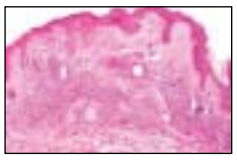
Επιτήρηση ομάδων υψηλού κινδύνου για ΗΚΚ



Πρώιμη διάγνωση

MELANIE DEUTSCH
Επιμελήτρια Α΄ ΕΣΥ, Β΄ Πανεπιστημιακή Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Η σημασία της επιτήρησης

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ) αποτελεί μια σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας κυρίως στους ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια. Η ακριβής έναρξη της καρκινογένεσης υπό μορφή νεοπλασματικής εξαλλαγής περιοχών από τους πολλαπλούς αναγεννετικούς όζους του κιρρωτικού ήπατος είναι άγνωστη. Για αρκετά χρόνια η ανάπτυξη των νεοπλασματικών όζων παραμένει υποκλινική και ασυμπτωματική. Πιθανολογείται ότι ο χρόνος υποδιπλασιασμού των κυττάρων του ΗΚΚ κυμαίνεται μεταξύ ενός έως 19 μηνών με μέσο όρο 6 μήνες[1,2].

Παλαιότερες μελέτες έχουν καταγράψει τη φυσική πορεία του ΗΚΚ σε ασθενείς χωρίς θεραπεία. Σε γενικές γραμμές είναι αποδεκτό ότι το ΗΚΚ εμφανίζεται κυρίως σε περιπτώσεις ασθενών με προχωρημένη ηπατική νόσο, συγκεκριμένα κίρρωση[3]. Το στάδιο της ηπατικής νόσου και το μέγεθος του όγκου κατά τη διάγνωση φαίνεται να έχουν ιδιαίτερη προγνωστική σημασία. Η επιβίωση ασθενών με ΗΚΚ και κίρρωση του ήπατος σταδίου Α και Β κατά Child-Pugh που δεν έχουν υποβληθεί σε θεραπεία κυμαίνεται μεταξύ 50% και 90% στο ένα χρόνο ενώ στο στάδιο C είναι μόνο 20%[2,4]. Αντίστοιχα η επιβίωση χωρίς θεραπεία στον ένα χρόνο είναι 81-100% σε περιπτώσεις όγκων μικροτέρων από πέντε εκατοστά και 17-21% στους μεγαλύτερούς όγκους[5].

Τα επόμενα χρόνια, παράλληλα με την ανάπτυξη θεραπευτικών δυνατοτήτων για το ΗΚΚ, φάνηκε να είναι σημαντική η έγκαιρη ανεύρεση του όγκου σε πρώιμο στάδιο. Προτάθηκε επομένως να υποβληθούν οι ομάδες υψηλού κίνδυνου τόσο σε συστηματικό screening όσο κυρίως σε προγράμματα επιτήρησης (ορισμοί: screening είναι η εφαρμογή διαγνωστικών δοκιμών σε ασθενείς με κίνδυνο για ΗΚΚ, και επιτήρηση είναι η συστηματική εφαρμογή των δοκιμών για screening).

Μια σωστή επιτήρηση πρέπει να έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της θνητότητας από τη συγκεκριμένη νόσο. Ωστόσο και αυτό αρχικά δεν μπόρεσε να επιτευχθεί στην περίπτωση του ΗΚΚ.

Σχεδόν όλες οι μελέτες που έχουν γίνει με σκοπό την ανάδειξη της σημασίας της επιτήρησης πριν από την εποχή των μεταμοσχεύσεων, δεν απέδειξαν ότι μια συστηματική επιτήρηση βελτιώνει την επιβίωση[6,7,8,9]. Υπάρχουν μόνο δυο τυχαιοποιημένες μελέτες που περιλαμβάνουν και ομάδα μαρτύρων (επιτήρηση versus μη). Η μεγαλύτερη έγινε στην Κίνα και περιλάμβανε 18816 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ίο HBV. Οι 9373 υποβλήθηκαν σε έλεγχο με υπερηχογράφημα και προσδιορισμό της άλφα φετοπροτείνης κάθε 6 μήνες, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς όχι. Στην ομάδα μαρτύρων βρέθηκαν 51 περιπτώσεις ΗΚΚ και 86 στην ομάδα υπό επιτήρηση. Παρόλο που οι ασθενείς στην ομάδα επιτήρησης βρέθηκαν με μικρού μεγέθους ΗΚΚ και οι πιο πολύ υποβλήθηκαν σε χειρουργική αφαίρεση τον όγκων, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στη συνολική επιβίωση στις δυο ομάδες ασθενών (OR 0.81; 95% CI 0.54 to 1.22). Τα συμπεράσματα της μεγάλης αυτής μελέτης ήταν αρνητικά όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα της επιτήρησης[10].

Η σημασία της επιτήρησης γίνεται ακόμα πιο σύνθετη όταν στην αποτελεσματικότητα συμπεριλαμβάνεται και ο παράγοντας κόστος.

