



ΕΘΝΙΚΟ & ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ  
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

# Εστιακές βλάβες ήπατος

**Ευάγγελος Χολόγκιτας**

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, ΕΚΠΑ  
Α' Παθολογική Κλινική, ΓΝΑ «ΛΑΙΚΟ»

ΚΑΤ' ΕΠΙΛΟΓΗΝ ΜΑΘΗΜΑ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΑ  
13-17 Δεκεμβρίου 2021

# Εστιακές βλάβες ήπατος

- Καλοήθεις όγκοι ήπατος
- Κακοήθεις βλάβες ήπατος

# Εστιακές βλάβες ήπατος

- Καλοήθεις όγκοι ήπατος
- Κακοήθεις βλάβες ήπατος

# Καλοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος

- Αποτελούν μια ετερογενή ομάδα «εστιακών βλαβών» διαφορετικής κυτταρικής προέλευσης.
- Η **μαγνητική τομογραφία** ήπατος είναι εξέταση υψηλής διαγνωστικής αξίας.
- Η πρακτική σημασία της διάγνωσης των καλοήθων εστιακών βλαβών του ήπατος είναι ο χειρισμός σπάνιων αλλά σοβαρών επιπλοκών (αιμορραγία, κακοήθης εξαλλαγή) και η ΔΔ από έναν κακοήθη όγκο του ήπατος.

# Καλοήθεις εστιακές βλάβες ήπατος

## ❖❖ Κύστη

❖❖ Το αιμαγγείωμα **δεν** χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία, εκτός από τα γιγαντιαία συμπτωματικά αιμαγγειώματα.

❖❖ Η εστιακή οζώδης υπερπλασία **δεν** χρειάζεται παρακολούθηση ή θεραπεία.

❖❖ Το ηπατοκυτταρικό αδένωμα σχετίζεται με τα οιστρογόνα/ανδρογόνα και **έχει δυνητικά σοβαρές επιπλοκές, όπως αιμορραγία και κακοήθη εξαλλαγή.**

## Επιδημιολογία καλοήθων εστιακών βλαβών ήπατος

	Αιμαγγείωμα	Κύστη	Εστιακή οζώδης υπερπλασία	Ηπατοκυτταρικό αδένωμα
Αριθμός ατόμων*	1640 (3,6%)	2631 (5,8%)	81 (0,2%)	19 (0,04%)
Ηλικία (έτη) **	53±15	65±13	38±14	41±12
Φύλο (γυναίκες)*	879 (54%)	1477 (56%)	70 (86%)	16 (84%)

# Απλές κύστεις

- Οι απλές κύστεις είναι κυστικοί σχηματισμοί που περιέχουν διαυγές υγρό και δεν επικοινωνούν με το ενδοηπατικό χοληφόρο δέντρο
- Πολύ λίγες εξελίσσονται σε μέγεθος.
- Πιο συχνά ανευρίσκονται στον **δεξιό λοβό** και συχνότερα σε **γυναίκες**

