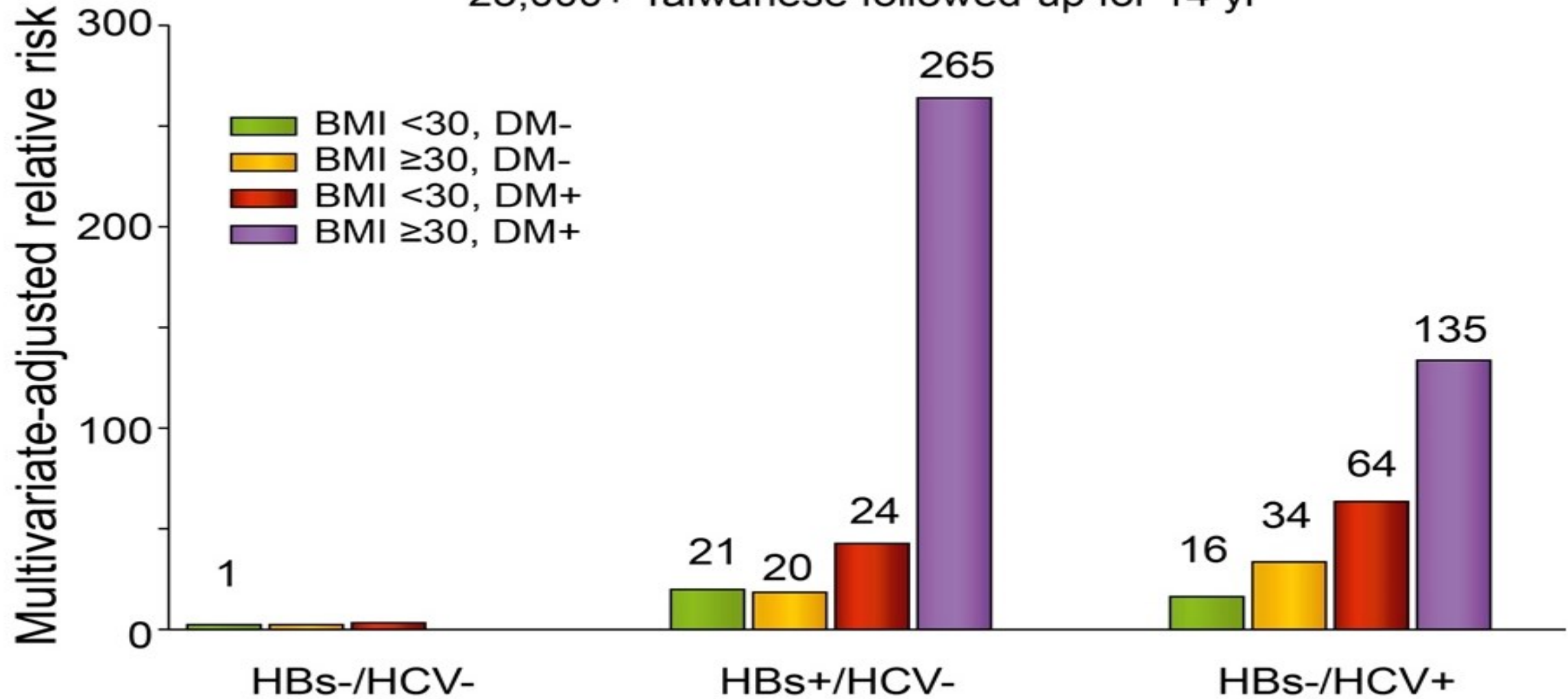
173643 ασθενείς με ΣΔ σε αντιστοιχία με 650.000 ασθενείς χωρίς ΣΔ



ΗΚΚ κατά την παρακολούθηση
Με διαβήτη: 2,39 ανα 10^5 άτομα-έτη
Χωρίς διαβήτη: 0,87 ανα 10^5 άτομα-έτη

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΗΚΚ

23,000+ Taiwanese followed-up for 14 yr

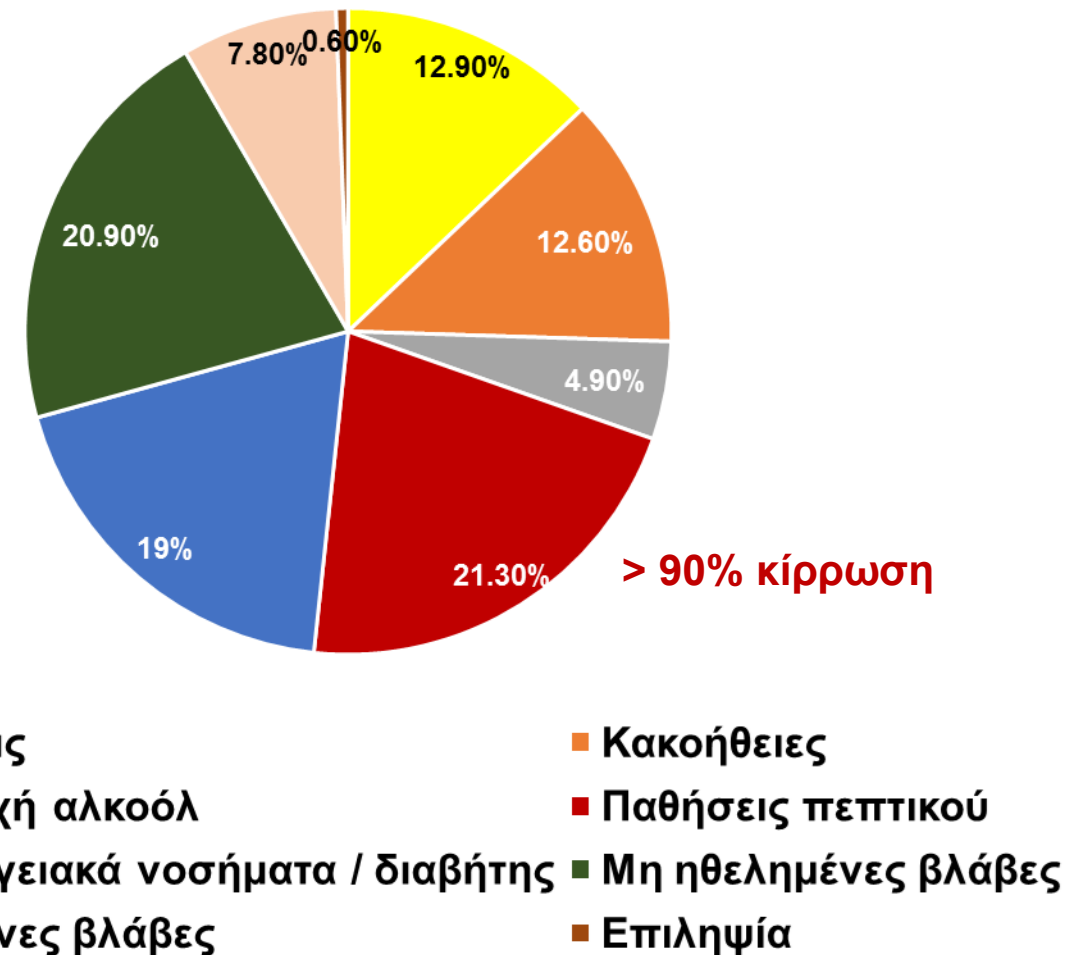


ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

Σχετιζόμενη με το αλκοόλ νοσηρότητα και θνητότητα (2019)

- Το αλκοόλ αποτελεί παράγοντα κινδύνου για > 200 ασθένειες
- **Ολική Θνητότητα (2019):**
 - 5.9% του συνόλου των θανάτων παγκοσμίως: 3×10^6
 - Ευρώπη: 10% του συνόλου των θανάτων
 - 25% των θανάτων σε ηλικίες 20-39 ετών
- **Θνητότητα σχετιζόμενη με παθήσεις του ήπατος**
 - 1/4 των θανάτων από κίρρωση παγκοσμίως για το 2019 οφειλόταν στο αλκοόλ
 - 19% των θανάτων από ηπατοκυτταρικό καρκίνο

Αίτια θανάτου:



- Λοιμώξεις
- Διαταραχή αλκοόλ
- Καρδιαγγειακά νοσήματα / διαβήτης
- Ηθελημένες βλάβες
- Κακοήθειες
- Παθήσεις πεπτικού
- Μη ηθελημένες βλάβες
- Επιληψία

Κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε αλκοολική νόσο του ήπατος

- Ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ αυξάνεται ανάλογα με την ποσότητα αλκοόλης που καταναλώνεται
- Όταν η κίρρωση απουσιάζει, η επίπτωση ΗΚΚ σε αλκοολική νόσο είναι χαμηλή
- Αντίθετα σε κίρρωτικούς ασθενείς, η επίπτωση εκτιμάται σε 0,5-4%
- Σε ασθενείς με κίρρωση, ακόμα και όταν σταματήσουν να πίνουν ο κίνδυνος είναι μεγάλος για τουλάχιστον 10 έτη μετά τη διακοπή

Κλινική εικόνα

- Τυχαίο εύρημα
- Εύρημα σε ασθενή με κίρρωση υπό επιτήρηση για εμφάνιση ΗΚΚ
- Ρήξη αντιρρόπησης σε ασθενή με κίρρωση γνωστή ή όχι

Επιτήρηση για εκδήλωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου

Ποιοι πρέπει να επιτηρούνται: Όσοι επίπτωση $\geq 1\text{-}1.5\%$ / έτος ή αν αναμενόμενο όφελος επιβίωσης > 3 μήνες

Κατηγορία ασθενών	Σύσταση
Κίρρωση Child-Pugh A-B	Ισχυρή
Κίρρωση Child-Pugh C στη λίστα μεταμόσχευσης	Ισχυρή
Μη κίρρωτικοί με προχωρημένη ίνωση	Δε συστήνεται
Ασθενείς με κίρρωση αλλά άρση του αιτιολογικού παράγοντα – Βάσει ρίσκου αναφοράς	