Σε μια μελέτη από την Ιταλία 313 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος περιλήφθησαν σε ένα πρόγραμμα επιτήρησης μέσης διάρκειας 56 μηνών. Άλλοι 104 διαδοχικοί ασθενείς με τυχαία διαγνωσμένη ΗΚΚ περιλήφθησαν σε ομάδα ελέγχου. Στη διάρκεια του προγράμματος επιτήρησης διαγνώστηκαν 61 ασθενείς με ΗΚΚ (4.1% /έτος παρακολούθησης) . Η επιβίωση των ασθενών με ΗΚΚ που διαγνώστηκαν στα πλαίσια του προγράμματος ήταν μεγαλύτερη από τους ασθενείς με ΗΚΚ που διαγνώστηκαν τυχαία (45% vs 31.7% στα 3 χρόνια). Από την άλλη πλευρά όμως στη μελέτη αυτή (όπως και σε άλλες) τέθηκε και το σημαντικό ερώτημα του κόστους. Βρέθηκε ότι το πρόγραμμα επιτήρησης είχε κόστος 113.534 δολάρια για κάθε χρόνο ζωής που σώθηκε, κόστος που στην Ιταλία θεωρήθηκε υπερβολικό σε σχέση με το αντίστοιχο κόστος του προγράμματος επιτήρησης του καρκίνου του μαστού που κυμαίνεται μεταξύ 13.000-28.000δολάρια και είναι σαφώς πιο αποτελεσματικό[11]. Το πρόβλημα ήταν ότι ένα υψηλού κόστους πρόγραμμα επιτήρησης, όπως είναι αυτό του ΗΚΚ, πρέπει να μπορεί να προσφέρει μια αποτελεσματική θεραπεία για να δικαιολογήσει το κόστος. Τα επόμενα χρόνια, η ανάπτυξη ριζικών θεραπευτικών δυνατοτήτων στον ΗΚΚ, όπως η μεταμόσχευση ήπατος, άλλαξε την τύχη των προγραμμάτων επιτήρησης και καθιέρωσε σαφώς τη σημασία της πρώιμης διάγνωσης του νεοπλάσματος.

Το 1996 αποδείχτηκε από Ιταλούς ερευνητές ότι η μεταμόσχευση ήπατος που δίνει τη δυνατότητα πλήρους αφαίρεσης του όγκου αλλά και του υπόλοιπου προ-καρκινογόνου ηπατικού ιστού έχει εξαιρετικά αποτελέσματα (75% 5ετής επιβίωση[12,13]) όταν πρόκειται για όγκο σταδίου T1-T2 ορίζοντας τα «κριτήρια Milano»[14]. Ακολούθως το 1997 το UNOS (United Network for Organ Sharing) στις ΗΠΑ έδωσε εξαιρετική προτεραιότητα στη λίστα για μεταμόσχευση σε ασθενείς με μικρό ΗΚΚ (σταδίου T1-T2). Επιπλέον, επεμβατικοί μέθοδοι (εμβολισμός, χημειοεμβολισμός, ραδιοσυχνότητες, κ.λπ.) που έχουν σκοπό τη «μείωση» του όγκου, αυξάνουν την ομάδα των ασθενών που είναι κατάλληλοι για μεταμόσχευση ήπατος. Δυστυχώς και σήμερα οι πιο πολλοί ασθενείς με ΗΚΚ κρίνονται ακατάλληλοί για μεταμόσχευση κυρίως λόγω προχωρημένης νόσου κατά τη διάγνωση.

Αντίθετα με τα συμπεράσματα των αρχικών αρνητικών μελετών, στην εποχή της μεταμόσχευσης οριστικοποιήθηκε η σημασία της επιτήρησης των ασθενών με κίρρωση του ήπατος για ΗΚΚ ως πολύ σημαντική μέθοδος βελτίωσης της επιβίωσης. Ουσιαστικά σήμερα η ποιότητα της επιτήρησης για ΗΚΚ αξιολογείται με βάση την αποτελεσματικότητά της να παραπέμπει τους ασθενείς για μεταμόσχευση ήπατος. Κυρίως μετά από τις δυο συναινετικές συναντήσεις στις ΗΠΑ του AASLD (American association for the Study of Liver Disease) το 2005[15] και στην Ευρώπη του EASL (European Association for Study of the Liver) το 2001[16] ο έλεγχος για την ύπαρξη ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση θεωρείται σήμερα το «Standard of care». Για το λόγω αυτό οι σύγχρονες μελέτες, δεν πρέπει για λόγους ηθικής να περιλαμβάνουν ομάδα μαρτύρων που δεν θα υποβάλλονται σε επιτήρηση.

Την ιστορική αυτή πορεία την περιγράφει εξαιρετικά μελέτη από την Ιταλία με 417 κιρρωτικούς ασθενείς που παρακολουθήθηκαν τα τελευταία 15 χρόνια με τακτικό έλεγχο με υπερηχογράφημα[17]. Οι ασθενείς χωρίσθηκαν σε τρεις πενταετίες με χρονολογική σειρά. Συνολικά ΗΚΚ βρέθηκε σε 112 ασθενείς (3,4%/χρόνο). Η θνητότητα μειώθηκε σημαντικά από 45% στην πρώτη πενταετία σε 37% στη δεύτερη και 10% στην τρίτη, υπογραμμίζοντας ότι η βελτίωση των θεραπευτικών δυνατοτήτων έκαναν αποτελεσματικότερη τη σημασία της επιτήρησης.

Μια άλλη πρόσφατη μελέτη από τις ΗΠΑ είχε σκοπό να αποδείξει ότι μια ποιοτική επιτήρηση των ομάδων υψηλού κινδύνου έχει σημαντική συσχέτιση με την πρόγνωση της νόσου κυρίως μέσω της δυνατότητας πρόσβασης σε μεταμόσχευση ήπατος[18].