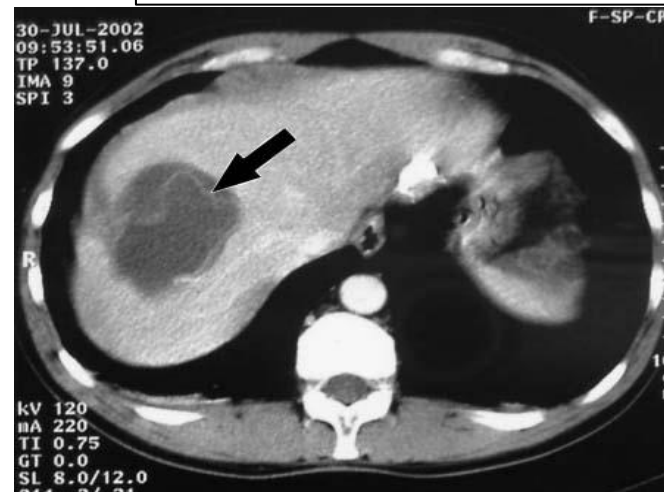
# Απλές κύστεις

- **Σπάνια** παρατηρούνται συμπτώματα (κοιλιακό άλγος ή ναυτία).
- Οι μεγάλες κύστεις μπορεί να προκαλέσουν ατροφία στον παρακείμενο ηπατικό ιστό με αντιρροπιστική υπερτροφία του άλλου λοβού.
- Μεγάλες κύστεις: αυτόματη αιμορραγία, βακτηριακή λοίμωξη, συστροφή ή ρήξη
- Η ΔΔ απλής κύστης από ένα βλενώδες κυστικό νεόπλασμα, μια κύστη εχινόκοκκου και άλλα σπάνια πρωτοπαθή ή μεταστατικά νεοπλασμάτα μπορεί να είναι δύσκολη.

Simple cyst



echinococcus cyst





# Απλές κύστεις/ Διάγνωση

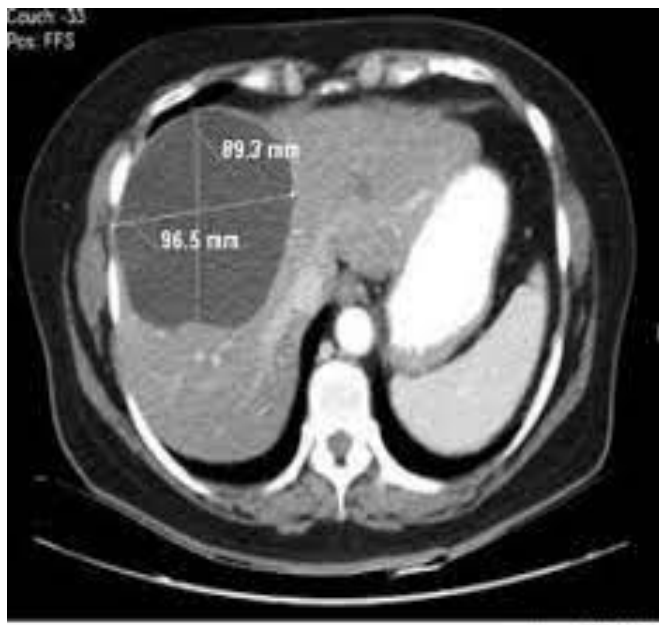
- Το **υπερηχογράφημα** αποτελεί την πρώτη διαγνωστική εξέταση,
- Στη **μαγνητική τομογραφία**: ως σαφώς αφοριζόμενες αλλοιώσεις πυκνότητας νερού που δεν προσλαμβάνουν παραμαγνητική ουσία.
- Συνήθως **δεν χρειάζεται αναρρόφηση για τη διάγνωση κύστεων που έχουν χαρακτηριστική υπερηχογραφική εικόνα.**
- Υψηλά επίπεδα **καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου σε βλεννώδη κυστικά νεοπλάσματα**, αλλά η διαγνωστική ακρίβεια αυτού του ευρήματος δεν έχει εδραιωθεί.