Τρόπος



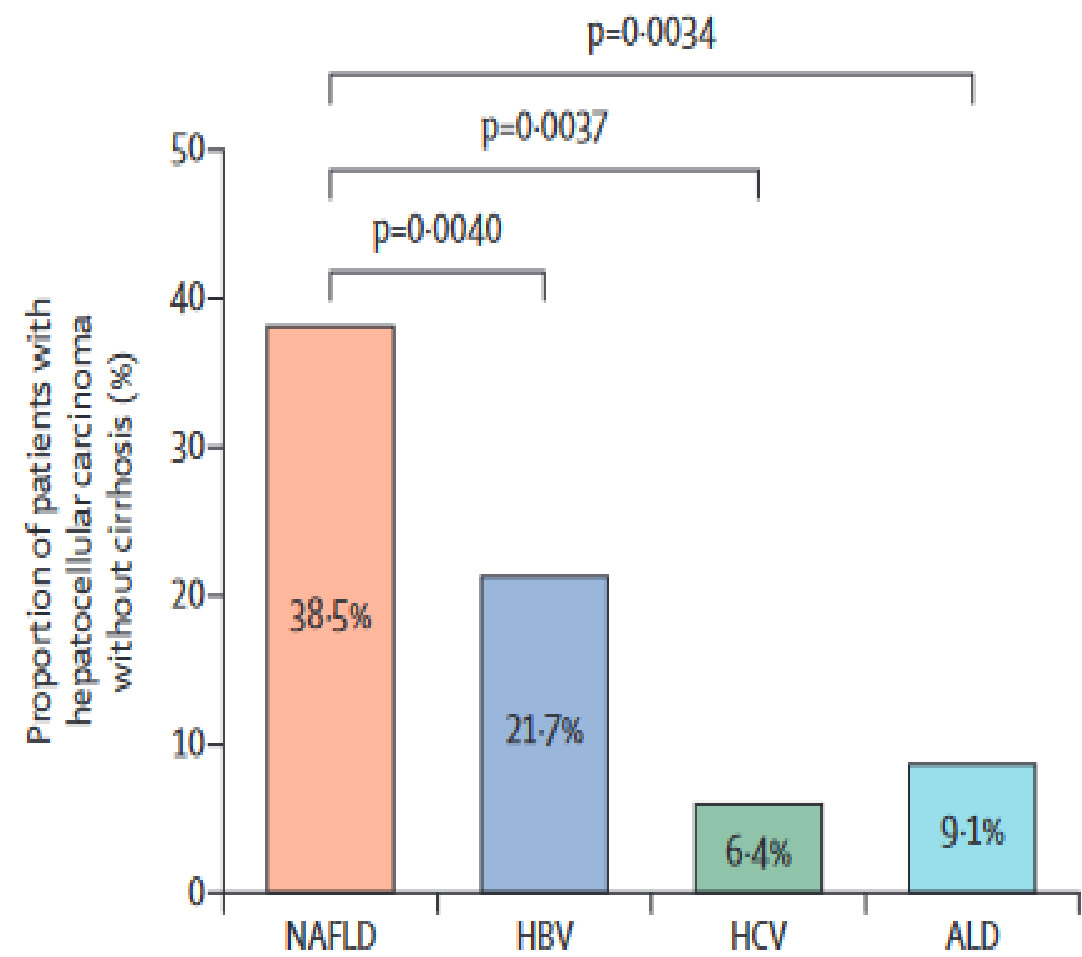
Υπερηχογράφημα ανά 6 μήνες
+ Α-φετοπρωτεΐνη

- Ευαισθησία για ΗΚΚ στα αρχικά στάδια:
- Υπερηχογράφημα: 45 - 51.6% vs
 - Υπερηχογράφημα + AFP: 63- 74.1%

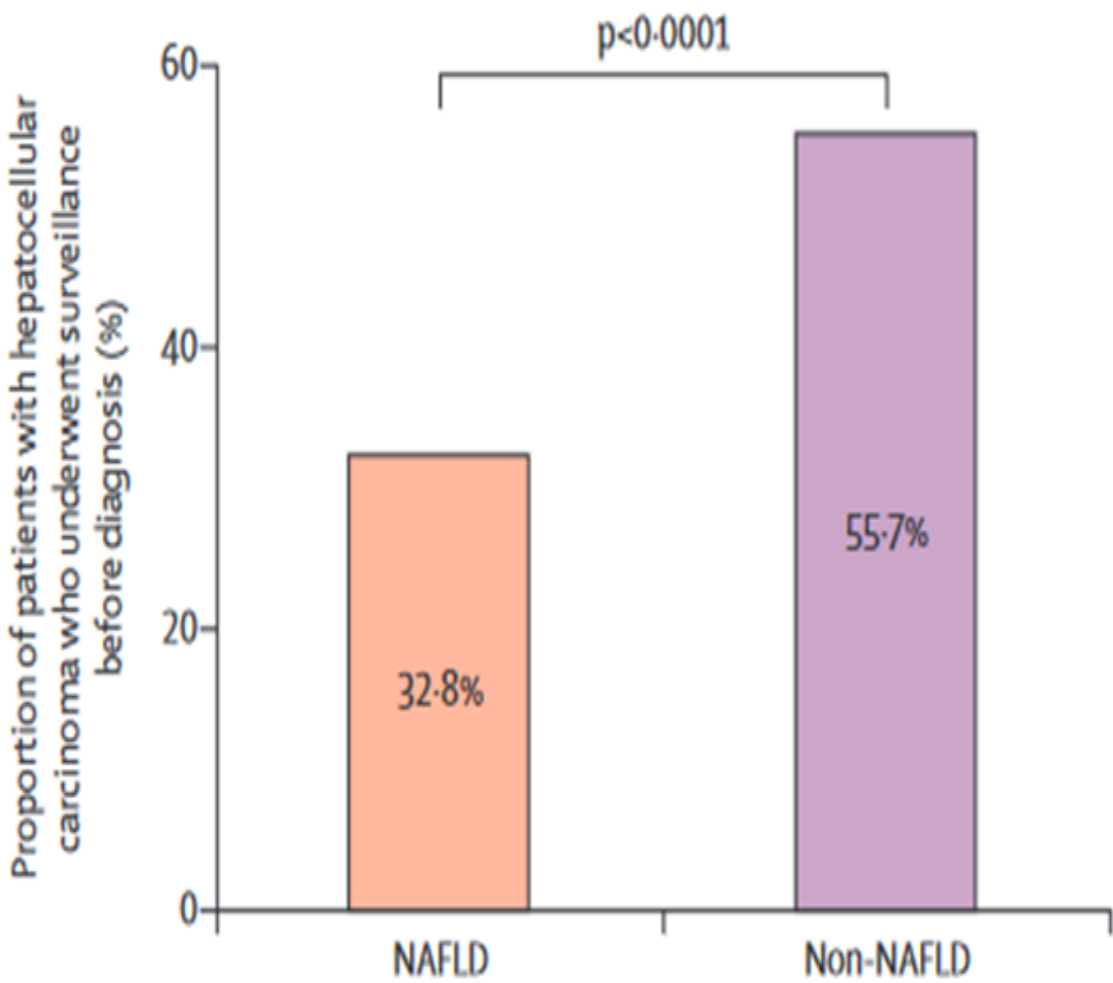
Προβληματισμοί αναφορικά με την επιτήρηση