Διακόσιοι εξήντα εννέα ασθενείς με κίρρωση ήπατος και ΗΚΚ κατατάχτηκαν αναδρομικά σε τρεις ομάδες ανάλογα με την ποιότητα της επιτήρησης που είχαν λάβει πριν από τη διάγνωση. Η πρώτη ομάδα είχε 172 ασθενείς που είχαν υποβληθεί το τελευταίο χρόνο πριν από την διάγνωση σε "standard of care" έλεγχο ο οποίος θεωρήθηκε να είναι ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα τους τελευταίους 12 μήνες. Μια δεύτερη ομάδα ασθενών ήταν γνωστοί κιρρωτικοί αλλά δεν είχαν υποβληθεί σε συστηματικό έλεγχο και η τρίτη ομάδα περιλάμβανε ομάδα ασθενών που διαγνώστηκε τυχαία ΗΚΚ χωρίς να είναι γνωστοί κιρρωτικοί. 60 ασθενείς με πρώιμο ΗΚΚ (κριτήρια Milano) υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ήπατος με τριετή επιβίωση 81% σε σχέση με 12% που δεν υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση. ΗΚΚ σε πρώιμο στάδιο διαγνώστηκε στο 70% των ασθενών στην ομάδα επιτήρησης σε σχέση με 37% στην ομάδα που δεν είχε συστηματική επιτήρηση και μόνο 18% στην ομάδα που δεν ήταν γνωστή η κίρρωση. Ωστόσο μόνο το 32%, 13% και 7% των ασθενών αντίστοιχα υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση και η συνολική επιβίωση στα 5 χρόνια ήταν 39%, 27% και 12% (κάθε $P<0.05$).

Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής θέτουν ζητήματα προς συζήτηση. Αποδεικνύουν ότι η έννοια της « επιτήρησης» και σήμερα -το 2008 στο δυτικό κόσμο- δεν είναι ακόμα ευρέως γνωστή και δεν εφαρμόζεται από όλους τους ιατρούς που παρακολουθούν ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα. Ο ορισμός των ερευνητών του "standard of care" ως ένας έλεγχος με υπερηχογράφημα το τελευταίο χρόνο αποδεικνύει επίσης ότι και η «ελάχιστη επιτήρηση» είναι πολύ πιο αποτελεσματική από την «καθόλου επιτήρηση».

Άλλο σημαντικό εύρημα είναι το ότι στο 18% των ασθενών με ΗΚΚ δεν ήταν γνωστή η κίρρωση. Φαίνεται ότι ο κίνδυνος για ΗΚΚ προϋπάρχει πολύ πιο πριν από τις άλλες επιπλοκές της κίρρωσης, όπως ο ασκίτης, οι κιρσοί οισοφάγου που κάνουν κλινικά έκδηλη την κίρρωση. Η διάγνωση της κίρρωσης σε στάδιο Α κατά Child-Pugh είναι σχετικά δύσκολη αλλά παρά πολύ σημαντική για να δώσει το «σήμα έναρξης» της επιτήρησης για ΗΚΚ . Εκτός της βιοψία ήπατος με τα γνωστά προβλήματά της, σε αυτό το σημείο είναι σημαντικό να υπογραμμιστεί ο ρόλος των μη επεμβατικών ορολογικών δεικτών της κίρρωσης και της ελαστινόγραφίας (Fibroscan) που θα συνεισφέρουν σημαντικά στη μελλοντική ποιότητα της επιτήρησης για ΗΚΚ.

Ποιες ομάδες ασθενών χρειάζονται επιτήρηση

Η απόφαση να ενταχτεί ένας ασθενής σε ένα πρόγραμμα επιτήρησης καθορίζεται από το επίπεδο κινδύνου. Στην περίπτωση του ΗΚΚ θεωρείται, βάσει υπολογισμών κόστους-οφέλους, ότι η ένταξη σε πρόγραμμα επιτήρησης πρέπει να εφαρμοστεί σε ομάδες ασθενών που ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι 1,5%/χρόνο. Ο υπολογισμός του κίνδυνου για την ανάπτυξη ΗΚΚ βάσει επιδημιολογίας ή κλινικής εικόνας είναι πολύ δύσκολος. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι έχουν οριστεί σαφώς παράγοντες αυξημένου κινδύνου. Το ανδρικό φύλο και η μεγαλύτερη ηλικία έχει αποδειχτεί ότι συνδυάζονται με αυξημένη επίπτωση ΗΚΚ. Στην περίπτωση της ηπατίτιδας Β και κυρίως σε συγκεκριμένες ενδημικές γεωγραφικές περιοχές (Μεσόγειος, Ασία) σημασία έχει η ηλικία απόκτησης της λοίμωξης[19]. Παράλληλα, για άλλες συγκεκριμένες ομάδες ασθενών (όπως ασθενείς με συνλοίμωξη HBV/HCV, HIV, κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, κ.λπ.) υπάρχει αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ και σε πολύ μικρότερες ηλικίες.

Ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου, ανεξαρτήτου αιτιολογίας, είναι η ύπαρξη κίρρωσης[20]. Αν η κίρρωση είναι ιογενούς αιτιολογίας και συνδυάζεται και με κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης, ο κίνδυνος αυξάνεται σημαντικά[21,22].

Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ είναι 100 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Σε καυκάσιους ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας Β, το ΗΚΚ εμφανίζεται συνήθως σε έδαφος κίρρωσης (επίπτωση >2%/ χρόνο). Σε άλλες περιοχές όπως η Αφρική και η Νότια-Ανατολική Ασία, σε συνδυασμό με τις άλλες ογκογενετικές ουσίες όπως η αφλατοξίνη[23], μπορεί να διαγνωστεί ΗΚΚ και σε μη κιρρωτικό ήπαρ (επίπτωση 0.4-0.6%)[24,25]. Η θεραπεία της ηπατίτιδας Β μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ[26,27] αλλά δεν τη μηδενίζει. Φαίνεται ότι είναι φρόνιμο να συνεχίζεται η επιτήρηση για ΗΚΚ και μετά από επιτυχημένη θεραπεία.

Στην περίπτωση της ηπατίτιδας C, η ετήσια επίπτωση μετά τη διάγνωση της κίρρωσης είναι μέγιστη και κυμαίνεται μεταξύ 6 και 8%/ χρόνο[28]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C είναι 20 φορές μεγαλύτερος από ότι στο γενικό πληθυσμό. Σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C που υποβλήθηκαν σε θεραπεία η επίπτωση του ΗΚΚ ήταν σημαντικά μειωμένη[29]. Παρόλο αυτά δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η κάθαρση του ιού της ηπατίτιδας C είχε ως αποτέλεσμα την πλήρη εξάλειψη του κινδύνου ΗΚΚ. Συνιστάται κυρίως σε ασθενείς με κίρρωση του ήπατος που είχαν υποβληθεί σε επιτυχή θεραπεία να συνεχίζεται η επιτήρηση για ΗΚΚ. ⇨

Σε ασθενείς με συνλοίμωξη HIV/ HCV ή/και HBV η ηπατική νόσος εξελίσσεται ταχύτερα και επομένως αυξάνεται και ο κίνδυνος ανάπτυξης ΗΚΚ. Μετά τη εποχή HAART, το ΗΚΚ φαίνεται να ευθύνεται για το 25% των θανάτων στη ομάδα των ασθενών αυτών.

Η επίπτωση ΗΚΚ στην αλκοολική κίρρωση είναι επίσης σημαντική. Η αλκοολική κίρρωση αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΗΚΚ. Σε μελέτη το 32% των περιπτώσεων ΗΚΚ αναπτύχθηκε σε έδαφος αλκοολικής κίρρωσης[30].

Μετά την αναγνώριση της στεατοηπατίτιδας ως αιτία κίρρωσης παραμένει η ερώτηση αν αυτή αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για ΗΚΚ. Μέχρι σήμερα λίγες είναι οι μελέτες που συνδυάζουν την ανάπτυξη ΗΚΚ με τη λιπώδη νόσο του ήπατος[31].

Η αιμοχρωμάτωση, παρόλο που είναι σπάνια, αποτελεί μια γνωστή αιτία ηπατικής κίρρωσης και προδιαθέτει στην ανάπτυξη ΗΚΚ. Η ετήσια επίπτωση στην ομάδα των ασθενών αυτών είναι 5%[32], επομένως καθίσταται σημαντική η αυστηρή επιτήρηση τους.

Στην πρωτοπαθή χολική κίρρωση είναι αυξημένος ο κίνδυνος κυρίως στους άντρες[33] αλλά σε πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα αποδείχτηκε ότι 15% των ασθενών σε στάδιο IV της πρωτοπαθούς χολικής κίρρωσης ανέπτυξαν ΗΚΚ σε διάστημα 10 χρόνων παρακολούθησης[34], υπογραμμίζοντας την ανάγκη να περιληφθούν όλοι οι ασθενείς με προχωρημένη πρωτοπαθή χολική κίρρωση σε πρόγραμμα επιτήρησης[35]. Στην περίπτωση της αυτοάνοσης ηπατίτιδας και της νόσου Wilson η επίπτωση είναι άγνωστη.

Οι ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια που είναι στη λίστα για μεταμόσχευση ήπατος επίσης πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για την ύπαρξη ΗΚΚ. Στις ΗΠΑ η ανεύρεση ΗΚΚ σημαίνει προτεραιότητα στη λίστα.

Σήμερα η επιτήρηση για την ύπαρξη ΗΚΚ συνιστάται στις εξής ομάδες υψηλού κινδύνου[36]:

1. Ασθενείς (άνδρες ή γυναίκες) με γνωστή χρόνια ηπατίτιδα από τον ιό της ηπατίτιδας Β κυρίως στις περιπτώσεις
   - Με ενεργό ιικό πολλαπλασιασμό.
   - Ασιάτες άνδρες >40 χρονών ή γυναίκες >50 χρονών.
   - Αφρικανοί ασθενείς >20 χρονών.
   - Όλοι οι ασθενείς με κίρρωση του ήπατος.
   - Ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό ΗΚΚ.
   - Ασθενείς χωρίς κίρρωση αλλά με υψηλό HBV-DNA και αυξημένη νεκρόφλεγμονώδη δραστηριότητα
2. Ασθενείς (άνδρες οι γυναίκες) με κίρρωση ήπατος από τον ιό της ηπατίτιδας C.
3. Ασθενείς (άνδρες οι γυναίκες) με κίρρωση λόγω γενετικής αιμοχρωμάτωσης.
4. Άνδρες με κίρρωση ήπατος από κατάχρηση αιθυλικής αλκοόλης που έχουν διακόψει τη χρήση και δείχνουν καλή συμμόρφωση.
5. Άνδρες με πρωτοπαθή χολική κίρρωση

Στις περιπτώσεις ασθενών με κίρρωση του ήπατος αυτοάνοσης αιτιολογίας, με πρωτοπαθή χολική κίρρωση και στις γυναίκες με αλκοολική κίρρωση και πρωτοπαθής χολική κίρρωση υπάρχει μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ.