# Απλές κύστεις/Θεραπεία

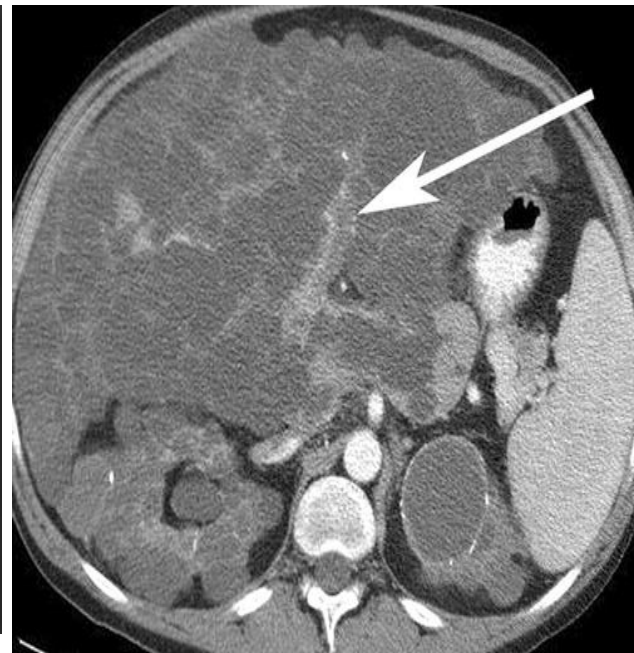
- Η πλειοψηφία των ασυμπτωματικών απλών κύστεων δεν χρειάζεται θεραπεία.
- Οι μεγάλες κύστεις (**διαμέτρου >4 εκατοστά**) μπορούν να παρακολουθούνται με υπερηχογράφημα προς επιβεβαίωση της σταθερότητας του μεγέθους τους.
- Αρχική παρακολούθηση σε τρεις μήνες και έπειτα σε 6 με 12 μήνες.
- Περαιτέρω παρακολούθηση δεν είναι απαραίτητη, εφόσον η κύστη παραμένει αμετάβλητη για 2 με 3 χρόνια.

# Απλές κύστεις/Θεραπεία

- Η παρουσία συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την κύστη ή η αύξηση του μεγέθους της θα πρέπει να εγείρει αμφιβολία για τη διάγνωση και την πιθανότητα να είναι ένα βλεννώδες κυστικό νεόπλασμα
- Η **διαδερμική αναρρόφηση** έχει χρησιμοποιηθεί για την ανακούφιση συμπτωμάτων αλλά δεν είναι ευρέως αποδεκτή.
- Η **διαδερμική αναρρόφηση με έγχυση σκληρυντικού μέσου**, όπως αλκοόλης ή μινοκυκλίνης, είναι γενικά ασφαλής, αποτελεσματική και σχετικά μη επεμβατική.
- Η **λαπαροσκοπική** προσέγγιση έχει επίσης αποδειχθεί ασφαλής, επιτυγχάνοντας εκτομή ή σμίκρυνση της κύστης χωρίς την ανάγκη μεγάλων χειρουργικών τομών.



Ant. report: 2016/01/16-8



# Ηπατικό αιμαγγείωμα

- Πρόκειται για έναν καλοήγη, αγγειακό, μη επιθηλιακό όγκο του ήπατος.
- Είναι η **δεύτερη συχνότερη αιτία ηπατικής μάζας** έπειτα από τον μεταστατικό καρκίνο.
- Τα περισσότερα αιμαγγειώματα είναι μικρά (<4 εκατοστά)
- > 4 εκατοστά ονομάζονται **σηραγγώδη αιμαγγειώματα**
- >10 εκατοστά ονομάζονται **γιγαντιαία**

# Ηπατικό αιμαγγείωμα

- Μπορεί να σχετίζονται με τις ορμόνες φύλου, δεδομένου ότι εμφανίζονται συχνότερα σε γυναίκες ή υποτροπιάζουν σε γυναίκες υπό θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα μετά από υστερεκτομή.
- Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί ότι τα σηραγγώδη αιμαγγειώματα αυξάνουν σε μέγεθος κατά την εγκυμοσύνη και συχνά εμφανίζουν υποδοχείς οιστρογόνων
- Δεν έχει αποδειχθεί άμεση αιτιολογική σχέση με τη χρήση αντισυλληπτικών.

# Ηπατικό αιμαγγείωμα

- Συνήθως τα αιμαγγειώματα αποτελούν τυχαίο εύρημα σε απεικόνιση ήπατος
- Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάσουν διάχυτη αιμαγγειωμάτωση, που συνδέεται με τη νόσο **Rendu-Osler-Weber**
- Σε μεγάλες αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες: **καρδιακή ανεπάρκεια**, μικροαγγειοπαθητική αιμολυτική αναιμία και η εκ καταναλώσεως διαταραχή πήξης (σύνδρομο **Kasabach-Merritt**).