Μετα-ανάλυση 61 μελετών, 94 636 περιπτώσεις ΗΚΚ

A. ΗΚΚ σε μη κίρρωτικούς

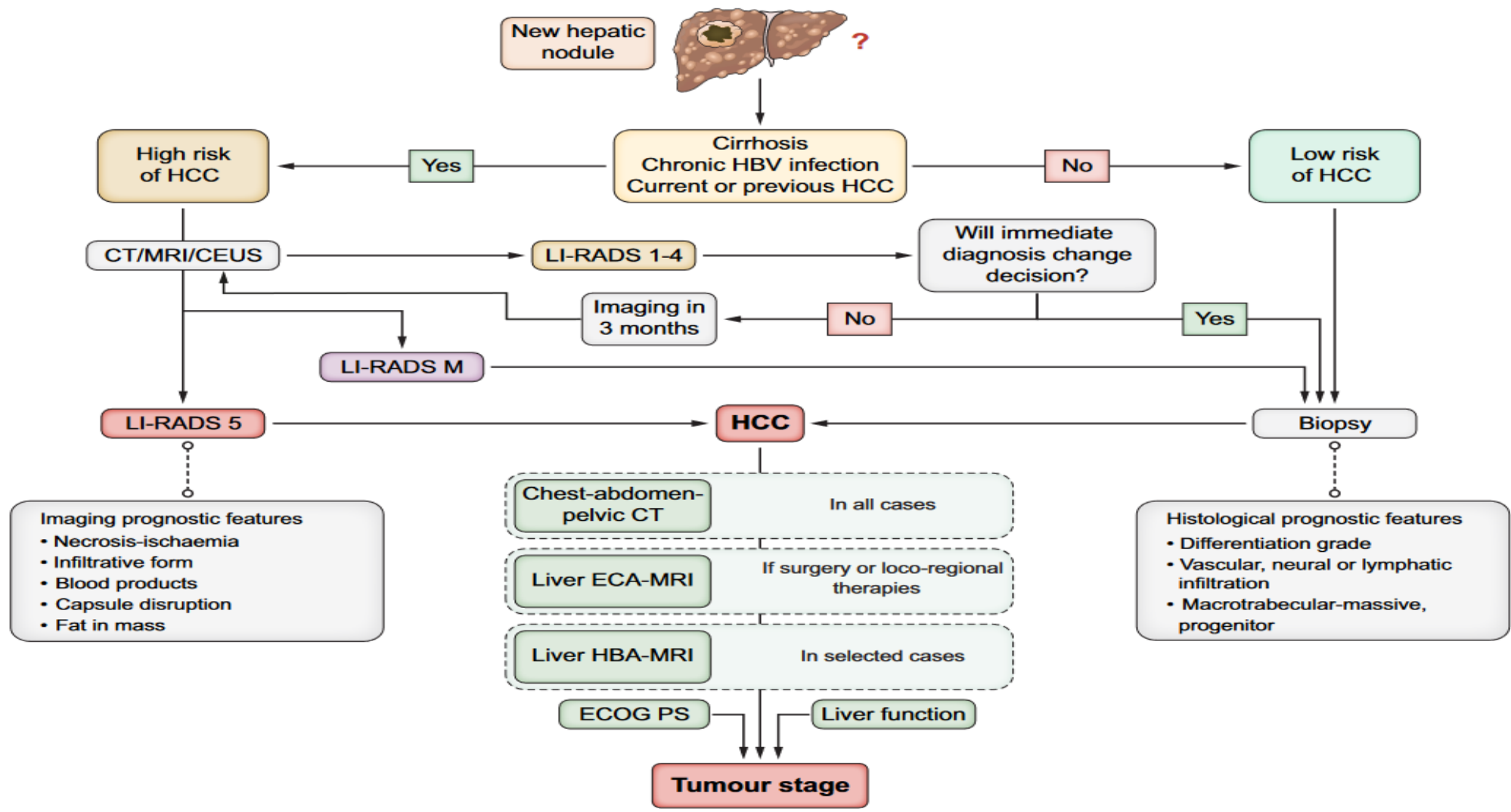


B. Χαμηλά ποσοστά επιτήρησης

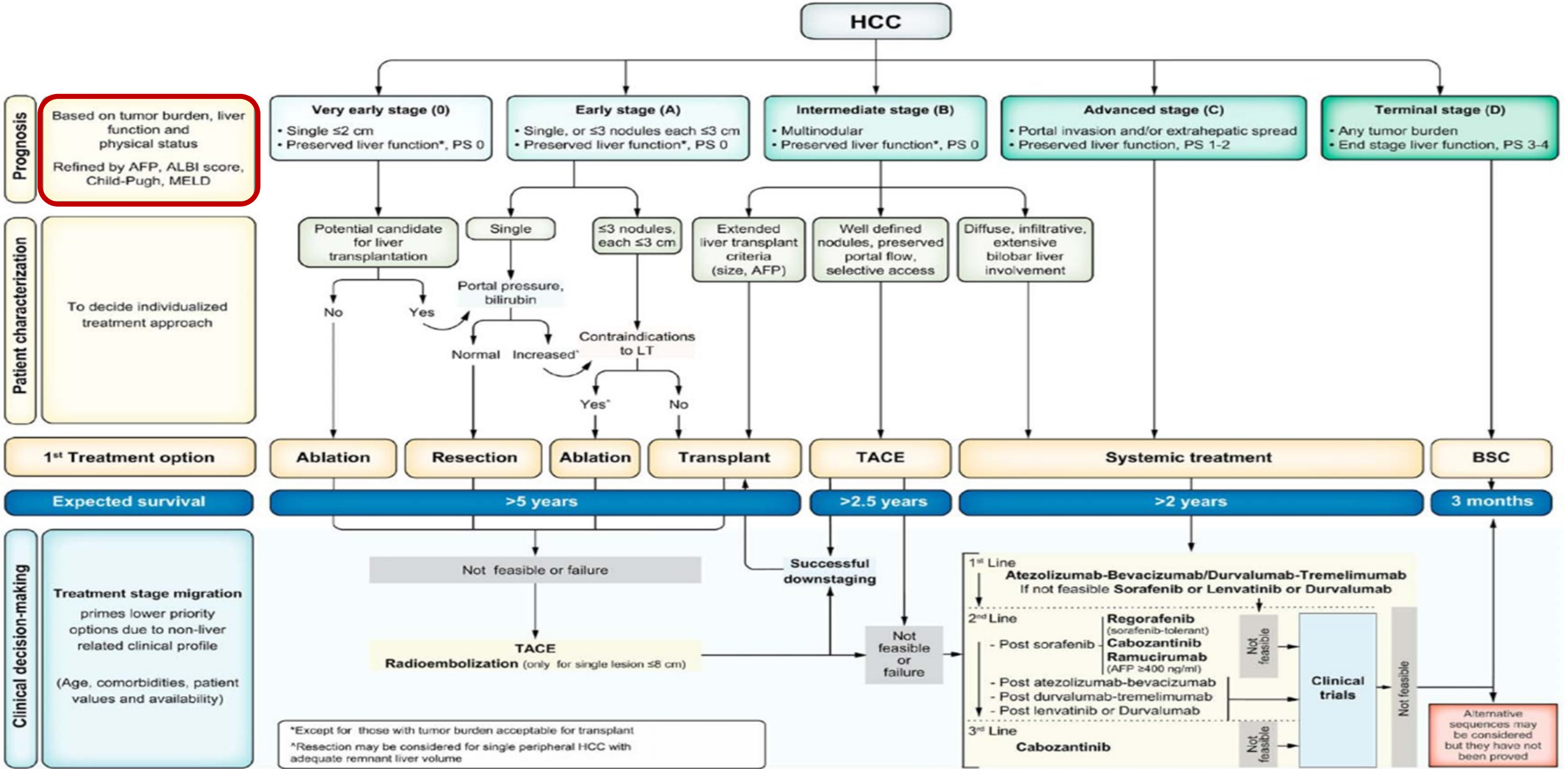


Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκίνου

➤ Η βιοψία δεν είναι πάντα απαραίτητη



Αντιμετώπιση ηπατοκυτταρικού καρκίνου



Σταδιοποίηση νόσου

1. Χαρακτηριστικά κακοήθειας

- Αριθμός ηπατικών εστιών
- Μέγεθος
- Εξωηπατικές εντοπίσεις

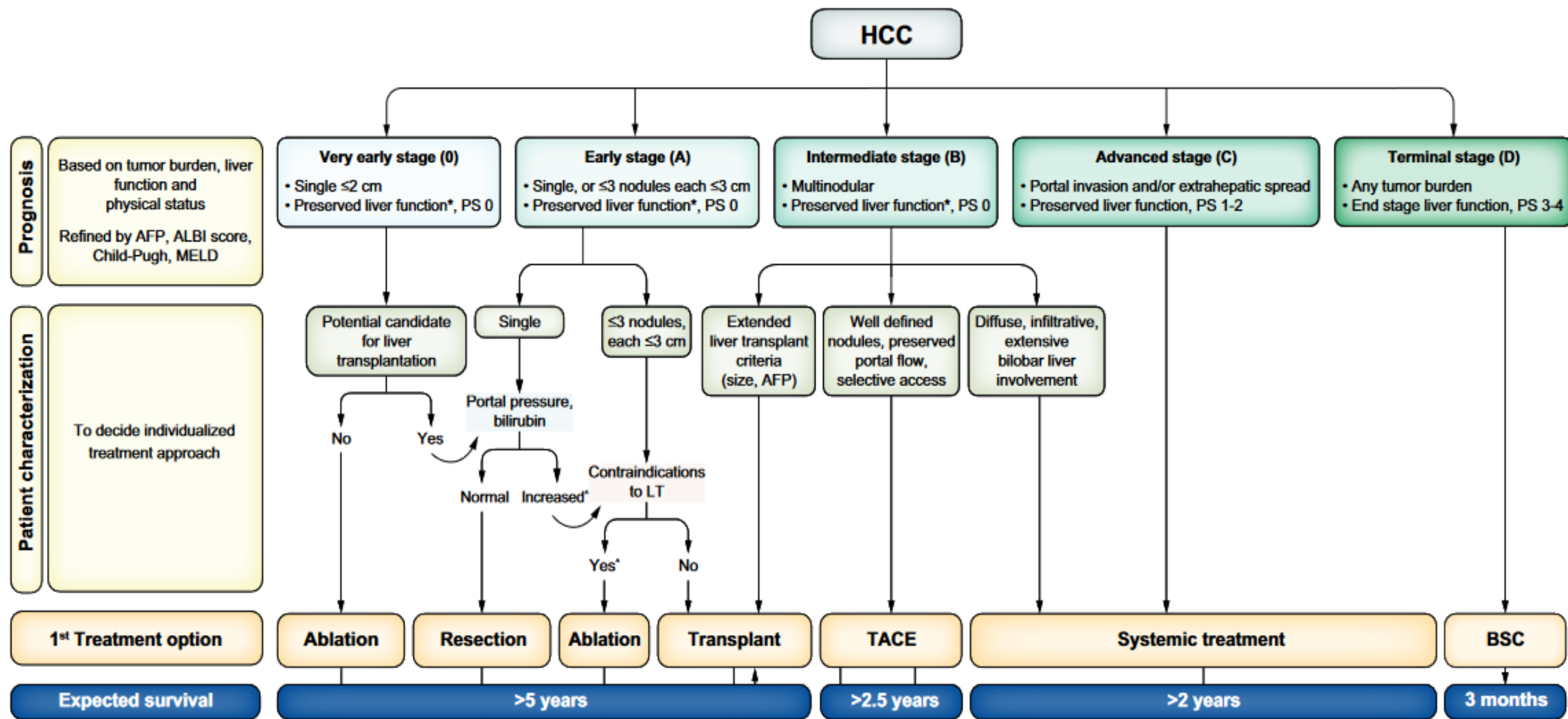
2. Ηπατική λειτουργία

- Child-Pugh score
- Πυλαία υπέρταση

3. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status

Stage	Description
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities; up and about more than 50% of waking hours
3	Capable of only limited selfcare; confined to bed or chair more than 50% of waking hours
4	Completely disabled; cannot carry on any selfcare; totally confined to bed or chair
5	Dead

Το σύστημα της Βαρκελώνης για τη σταδιοποίηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων



Θεραπεία

Χειρουργική

- Εκτομή
- Μεταμόσχευση

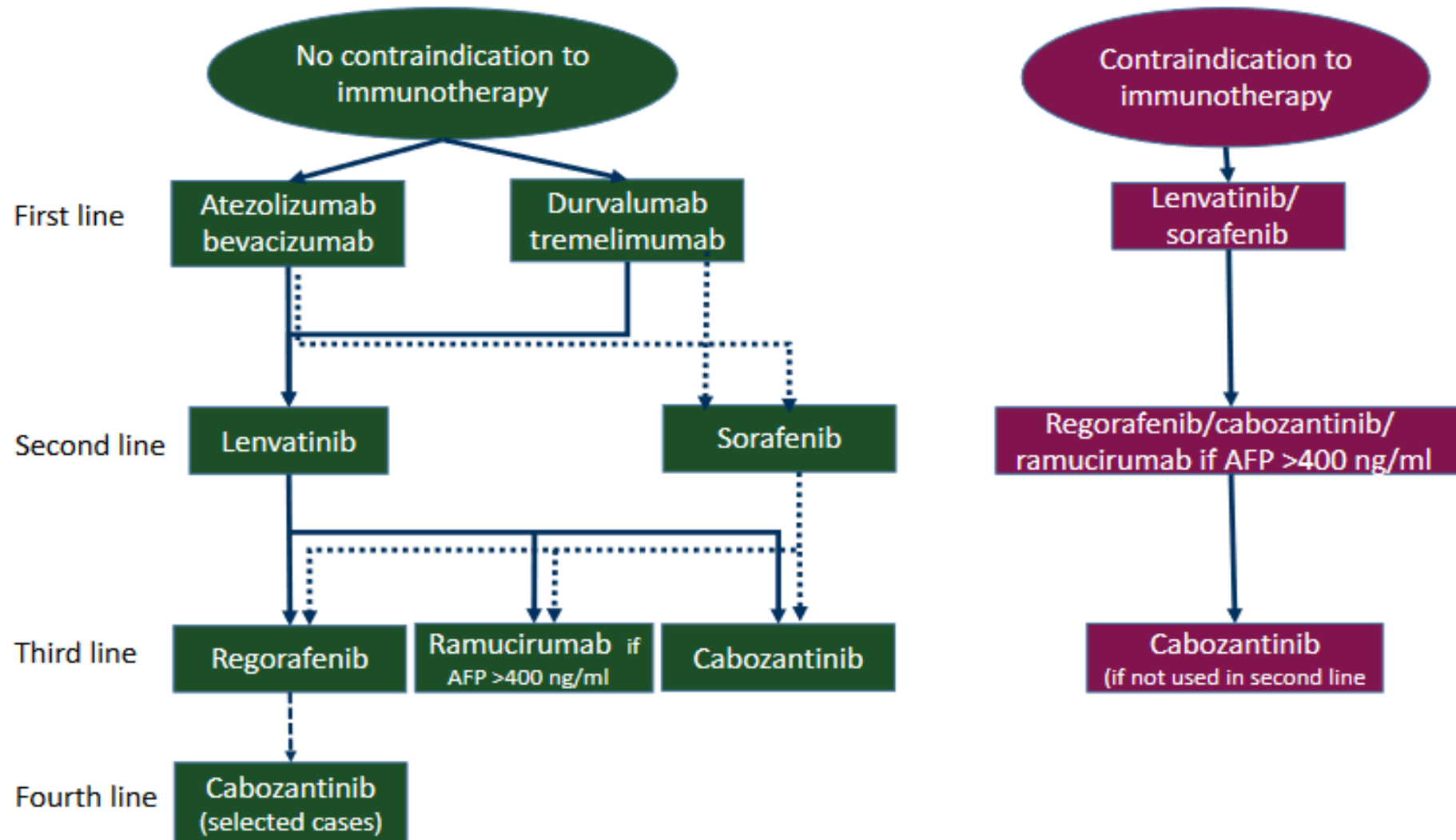
Τοπική

- Καυτηρίαση
- Χημειοεμβολισμός

Συστηματική

- Ανοσοθεραπεία
- Στοχευτικά μόρια

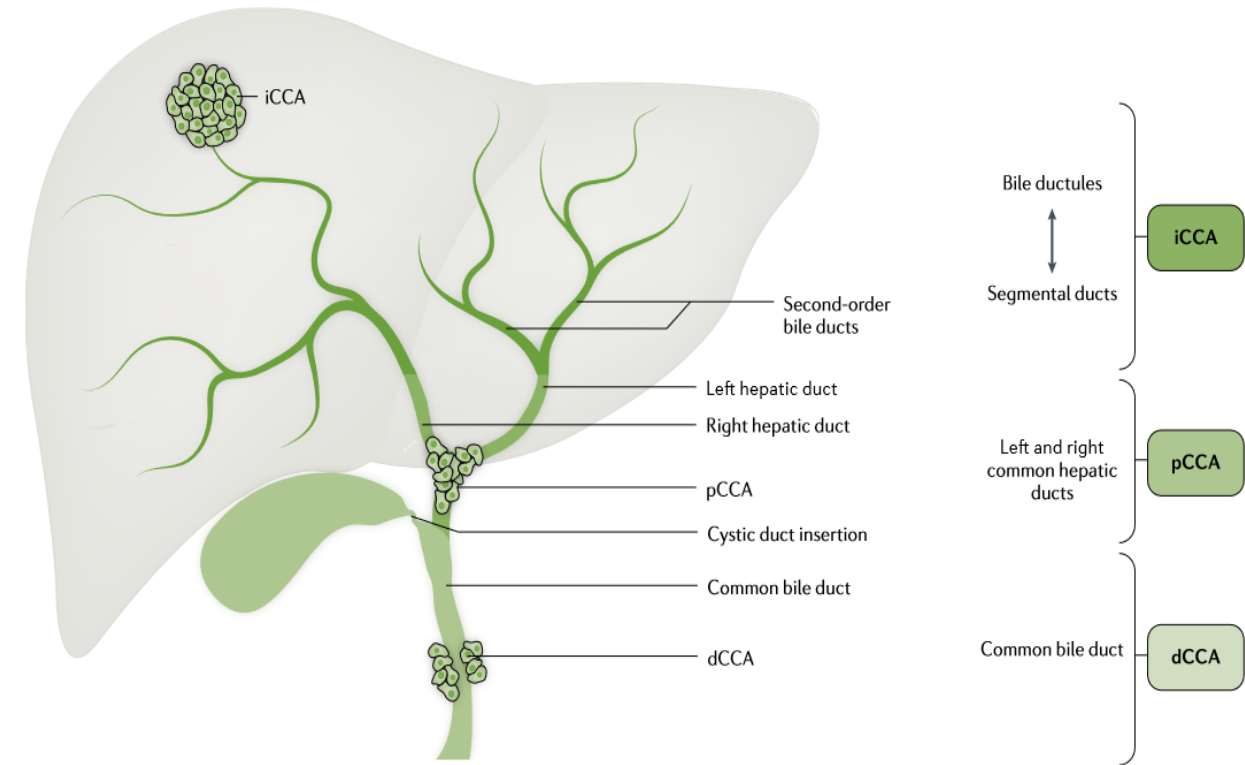
Συστηματική θεραπεία στην προχωρημένη νόσο



ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Εισαγωγή

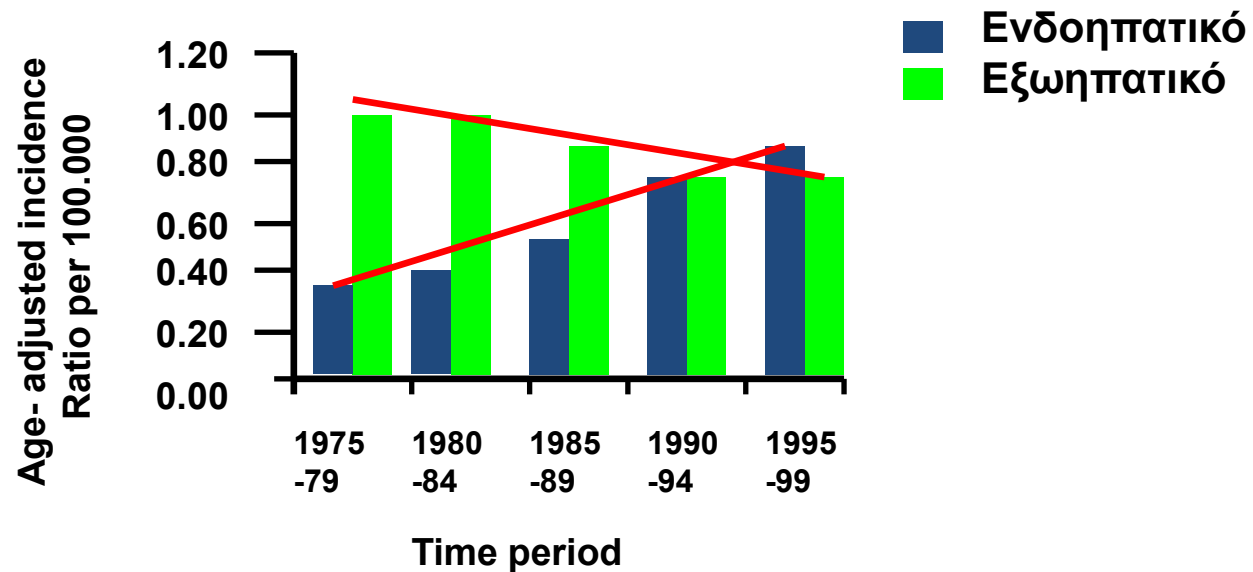
- Κακοήθεια σε οποιοδήποτε σημείο των χοληφόρων
- Οι υπότυποι του χολαγγειοκαρκινώματος:
 - ❖ Ενδο-ηπατικό (intrahepatic-iCCA)
 - ❖ Στις πύλες του ήπατος (perihilar-pCCA)
 - ❖ Περιφερικό (distal-dCCA)



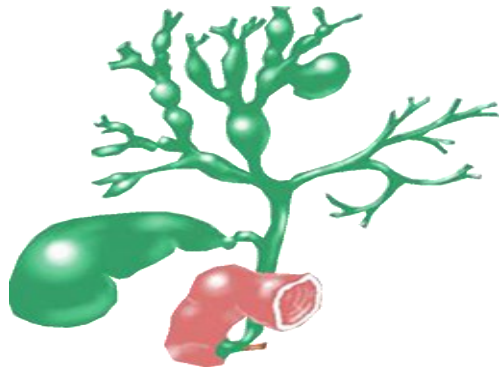
Υψηλότεατη θνητότητα

ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

- Το 2^ο συχνότερο πρωτοπαθές Ca ήπατος
- Επίπτωση: 0.8/100.000/έτος, **αυξάνει**



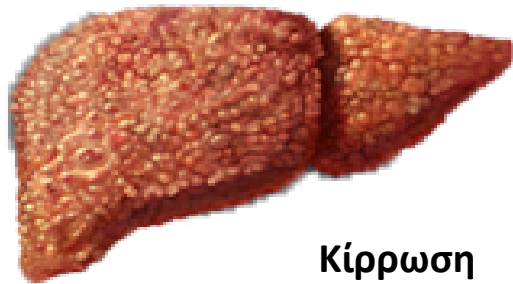
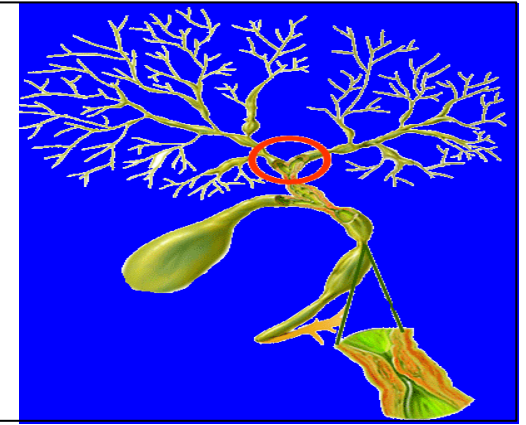
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (60-70% κανένας παράγοντας!)



Η πολυκυστική νόσος του ήπατος:

- Νόσος caroli
 - Συγγενής ηπατική ίνωση
 - Κύστεις του χοληδόχου πόρου
- (Κίνδυνος 15%)

Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (Κίνδυνος: 8 - 40%)

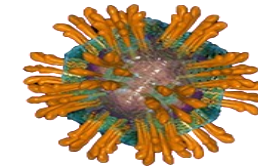


Κίρρωση

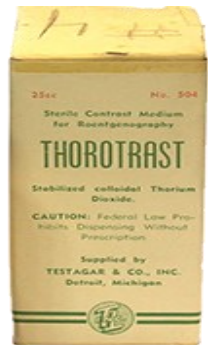
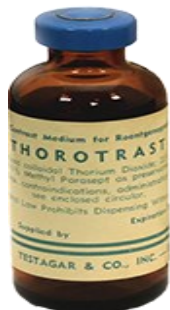
Εξωηπατικές νοσηρότητες / τρόπος ζωής

- Παχυσαρκία
- Σακχαρώδης Διαβήτης
- Χρόνια παγκρεατίτιδα
- Αλκοόλ
- Κάπνισμα

HCV



HBV



Καρκινογόνα χημικά:

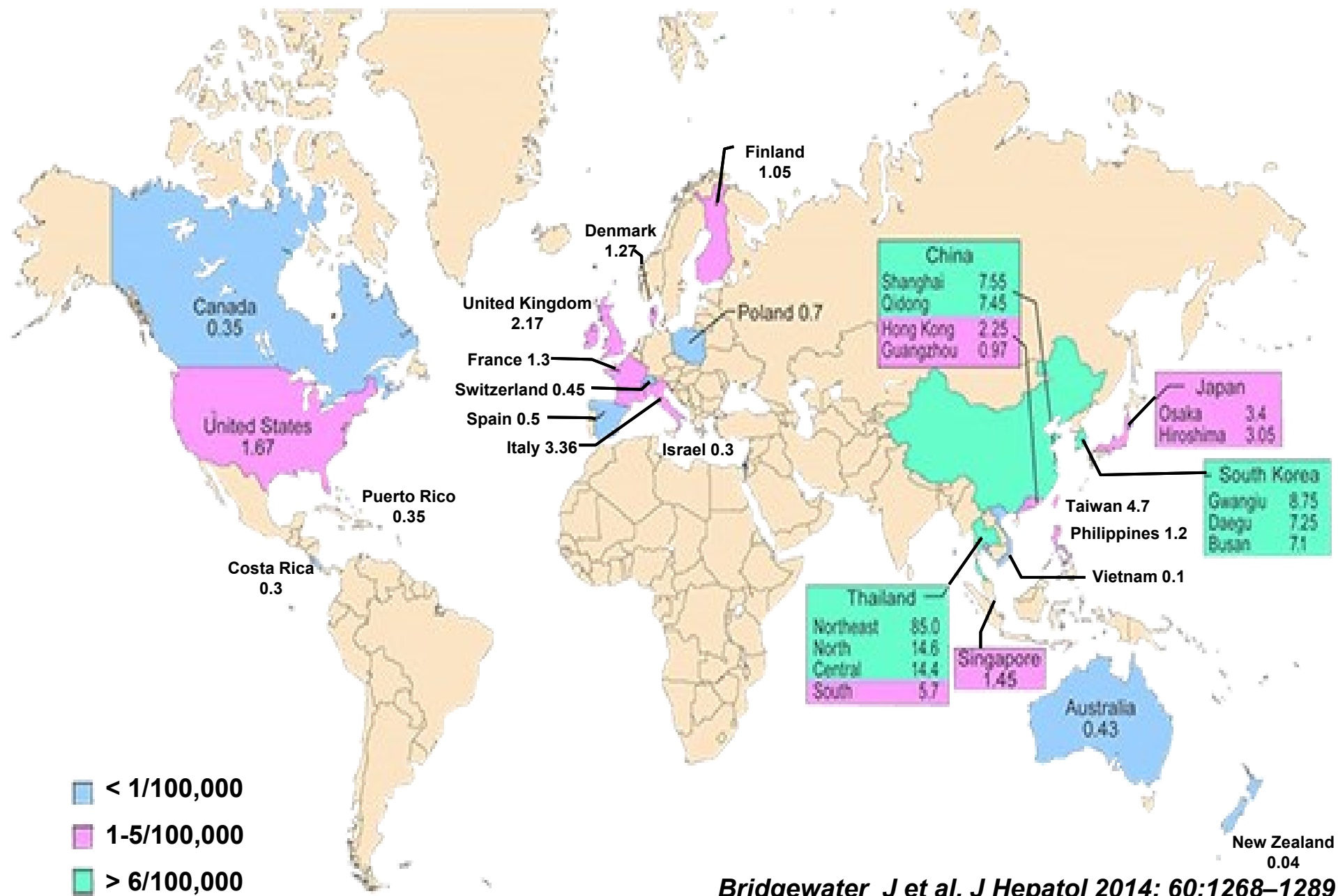
- Thorotrast (κίνδυνος 300 φορές)
- Διοξίνες
- Νιτροσαμίνες
- Αλκοόλ
- Κάπνισμα