Το ίδιο ισχύει στους ασθενείς με χρόνια ηπατικά νοσήματα που δεν είναι στο στάδιο της κίρρωσης.

Μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στα προγράμματα επιτήρησης

Σήμερα η επιτήρηση για την πρώιμη διάγνωση ΗΚΚ περιέχει δυο είδους εξετάσεις: οι ορολογικές δοκιμασίες [τον προσδιορισμό κυρίως της αλφα-φετοπρωτεΐνης (AFP) και τις απεικονιστικές μεθόδους (κυρίως το υπερηχογράφημα)].

Η AFP συντίθεται στα εμβρυϊκά ηπατοκύτταρα και η μέτρηση των επιπέδων της στον ορό είναι η καλύτερα μελετημένη δοκιμασία ανίχνευσης. Η AFP χρησιμοποιείται ευρέως σαν καρκινικός δείκτης στον ΗΚΚ. Τα φυσιολογικά επίπεδα AFP στον ορό είναι 10-20ng/ml. Επίπεδα >400ng/ml θεωρούνται διαγνωστικά για ΗΚΚ. Ωστόσο η αξιολόγηση των επιπέδων AFP εμφανίζει αρκετές δυσκολίες[37]. Τα δυο τρίτα των ΗΚΚ που είναι μικρότερα από 4 εκατοστά έχουν επίπεδα AFP μικρότερα από 200 ng/ml, ενώ το 20% των μεγάλων όγκων έχουν φυσιολογική τιμή AFP.

Από την άλλη πλευρά, θετικές τιμές AFP μεταξύ 20-250 ng/ml μπορούν να εμφανιστούν στις οξείες ιογενείς ηπατίτιδες ως δείκτης ηπατικής αναγέννησης ή στην περίπτωση αναγεννητικών όζων στην κίρρωση[38]. Πάντως μια προοδευτική αύξηση των τιμών της AFP σε ένα χρονικό διάστημα παρακολούθησης, έστω και αν οι τιμές δεν ξεπερνούν τα 400ng/ml, είναι ενδεικτική για ΗΚΚ.

Στις ΗΠΑ το UNOS επιτρέπει να περιληφθούν ασθενείς στη λίστα για μεταμόσχευση και μόνο βάσει αυξημένης AFP ανεξαρτήτως αν οι απεικονιστικοί μέθοδοι δεν αποδεικνύουν ύπαρξη εστιακής βλάβης.

Η AFP ως δοκιμασία μαζικού ελέγχου (screening), (για τιμές ανώτερα του φυσιολογικού) έχει συνολική ευαισθησία 39-64%, ειδικότητα 76-91% και μια θετική προγνωστική αξία 9-32%. Αξιολογώντας υψηλές τιμές AFP >400 ng/dl η θετική προγνωστική αξία της δοκιμής αυτής επίσης δεν ξεπερνά το 60%.

Ο ρόλος της AFP στην έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ μελετήθηκε σε μερικές σειρές μεταξύ των οποίων η μεγαλύτερη έγινε στην Αλάσκα, μια περιοχή με μεγάλο αριθμό ασθενών με λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδα Β (ασθενείς που λόγω γεωγραφικής ιδιαιτερότητας δεν έχουν πρόσβαση σε υπερηχογράφημα). Από το 1982 μέχρι και το 1998 έγιναν 18.299 προσδιορισμοί AFP σε 2.230 HBsAg θετικούς ασθενείς[39]. ΗΚΚ βρέθηκε σε 20 ασθενείς, με 5 περιπτώσεις προχωρημένου ανεγχείρητου όγκου και 14 περιπτώσεις που υποβλήθηκαν σε ηπατεκτομή. Σε σχέση με τον πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών με χρόνια λοίμωξη που ελέγχθηκε οι περιπτώσεις ΗΚΚ που διαγνώστηκαν με τη βοήθεια της AFP ήταν μάλλον λίγες.

Ανάλογα, σε μια αντίστοιχη μελέτη σε 1069 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος από τον ιό της ηπατίτιδας Β που υποβλήθηκαν σε έλεγχο μόνο με AFP διαγνώστηκαν 14 καρκίνοι και μόνο 6 από αυτούς ήταν σε πρώιμο στάδιο και υποβλήθηκαν επιτυχώς σε ηπατεκτομή[40].