# Ηπατικό αιμαγγείωμα

- Υπερηχογραφικά είναι μια σαφώς αφορισμένη αλλοίωση με αυξημένη ηχογένεια συγκριτικά με το φυσιολογικό ήπαρ
- Τα περισσότερα αιμαγγειώματα (78-93%), με τη χρήση σκιαγραφικού μέσου παρουσιάζουν περιφερική ενίσχυση κατά την πρώιμη φάση, με προοδευτική κεντρική ενίσχυση.
- Στη μαγνητική τομογραφία, το αιμαγγείωμα εμφανίζεται ως ομοιογενής εστιακή αλλοίωση με σαφή όρια και χαμηλής έντασης σήμα στην T1 ακολουθία και έντονα υπερηχογενή συγκριτικά με τον σπλήνα στην T2 ακολουθία.



# Ηπατικό αιμαγγείωμα

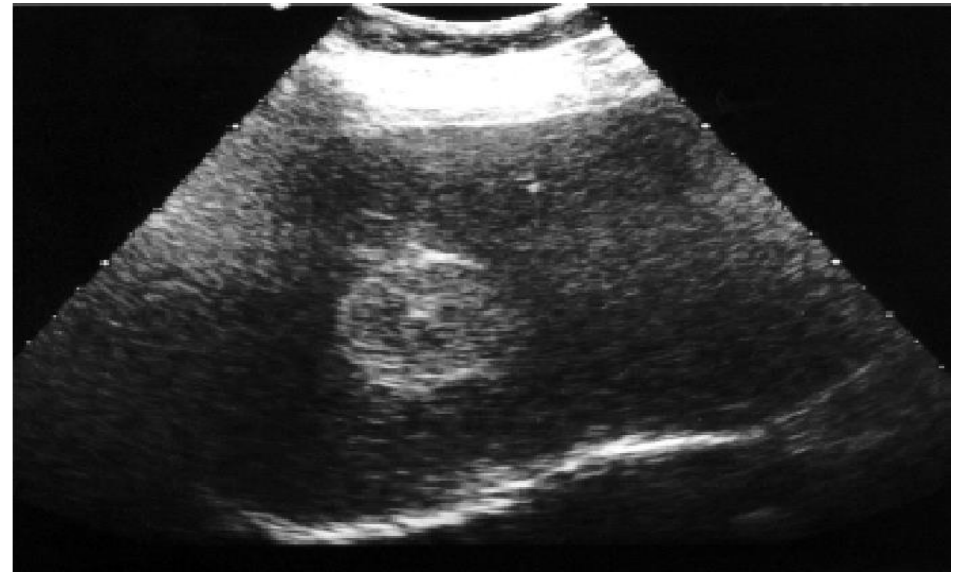
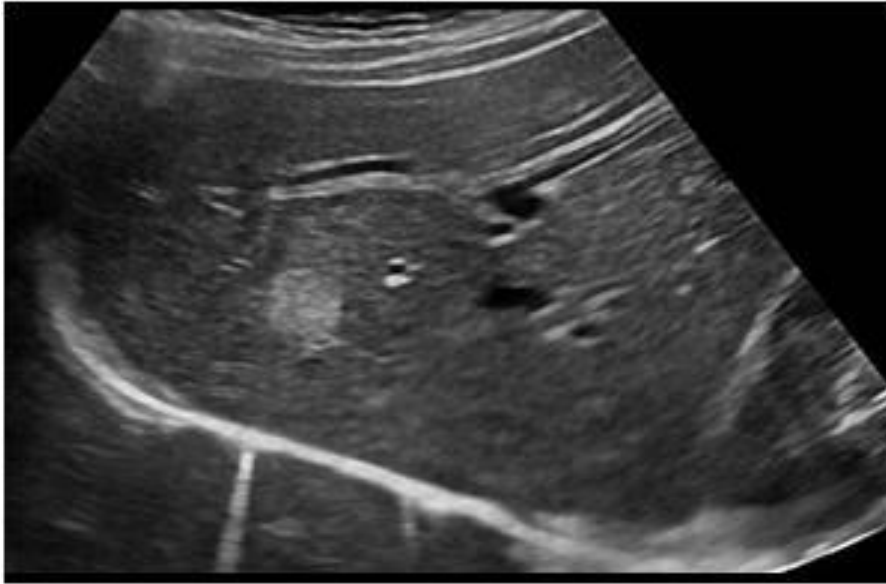
- Σε περίπτωση που η διάγνωση δεν μπορεί να επιτευχθεί απεικονιστικά, τότε επιβάλλεται η **διαδερμική κατευθυνόμενη βιοψία ήπατος**, η οποία θεωρείται ασφαλής όταν παρεμβάλλεται φυσιολογικό ηπατικό παρέγχυμα μεταξύ της κάψας του ήπατος και της περιφέρειας του αιμαγγειώματος. Η διαγνωστική ακρίβεια της βιοψίας φθάνει το 96%