Παρασιτώσεις των χολαγγείων

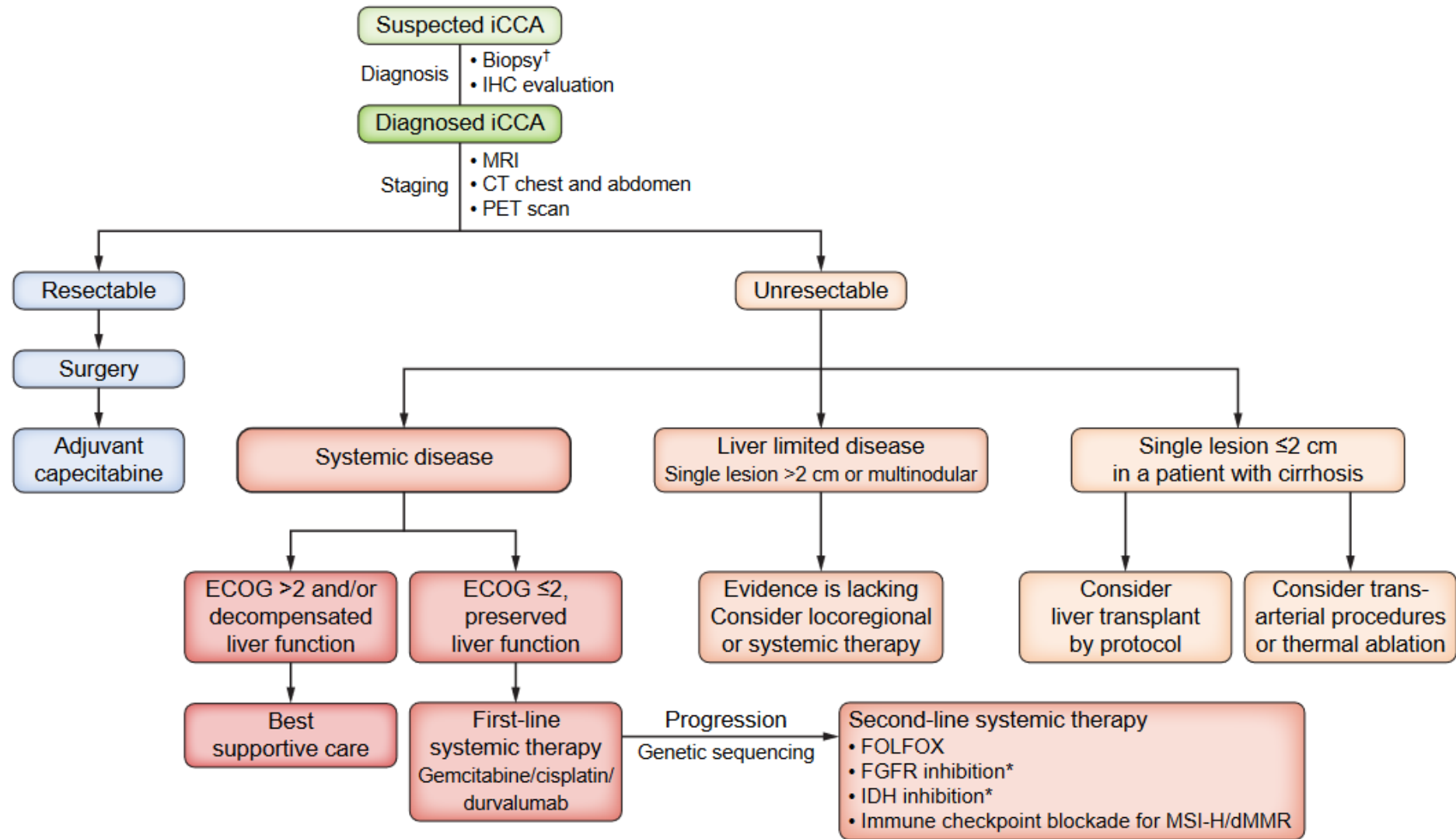
- Clonorchis sinensis
- Opisthorchis viverrini



ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΟΥ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΥα ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ



Διάγνωση και αντιμετώπιση ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος



Research Article
Hepatic and Biliary Cancer

JOURNAL
OF HEPATOLOGY

Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry



Journal of Hepatology 2022 vol. 76 | 1109–1121



ENSCAA registry

 **2,234** patients with **CCA**
(11 countries; 26 centers)

1,243 iCCA
592 pCCA
399 dCCA

Baseline characteristics

Median age: 66 year

Male:female ratio = 1.29

Risk factors: obesity (iCCA), diabetes (iCCA, dCCA), cirrhosis (iCCA), viral hepatitis (iCCA), PBC (iCCA), PSC (pCCA), lithiasis (p/dCCA)

Tumor features & biomarkers

Tumor size: iCCA>p/dCCA

Growth pattern: mass-forming (iCCA); peri/intra-ductal (p/dCCA)

CA19-9: - *Early disease stage*: Low diagnostic sensitivity (>37 IU/ml)
- *Advanced disease*: Increased levels

Management

Tumor resection:

R0/N0: mOS = 52.1

R0/N*: mOS = 23.3

R1/N0: mOS = 29.3

R1/N*: mOS = 21.8

Active palliative therapy: mOS = 10.6

BSC: mOS (months) = 4.0 (iCCA<p/dCCA)

Independent prognostic factor

ECOG-PS (continuous; HR = 1.52)

Tumor metastasis (vs. local disease; HR = 4.03)

↑ CA19-9 (vs. <37 IU/ml; HR = 2.79)

ΜΕΘΟΔΟΙ

- Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης
- Από 26 Ευρωπαϊκά κέντρα
- Εντάχθηκαν 2234 ασθενείς που είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση χολαγγειοκαρκινώματος 2010-2019
- Καταγράφηκαν τα δημογραφικά ιστολογικά, βιοχημικά και κλινικά χαρακτηριστικά
- Μελετήθηκε η κλινική πορεία και έκβαση της νόσου

Table 1. Baseline patient characteristics and concomitant conditions.

	iCCA 55,6%	pCCA 26,5%	dCCA 17,9%	p value ^a	CCA (overall)
Age, median (IQR)	65 (56–72)	66 (59–73)	68 (59–73)	<0.01	66 (58–73)
Sex, n (%)					
Males	655 (52.7)	352 (59.5)	252 (63.2)	<0.001	1,259 (56.4)
Females	588 (47.3)	240 (40.5)	147 (36.8)		975 (43.6)
Caucasian ethnicity, n (%) [n = 1,738]	996 (96.6)	319 (96.1)	364 (97.1)	n.s. ^b	1,679 (96.6)
Laboratory tests ^c , median (IQR)					
ALT [n = 1,598]	32.0 (21–61)	99.0 (53–199)	66.0 (26–149)	<0.0001	47.0 (24–111)
AST [n = 1,931]	37.0 (25–64)	72.0 (41–135)	38.0 (25–78)	<0.0001	43.0 (27–86)
GGT [n = 1,946]	160.0 (71–419)	497.5 (233–945)	159.0 (54–482)	<0.0001	224.0 (86–587)
ALP [n = 1,670]	148.0 (94–294)	305.0 (187–513)	189.0 (113–339)	<0.0001	178.5 (103–352)
Albumin [n = 902]	4.1 (3.6–4.4)	3.8 (3.4–4.2)	4.0 (3.6–4.3)	<0.0001	4.0 (3.6–4.3)
Bilirubin [n = 1,979]	0.6 (0.4–1.1)	3.3 (0.9–10.6)	0.8 (0.4–3.1)	<0.0001	0.8 (0.5–2.9)
Tumor markers, median (IQR)					
CEA [n = 1,015]	2.53 (1.4–5.25)	2.85 (1.6–7.0)	3.1 (1.8–5.42)	n.s.	2.8 (1.5–5.5)
CA19-9 [n = 1,299]	34.7 (9–213)	215.7 (37–1,069)	78.0 (22–310)	<0.0001	59.0 (13–372)
AFP [n = 524]	3.5 (2.0–7.2)	2.8 (2.1–5.1)	2.6 (2.0–4.1)	<0.01	3.2 (2.0–6.1)

Table 1. Baseline patient characteristics and concomitant conditions.

	iCCA	pCCA	dCCA	p value ^a	CCA (overall)
Comorbidities, n (%)					
Obesity [n = 1,973]					
Normal weight (<25)	461 (41.5)	252 (51.1)	172 (46.6)	<0.0001	885 (44.9)
Overweight (≥25)	393 (35.4)	172 (34.9)	140 (37.9)		705 (35.7)
Obese (≥30)	257 (23.1)	69 (14.0)	57 (15.4)		383 (19.4)
Diabetes [n = 1,904]	257 (25.6)	86 (15.6)	85 (24.3)	<0.0001	428 (22.5)
Obesity + diabetes [n = 1,722]	166 (17.9)	45 (9.6)	47 (14.4)	<0.001	258 (15.0)
Arterial hypertension [n = 2,011]	455 (41.8)	198 (36.3)	138 (36.7)	n.s.	791 (39.3)
Metabolic conditions [n = 2,011]					
Hypertriglyceridemia	41 (3.8)	15 (2.7)	27 (7.2)	<0.01	83 (4.1)
Low HDL cholesterol	16 (1.5)	17 (3.1)	9 (2.4)	n.s.	42 (2.1)
Biliary conditions [n = 1,569]					
PSC	34 (3.8)	33 (8.8)	4 (1.3)	<0.0001	71 (4.5)
PBC	45 (5.1)	2 (0.5)	4 (1.3)	<0.0001	51 (3.3)
IBD	28 (3.1)	21 (5.6)	10 (3.3)	n.s.	59 (3.8)
PSC + IBD	12 (1.3)	17 (4.5)	3 (1.0)	<0.001	32 (2.0)
Bile duct stones	35 (3.9)	29 (7.7)	31 (10.3)	<0.001	95 (6.1)
Cholecystitis	14 (1.6)	5 (1.3)	5 (1.7)	n.s.	24 (1.5)
Liver diseases					
Viral hepatitis [n = 1,594]	89 (10.4)	20 (4.4)	11 (3.9)	<0.0001	120 (7.5)
Cirrhosis [n = 1,568]	112 (12.6)	5 (1.3)	6 (2.0)	<0.0001	123 (7.8)
Toxic exposure [n = 1,805]					
Alcohol	206 (19.9)	88 (21.6)	64 (17.7)	n.s.	356 (19.8)
Tobacco	322 (31.1)	160 (39.2)	120 (33.2)	<0.05	602 (33.4)