Επόμενος, η AFP ως δοκιμασία εκλογής για την επιτήρηση για ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια δεν φαίνεται να είναι η πιο κατάλληλη. Έχει παρατηρηθεί ότι στην περίπτωση του ΗΚΚ η δομή της AFP μπορεί να αλλάζει (ΗΚΚ ειδική γλυκο-μορφή) με αποτέλεσμα να μην είναι εφικτή η ανίχνευσή της με τους γνωστούς εργαστηριακούς μεθόδους. Γι' αυτό το λόγο έχουν αναπτυχθεί τελευταία εναλλακτικές μέθοδοι εργαστηριακής προσπέλασης[41], που όμως ακόμα δεν είναι διαθέσιμες για ευρεία χρήση και ούτε φάνηκε να έχουν πολύ μεγαλύτερη διαγνωστική αξία από την κλασική μέθοδο της AFP.

Ένα από αυτά τα εναλλακτικά τεστ είναι η des-gamma-carboxy prothrombin (DGCP) ή αλλιώς prothrombin induced by vitamin K absence II (PIVKA II)[42]. Οι πιο πολλές μελέτες όμως υπογραμμίζουν τη χρησιμότητα του τεστ αυτού κυρίως στη διάγνωση του ΗΚΚ αλλά όχι στην επιτήρηση. Άλλα τεστ που έχουν προταθεί για screening αλλά δεν έχουν ακόμα μελετηθεί επαρκώς ούτε χρησιμοποιούνται ευρέως είναι το πηλίκο της γλυκοζυλιωμένης AFP (L3-AFP) σε σχέση με την ολική AFP[43], η alpha fucosidase[44] και το glypican 3[45]. Η μελέτη του προτεωνομικού προφίλ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί στο μέλλον αλλά μάλλον όχι στην επιτήρηση.

Η τεχνική του υπερηχογραφήματος μπορεί να ανιχνεύει μεγάλα ΗΚΚ με πολύ καλή ευαισθησία και ειδικότητα, είναι όμως λιγότερο αποτελεσματική στην περίπτωση των μικρότερων όγκων. Η καλή εξειδίκευση του εξεταστή και το κατάλληλο μηχάνημα αποτελούν βασικές προυποθέσεις για τη βελτίωση της διαγνωστικής δυνατότητας των υπερήχων που μπορεί να φτάσει μέχρι 85-95% ευαισθησία στην περίπτωση όγκων διαμέτρου 3-5εκ. και 60-80% ευαισθησία στην ανεύρεση όγκων των 1εκ.[46,47]. Σε γενικές γραμμές η ευαισθησία του υπερηχογραφήματος είναι 65-80%, η ειδικότητα 90% και η θετική προγνωστική αξία 14%, όταν χρησιμοποιείται ως δοκιμασία screening για ΗΚΚ.

Συνδυάζοντας τον υπερηχογραφικό έλεγχο με τα επίπεδα της AFP αυξάνεται σημαντικά η διαγνωστική δυνατότητα αλλά και το κόστος και η πιθανότητα ψευδώς θετικών ευρημάτων. Η επιτήρηση με AFP μόνο έχει 5% ψευδώς θετικά αποτελέσματα, με υπερήχους 2,9% και με τη συνδυασμένη μέθοδο 7,5%.

Το ιδανικό χρονικό διάστημα για την εφαρμογή των μεθόδων επιτήρησης είναι άγνωστο. Βασιζόμενα στη γνώση ότι ο χρόνος υπερδιπλασιασμού του όγκου είναι 6 μήνες συνιστάται έλεγχος με υπερηχογράφημα κάθε 6 μήνες. Συχνότεροι έλεγχοι αυξάνουν την ευαισθησία της μεθόδου αλλά μπορεί να δημιουργούν και σύγχυση λόγω της αύξησης του αριθμού των ψευδώς θετικών[48,49] αποτελεσμάτωνΑντίθετα, φαίνεται ότι ο έλεγχος κάθε 6 μήνες μπορεί να ισοδυναμεί με έλεγχο κάθε χρόνο με σχεδόν τα ίδια αποτελέσματα[50,51]. Στην περίπτωση όμως μικρής αύξησης AFP (μη διαγνωστικής) και παράλληλα αρνητικού υπερηχογραφήματος, θα ήταν χρήσιμος συχνότερος έλεγχος με υπερηχογράφημα (στους τρεις μήνες). Προοπτικές μελέτες ασθενών με κίρρωση ιογενούς αιτιολογίας που υποβλήθηκαν σε επιτήρηση με προσδιορισμό της AFP και με υπερηχογραφικό έλεγχο έδειξαν ότι το 64-87% των όγκων που ανευρέθηκαν ήταν μονήρεις και το 43-75% ήταν μικρότεροι από 3 εκ. Στις μελέτες αυτές 29-66% των ασθενών υποβλήθηκαν σε επιτυχή ηπατεκτομή με προοπτική πλήρους ίασης[52,53,54,55]. Ο ρόλος των άλλων απεικονιστικών μεθόδων όπως η αξονική τομογραφία ή η μαγνητική τομογραφία, είναι αμφίβολος στην επιτήρηση για ΗΚΚ. Τα πρόβλήματα με την αξονική τομογραφία είναι 1) η συχνή έκθεση του ασθενούς σε ακτινοβολία που μπορεί να έχει αρνητικές συνέπειες 2) ο αυξημένος κίνδυνος για ψευδώς θετικά αποτελέσματα και 3) το κόστος.