55,1%

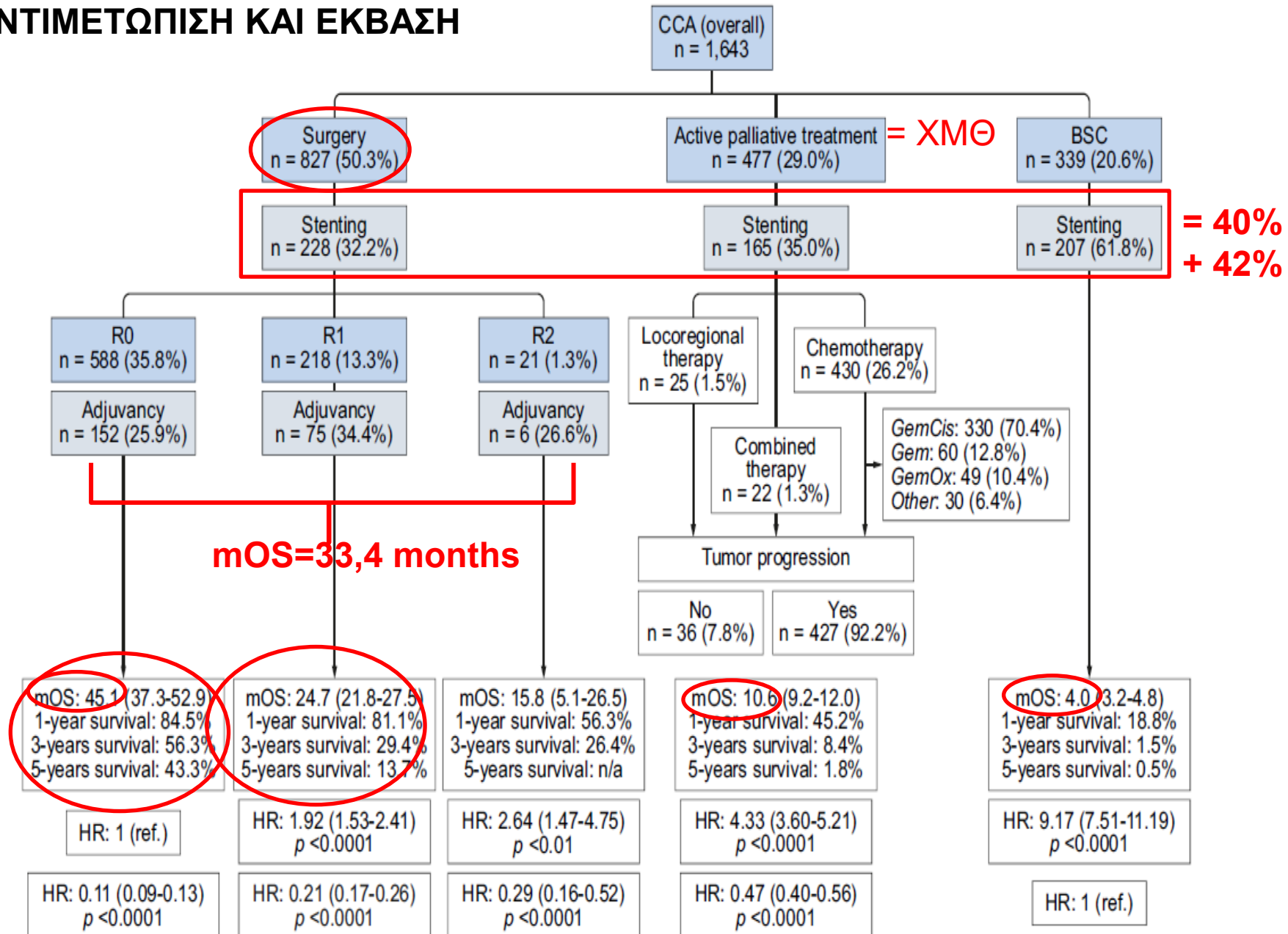
ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

- 42,2% είχαν τοπική νόσο
- 29,4% τοπικά προχωρημένη νόσο (LAD)
- 28,4% μεταστατική νόσο (MD)

Table 2. Tumor presentation at diagnosis.

	iCCA	pCCA	dCCA	p value ^a	CCA (overall)
ECOG-PS [n = 1,984]					
0	564 (51.1)	226 (40.8)	83 (24.4)	n.s. ^b	873 (44.0)
1	359 (32.5)	220 (40.7)	196 (57.6)		775 (39.1)
2	129 (11.7)	74 (13.7)	44 (12.9)		247 (12.4)
3	46 (4.2)	20 (3.7)	15 (4.4)		81 (4.1)
4	5 (0.5)	1 (0.2)	2 (0.6)		8 (0.4)
Tumor size [n = 1,268]					
≤3 cm	117 (13.4)	147 (56.8)	105 (76.6)	<0.0001	369 (29.1)
>3 cm	487 (55.8)	90 (34.7)	23 (16.8)		600 (47.3)
Multiple lesions	268 (30.7)	22 (8.5)	9 (6.6)		299 (23.6)
Pattern of growth [n = 1,108]					
Mass-forming	700 (92.8)	50 (27.0)	57 (33.7)	<0.0001	807 (72.8)
Periductal infiltrating	21 (2.8)	105 (56.8)	93 (55.0)		219 (19.8)
Intraductal growth	8 (1.1)	27 (14.6)	17 (10.1)		52 (4.7)
Mixed pattern	25 (3.4)	3 (1.6)	2 (1.2)		30 (2.8)
Differentiation grade [n = 1,245]					
Not assessed (Gx)	66 (8.9)	15 (5.7)	19 (7.9)	<0.0001	100 (8.0)
Well (G1)	89 (12.0)	54 (20.5)	60 (24.8)		203 (16.3)
Moderate (G2)	378 (51.2)	150 (56.8)	108 (44.6)		636 (51.1)
Poor (G3)	200 (27.1)	45 (17.0)	55 (22.7)		300 (24.1)
Undifferentiated (G4)	6 (0.8)	0 (0.0)	0 (0.0)		6 (0.5)
Regional lymph node invasion (N+) [n = 1,630]	419 (50.3)	229 (45.3)	145 (49.8)	n.s.	793 (48.7)
Distant metastasis (M1) [n = 2,043]	276 (23.9)	140 (27.3)	78 (20.9)	n.s.	494 (24.2)

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ



Συμπεράσματα

- Το χολαγγειοκαρκίνωμα διαγιγνώσκεται ακόμη και στις μέρες μας σε προχωρημένο στάδιο
- Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών δεν είναι κατάλληλοι ούτε για χειρουργική εκτομή ούτε για χημειοθεραπεία
- Η πρόγνωση είναι κακή
- Μεγάλο ποσοστό συσχετίζεται με μεταβολικό σύνδρομο
- Παρέμβαση προληπτικά στον γενικό πληθυσμό για αλλαγή του τρόπου ζωής και απώλειας βάρους είναι σημαντική
- Πρόληψη έναντι της μετάδοσης των ιογενών ηπατιτίδων
- Αποφυγή εξέλιξης της χρόνιας ηπατοπάθειας σε κίρρωση
- Αλλαγή στην ετοιμασία για βρώση του ψαριού (Άπω Ανατολή) ώστε να περιορισθούν οι παρασιτικές λοιμώξεις

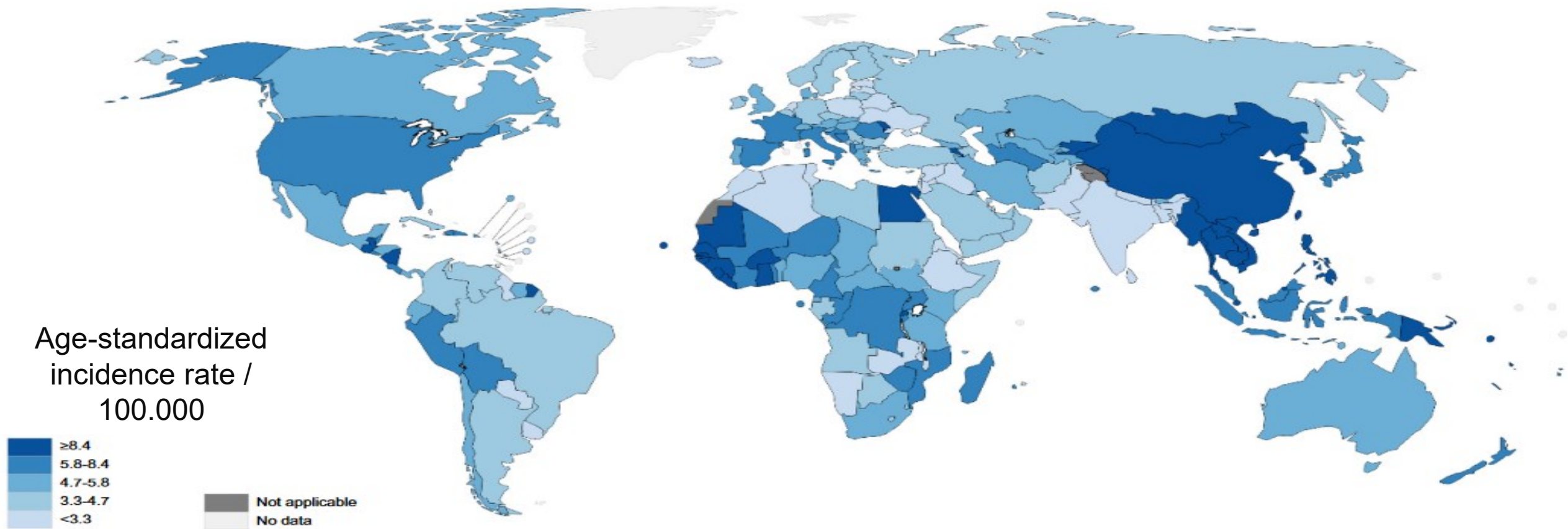
Η ΠΡΟΛΗΨΗ ΕΙΝΑΙ ΚΑΛΥΤΕΡΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ



Επιδημιολογία

- **Επίπτωση : θνητότητα =1**
- Πχ 854.000 νέες περιπτώσεις το 2015 και 810.000 θάνατοι από την νόσο ετησίως στην υφήλιο
- Διαφορές στην επίπτωση εξαιτίας
 1. Γεωγραφικής κατανομής επιπολασμού ηπατίτιδας B και C
 2. Φυλετικών γενετικών παραγόντων
Ασιάτες> Αφρικανοί> Καυκάσιοι
 3. Περιβαλλοντικών παραγόντων

Επίπτωση σε παγκόσμιο επίπεδο



72% Ασία (>50% Κίνα)

10% Ευρώπη

7.8% Αφρική

5.1% Βόρεια Αμερική

4.6% Λατινική Αμερική

0.5% Ωκεανία

Παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ

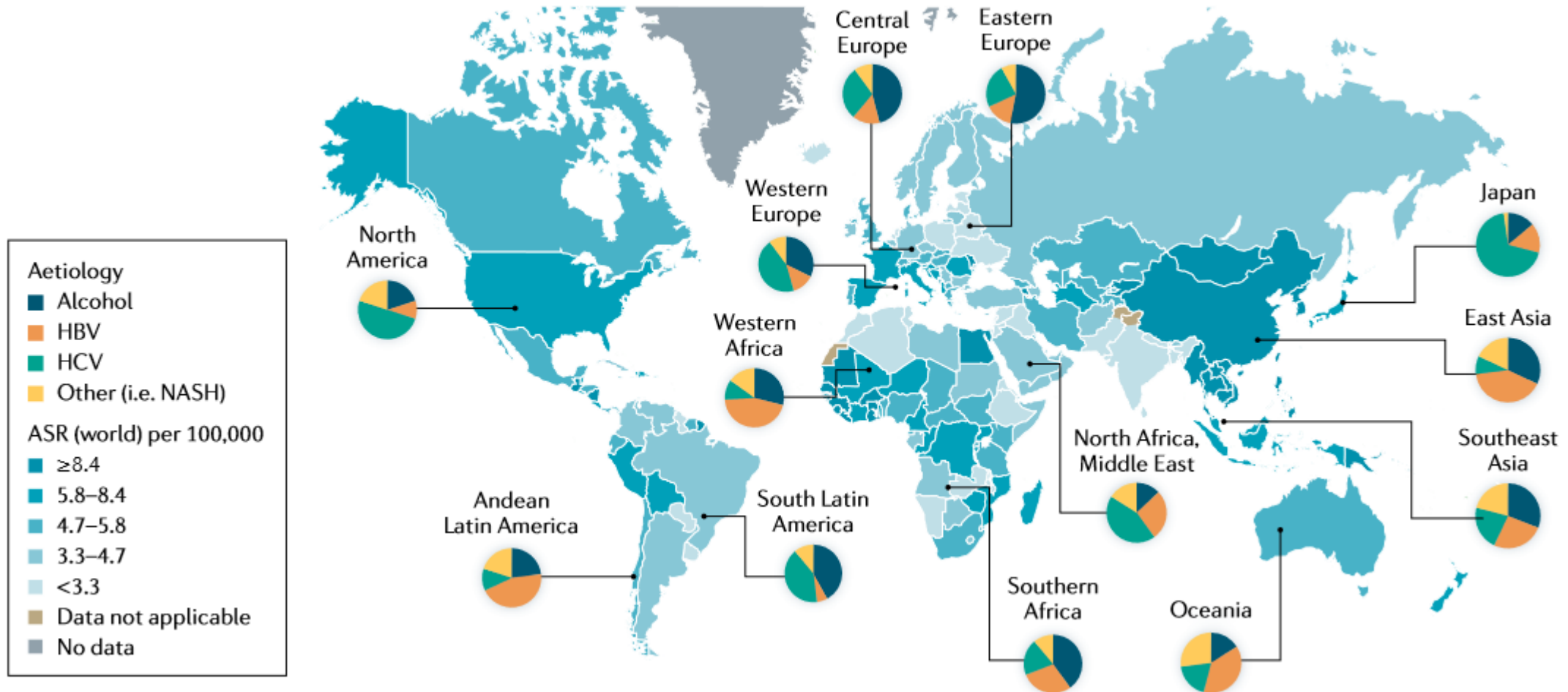
Χρόνια ηπατική νόσος:

- **Κίρρωση**
- HBV-HCV
- Μη αλκοολική λιπώδης νόσος
- Οικογενείς μεταβολικές νόσοι
 - Αιμοχρωμάτωση (45% στους ασθενείς με προχωρημένη ίνωση-κίρρωση!)
 - Έλλειψη α1 αντιθρυψίνης
 - Γλυκογονίαση
 - Οψιμη δερματική πορφυρία
 - Τυροσιναιμία

Περιβαλλοντικοί παράγοντες:

- Διαβήτης
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Κατανάλωση αφλατοξίνης B1

Αίτια ΗΚΚ ανά γεωγραφική περιοχή



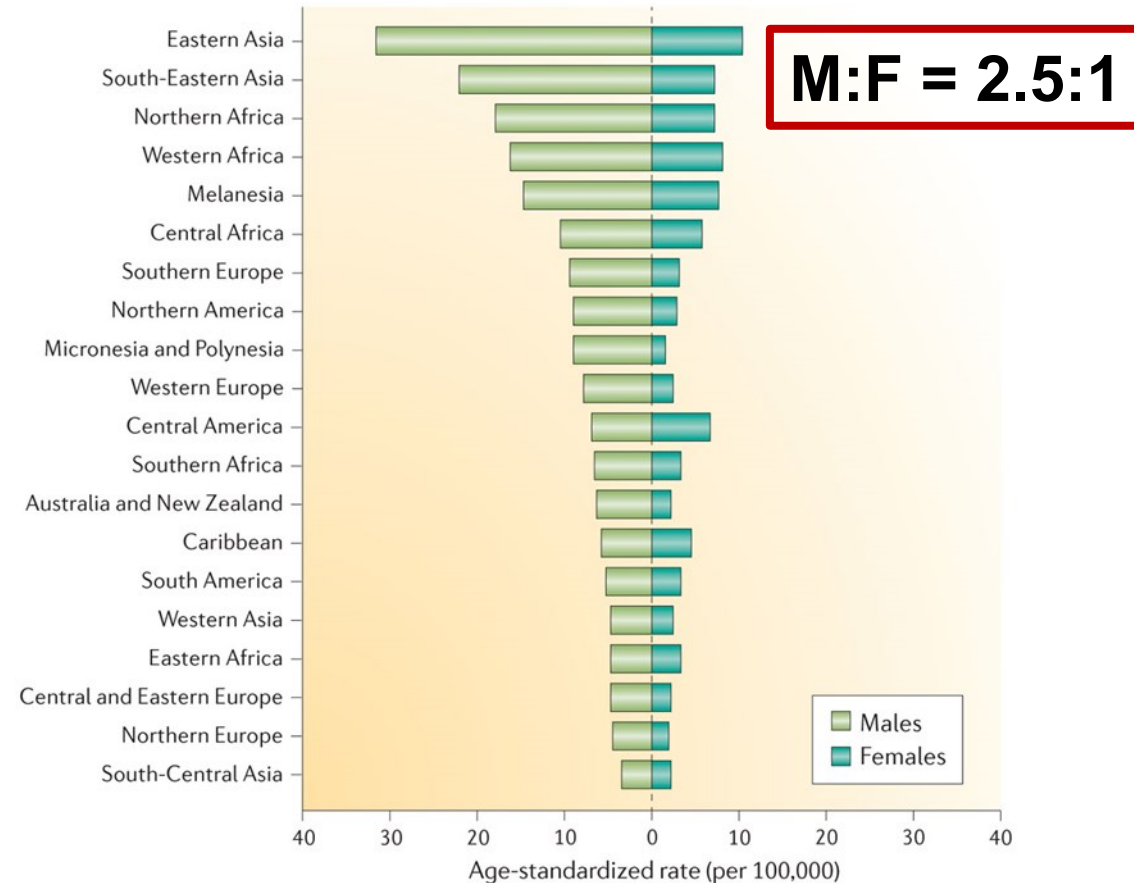
Το μέγεθος του προβλήματος παγκοσμίως

- 75-85% των πρωτοπαθών κακοήθων όγκων ήπατος
- 4-5% όλων των καρκίνων
- Συνήθως ανιχνεύεται σε προχωρημένα στάδια
- Στις ΗΠΑ 8.500 νέες περιπτώσεις ετησίως
- Στην Ελλάδα η επίπτωση είναι 5-15 ανά 100.000 πληθυσμού

Ηλικία και φύλο

- Φαίνεται ότι η ηλικία είναι κοντά στα 45 έτη σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, ενώ είναι πάνω από 45 μέχρι τα 70 σε ανεπτυγμένες χώρες
- Το φαινόμενο έχει να κάνει με την ηλικία έκθεσης στην ηπατίτιδα Β, που είναι μικρότερη σε χώρες με υψηλή ενδημικότητα
- Οι άνδρες εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο από τις γυναίκες

ΗΚΚ σε σχέση με το φύλο ανά περιοχή



Επιτήρηση: 1) Ηπατοκυτταρικός καρκίνος - Τι κάνουμε έως τώρα

Ανάγκη επιτήρησης:

- 80% των ΗΚΚ αναπτύσσονται σε έδαφος κίρρωσης
- Ετήσια επίπτωση στην κίρρωση: ~ 2% ετήσιος κίνδυνος
- 2 ↑ θάνατοι από ΗΚΚ στην Ευρώπη τα τελευταία 30 έτη

Τρόπος



Υπερηχογράφημα ανά 6 μήνες
Η AFP προσθέτει μόνο 6-8% επιπλέον
διαγνώσεις – δε συστήνεται
(Διαφορά με AASLD)

**Ποιοι πρέπει να επιτηρούνται: Όσοι επίπτωση $\geq 1-1.5\%$ /
έτος ή αν αναμενόμενο όφελος επιβίωσης > 3 μήνες**

Κατηγορία ασθενών	Σύσταση
Κίρρωση Child-Pugh A-B	Ισχυρή
Κίρρωση Child-Pugh C στη λίστα μεταμόσχευσης	Ισχυρή
Μη κίρρωτικοί HBV ασθενείς ενδιάμεσου – υψηλού κινδύνου (Βάσει Page B)	Χαμηλή
Μη κίρρωτικοί F3 ανεξαρτήτως αιτιολογίας	Χαμηλή
Ασθενείς με κίρρωση αλλά άρση του αιτιολογικού παράγοντα – Βάσει ρίσκου αναφοράς	