Κατά τη συναινετική συνάντηση του AASLD θεωρήθηκε ότι η επιτήρηση για ΗΚΚ είναι επαρκής περιλαμβάνοντας μόνο τον έλεγχο με υπερηχογράφημα κάθε 6-12 μήνες. Στις κατευθυντήριες οδηγίες του AASLD (2005) προτείνεται:

- Η επιτήρηση για ΗΚΚ να περιλαμβάνει τη χρήση του υπερηχογραφήματος.
- Η AFP δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί από μόνη της ως δοκιμασία για την έγκαιρη διάγνωση ΗΚΚ.
- Οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε screening κάθε 6-12 μήνες.
- Δεν υπάρχει λόγος μείωσης του χρονικού διαστήματος παρακολούθησης ούτε σε ασθενείς που θεωρούνται αυξημένου κινδύνου.

Από την άλλη πλευρά, οι κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Μελέτης του Ήπατος EASL (2001) και της British Society of Gastroenterology προτείνουν συνδυασμένη χρήση υπερηχογραφήματος και προσδιορισμό της AFP κάθε 6 μήνες.

Στην Ελλάδα δεν έχουν οριστεί ακόμα κατευθυντήριες γραμμές για την επιτήρηση για ΗΚΚ. Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι η Ελλάδα είναι μια σχετικά ενδημική χώρα για την ηπατίτιδα Β και πολλοί ασθενείς, και κυρίως οι μετανάστες, δε γνωρίζουν ότι πάσχουν από χρόνια ηπατίτιδα. Επομένως οι μέθοδοι πρόληψης θα πρέπει να περιλαμβάνουν αρχικά τη σωστή διάγνωση των ομάδων κινδύνου. Σε ασθενείς με γνωστή κίρρωση ο έλεγχος με τον προσδιορισμό της AFP και με υπερηχογράφημα είναι η πιο συνηθισμένη τακτική που ακολουθείται από τους ειδικούς ιατρούς . Ιδιαίτερης σημασίας είναι όμως η τεχνική με την οποία πραγματοποιείται αυτός ο έλεγχος. Κυρίως για τη διενέργεια υπερηχογραφήματος, η εξειδίκευση του εξεταστή και το κατάλληλο μηχάνημα παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Συμπέρασμα

Ο ΗΚΚ είναι νόσος που, λόγω της συχνότητας και της αυξημένης θνητότητάς της, πρέπει να συμπεριληφθεί σε προγράμματα επιτήρησης. Η ανεύρεση των μικρών ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατοπάθεια (κίρρωση) είναι η μοναδική προϋπόθεση για να υποβληθούν σε θεραπευτικές επεμβάσεις που θα αυξήσουν την επιβίωση. Οι σημερινοί μέθοδοι πρώιμης διάγνωσης δεν είναι οι ιδανικότεροι λόγω της σχετικά χαμηλής ευαισθησίας και ειδικότητάς τους. Ο υπερηχογραφικός έλεγχος σε συνδυασμό ή μη με τα επίπεδα AFP κάθε 6 ή 12 μήνες πρέπει να χρησιμοποιείται για την έγκαιρη διάγνωση του ΗΚΚ, υπάρχει όμως ανάγκη για ανάπτυξη αποτελεσματικότερων μεθόδων επιτήρησης.

Βιβλιογραφία

1. Sheu JC, Sung JL, Chen DS. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implication. Gastroenterology 1989; 11:220-4.
2. Barbara L, Benzi G, Galani S. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis; a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival . Hepatology 1992; 89:259-66.
3. Colombo M, deFR, Del NE, et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. N Engl J Med. 1991; 325:675-680.
4. Columbo M, Sangiovanni A. The natural history of hepatocellular carcinoma. Ital J Gastroenterol 1992; 24:95-9.
5. Okazaki N, Yoshino M, Yoshida T, et al. Evaluation of the prognosis for small hepatocellular carcinoma based on tumor volume doubling time. Cancer 1989; 63:2207-10.
6. Franco D, Capussotti L, Smadja C, et al. Resection of hepatocellular carcinomas. Results in 72 European patients with cirrhosis. Gastroenterology. 1990; 98:733-738.
7. Yuen MF, Cheng CC, Lauder IJ, et al. Early detection of hepatocellular cancer increases the chance of treatment: Hong Kong experience. Hepatology 2000; 31:330-335.
8. Zhou XD, Tang ZY, Yamg BH, Zhang BH. Hepatocellular carcinoma: the role of screening. Asian Pac Cancer Prev. 2000; 1:121-126.
9. Chen TH, Chen CJ, Yen MF, et al. Ultrasound sceening and risk factors for death from hepatocellular carcinoma in a high risk group in Taiwan. Int J Cancer 2002; 98:257-261.
10. Yang B, Zhang B, Xu Y, et al. Prospective study of early detection for primary liver cancer. J Cancer Res Clin Oncol 1997; 123:357-360.
11. Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, et al. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effective analysis. Gut 2001; 48:251-259.
12. Befeler AS, Hayashi PH, Di Biscelie AM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2005; 128:1752-1764.
13. Hayashi PH, Trotter JF, Forman L, et al. Impact of pretransplant diagnosis of hepatocellular carcinoma on cadaveric liver allocation in the era of MELD. Liver Transpl 2004; 10:42-48.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis N Engl J Med. 1996; 334:693-699.
15. Bruix J, Sherman M. Practice Guidelines Committee, American Association for the Study of Liver Disease. Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2005; 42:1208-1236.
16. Bruix J, Sherman M, Llovet JM, et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol.2001; 35:421-430.