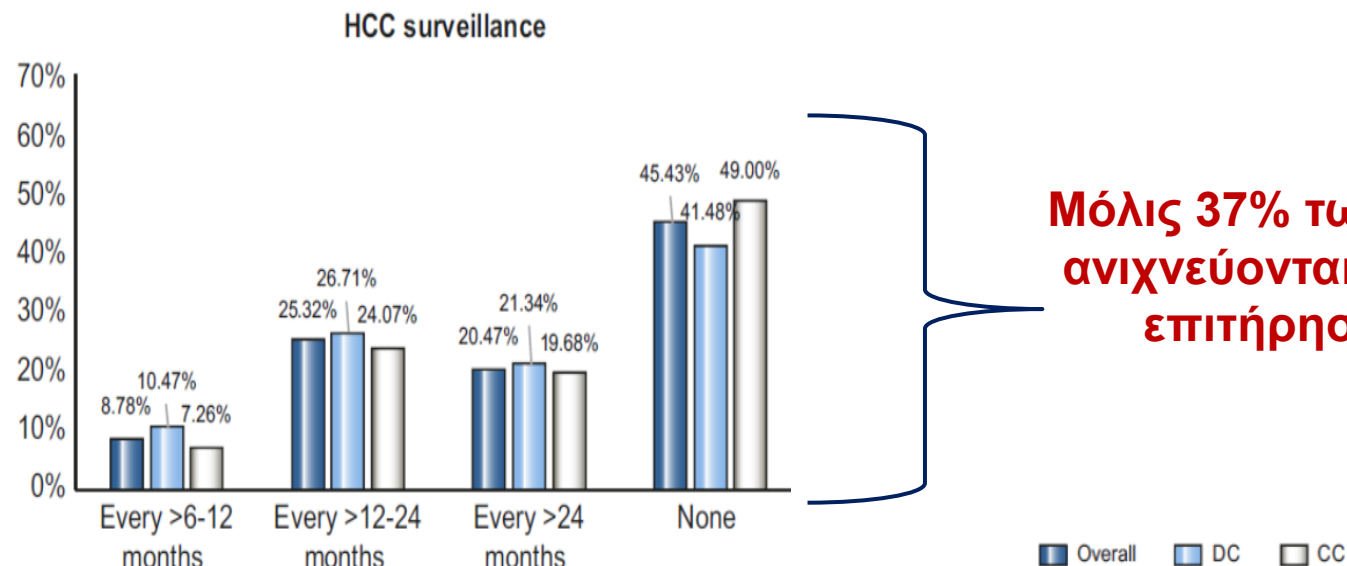
Πρόβλημα 1:

Αξιοπιστία υπερήχου:

- Ευαισθησία 58-89%
- Ειδικότητα > 90%

Πρόβλημα 2: Πλημμελής εφαρμογή οδηγιών

- 82,427 με κίρρωση (43,280 αντιρροπούμενοι - 39,147 μη αντιρροπούμενοι)
- Μέση παρακολούθηση : 29.1 ± 15.3 months



Μόλις 37% των ΗΚΚ ανιχνεύονται μέσω επιτήρησης

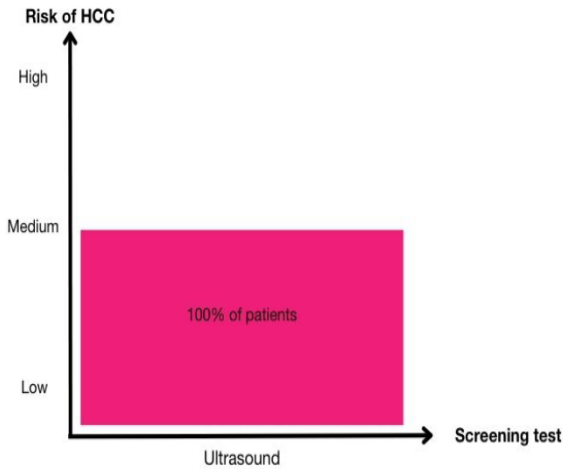
↑ πιθανότητες για ενδεδειγμένη παρακολούθηση:

- Μη αντιρροπούμενη νόσος
- ↑ συνοσυρρότητες
- Παρακολούθηση από ειδικό
- NAFLD

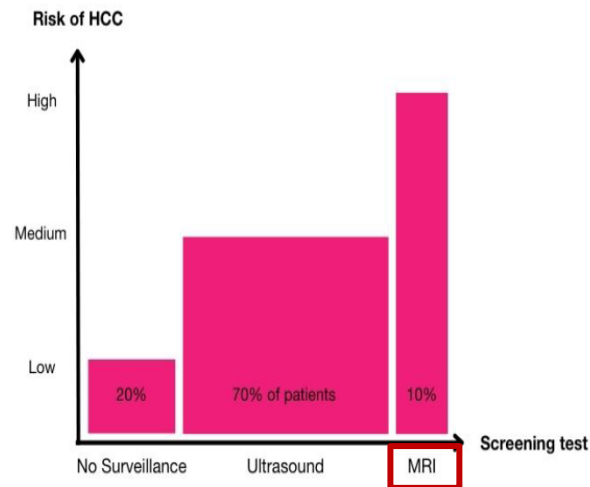
Ποιο είναι το μέλλον στην επιτήρηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου?

1. Επιλογή επιτήρησης βάσει εξατομικευμένης εκτίμησης εκδήλωσης ΗΚΚ – οφέλους από την έγκαιρη διάγνωση

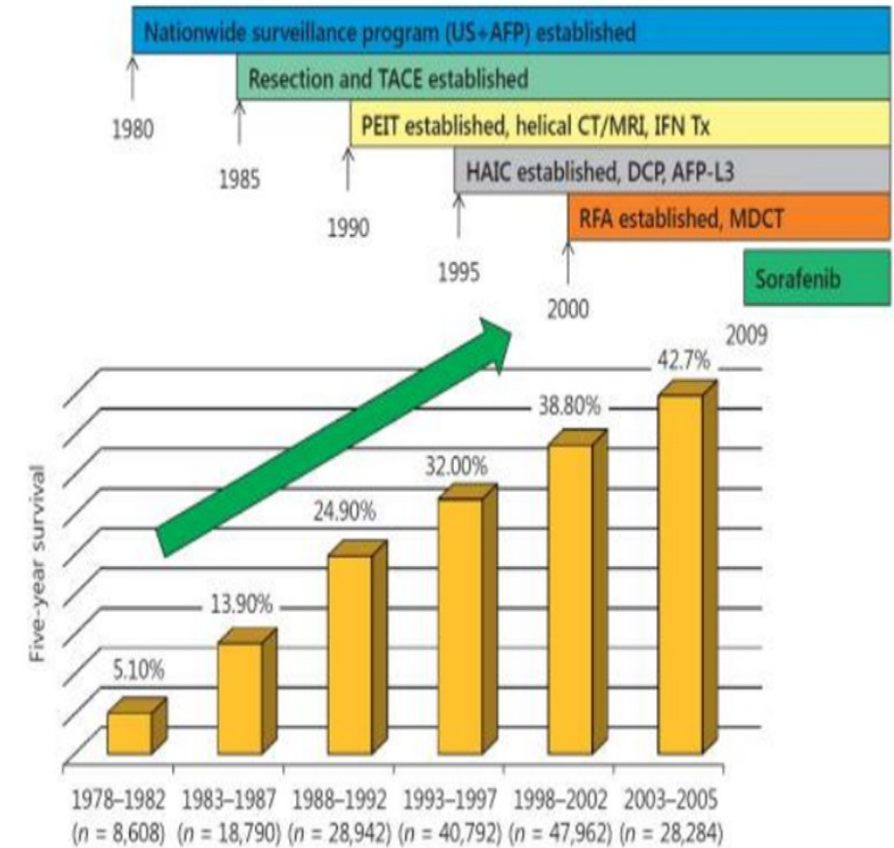
Same surveillance for all



Risk-based surveillance



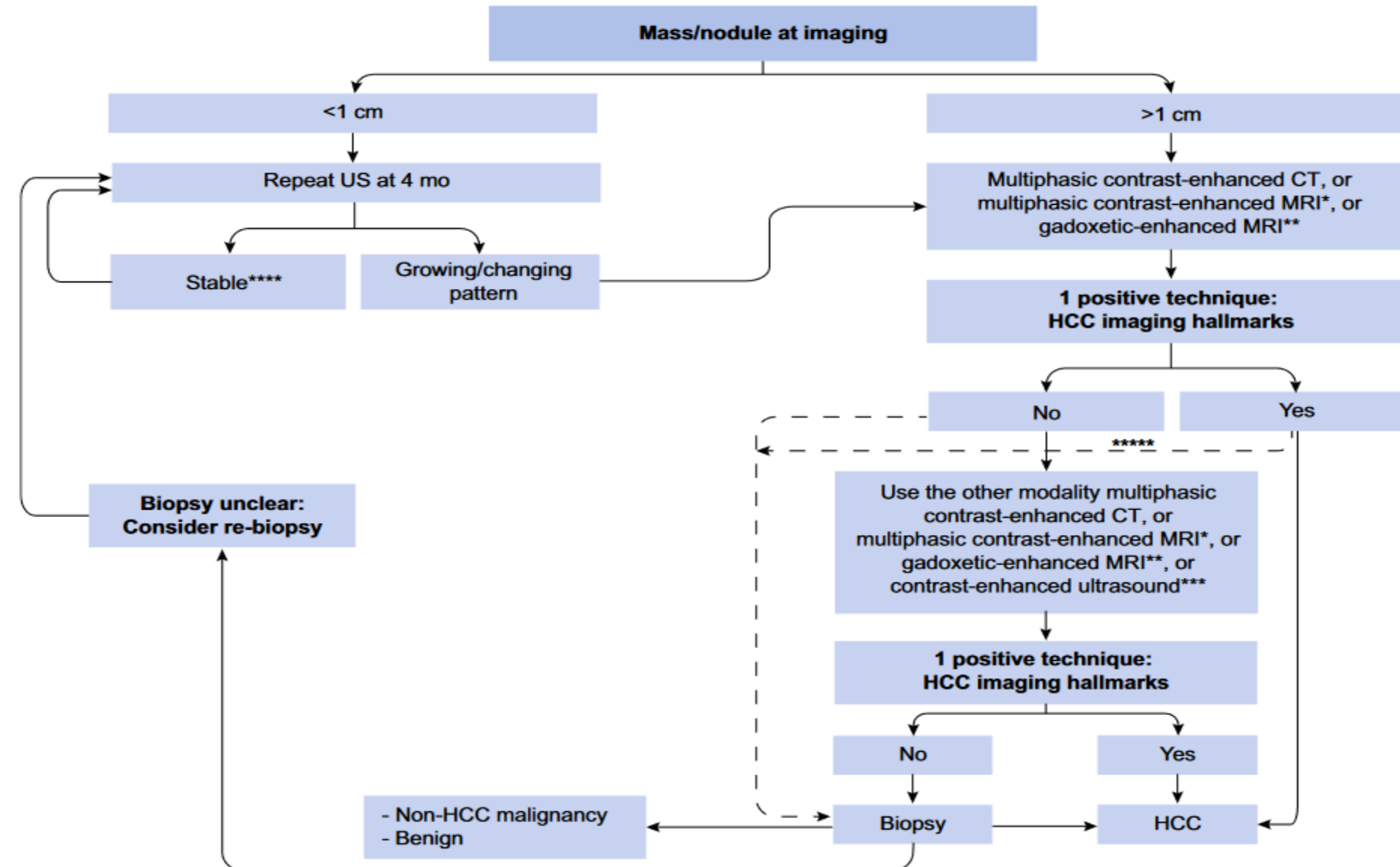
Το παράδειγμα της Ιαπωνίας



2. Χρήση βιοδεικτών

- AFP-L3
- PIVKA-II
- GALAD: age, gender, AFP-L3%, AFP, PIVKA-II
- Υγρή βιοψία

Διάγνωση



1. Η βιοψία της βλάβης δεν είναι απαραίτητη για τη διάγνωση όταν η απεικόνιση είναι συμβατή

2. AFP: Μόλις 10-20% των πρώιμων ΗΚΚ έχει ↑ AFP