17. Sangiovanni A, del Ninni E, Fasani P, de Fazio C, Ronchi G, et al. Increased survival of cirrhotic patients with a hepatocellular carcinoma detected during surveillance. Gastroenterology 2004; 126:1005-1014.
18. Stravitz RT, Heuman DM, Chand N, et al. Surveillance for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis improves outcome. Am J of Medicine 2008; 121:119-126.
19. Bosch FX, Ribes J, Borras J. Epidemiology of primary liver cancer. Semin Liv Dis 1999; 19:271-286.
20. Zaman SN, Melia WM,Johnson RD, Portmann BC, et al. Risk factors in development of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: prospective study of 613 patients. Lancet 1985; 1:1357-1360.
21. Poynard T, Aubert A, Lazizi Y, Bedossa P, et al. Independent risk factors for hepatocellular carcinoma in French drinkers. Hepatology 1991; 13:896-901.
22. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease N Engl J Med 1993; 325:675-680.
23. Yeh FS, Yu MC, Mo CC, Luo S, et al. Hepatitis B virus, aflatoxins, and hepatocellular carcinoma in Southern Guangxi, China. Cancer Res 1989; 49:2506-2509.
24. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in Western European patients with cirrhosis type B. The EUROHEP Study Group on hepatitis B virus and cirrhosis. Hepatology 1995; 21:77-82.
25. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis. A prospective study. Gastroenterology 1986; 90:263-267.
26. Niederau C, Heintges T, Lange S, Goldmann G, et al. Long term follow up of HBeAg positive patients treated with interferon alpha for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1996; 334:1422-1427.
27. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. N Engl J Med 2004; 351:1521-1531.
28. Degos F, Christidis C, Ganne-Carrie N, Farmachidi JP, et al. Hepatitis C virus related cirrhosis: time to occurrence of hepatocellular carcinoma and death. Gut 2000; 47:131-136.
29. Camma C, Giunta M, Andreone P, Craxi A. Interferon and prevention of hepatocellular carcinoma in viral cirrhosis: an evidence based approach. J Hepatol 2001; 34:593-602.
30. Hassan MM, Hwang LY, Hatten CJ, Swaim M, Li D, Abbruzzese JL et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. Hepatology 2002; 36:1206-1213.
31. Hashizume H, Sato K, Takagi H, Hirokawa T, Kojima A, Sohara N, Kakizaki S, Mochida Y, Shimura T, Sunose Y, Ohwada S, Mori M. Primary liver cancers with non-alcoholic steatohepatitis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2007; 19(10):827-34.
32. Fargion S, Fracanzani AL, Pipernoi A, Braga M, et al. Prognostic factors for hepatocellular carcinoma in genetic hemochromatosis. Hepatology 1994; 20:1426-1431.
33. Jones DE, Metcalf JV, Collier JD, Bassedine MF, James OF. Hepatocellular carcinoma in primary billiary cirrhosis and its impact on outcomes. Hepatology 1997; 26:1138-1142.
34. Deutsch M, Papatheodoridis GV, Tzakou A, Hadziyannis SJ. Risk of hepatocellular carcinoma and extrahepatic malignancies in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan; 20(1):5-9.
35. Piscaglia F, Sagrini E. Malignancies in primary biliary cirrhosis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2008 Jan; 20(1):1-4.
36. Ryder SD Guidelines for the diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) in adults Gut 2004; 52(Suppl III):iii1-iii8.
37. Sherman M, Alphafetoprotein: An obituary. J Hepatol 2001; 34:603-605.
38. Lok ASF, Lai CL. Alpha-fetoprotein monitoring in Chinese patients with chronic hepatitis B virus infection: role in the early detection of hepatocellular carcinoma. Hepatology 1989; 9:110-15.
39. McMahon BJ, Alberts SR, Wainwright RB, et al. Hepatitis B related sequelae. Prospective study of 1400 hepatitis B surface antigen positive Alaskan native carriers. Arch Int Med 1990; 150:1051-4.
40. Sherman M, Peltkian KM, Lee C. Screening for hepatocelular carcinoma in chronic carriers of hepatitis B virus: incidence and prevalence of hepatocellular carcinoma in a North American urban population. Hepatology 1995; 22:432-8.
41. Taketa K, Endo Y, Sekiya C. A collaborative study for the evaluation of lectin-reactive alpha fetoprotein in early detection of hepatocellular carcinoma. Cancer Res 1993; 53:5419-23.
42. Izuno K, Fujiyama S, Yamasaki K, Sato M, Sato T. Early detection of hepatocellular carcinoma associated with cirrhosis by combined assay of des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein: a prospective study. Hepatogastroenterology 1995; 42:387-393.
43. Yamashita F, Tanaka M, Satomura S, Tanikawa K. Monitoring of lectin-reactive alpha-fetyoproteins in patients with hepatocellular carcinoma treated using transcatheter arterial embolization. Eur J Gastroenterol hepatol 1995; 627-633.
44. Giardina MG, Matarazzo M, Morante R, Lucariello A, et al. Serum alpha fucosidase activity and early detection of hepatocellular carcinoma: a prospective study of patients with cirrhosis. Cancer 1998; 83:2468-2474.
45. Capurro M, Wanless IR, Sherman M, Deboer G, Shi W, et al. Glypican-3: a novel serum and histochemical marker for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2003; 125:89-97.

IG