# Ηπατικό αιμαγγείωμα

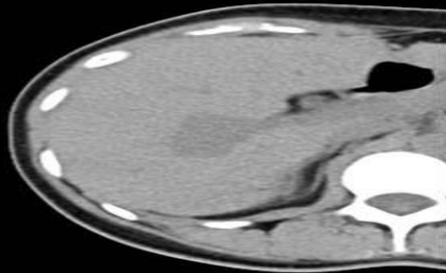
- Στα ασυμπτωματικά κάτω των 5 εκατοστών δεν χρειάζεται θεραπεία.
- Η **εκλεκτική χειρουργική αφαίρεση** ενδείκνυται σε επιλεγμένους ασθενείς με ασυμπτωματικά **γιγάντια αιμαγγειώματα (άνω των 10 εκατοστών)**, ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγίας, θρόμβωσης και ρήξης τους.
- **Ασθενείς με πολλαπλά αιμαγγειώματα θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν με εμβολισμό ή μεταμόσχευση ήπατος.**

# Ηπατικό αιμαγγείωμα

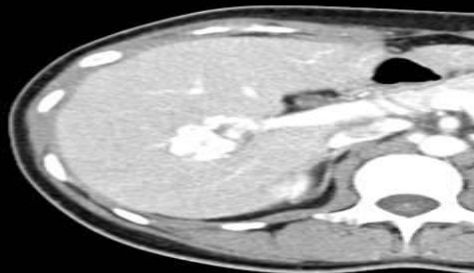
- Η εγκυμοσύνη και η χρήση αντισυλληπτικών δισκίων ή αναβολικών στεροειδών δεν αντενδείκνυνται σε ασθενείς με ηπατικά αιμαγγειώματα



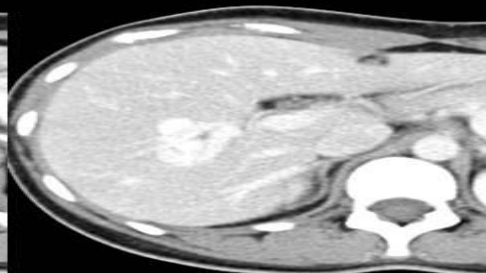
## Hepatic hemangioma



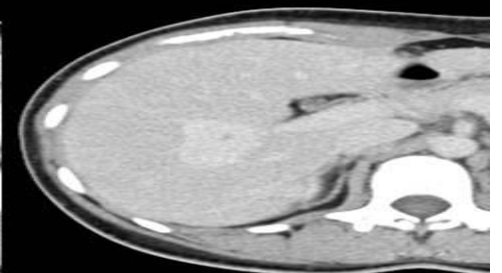
Plain



Arterial phase



Portal phase



Equilibrium phase

# Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

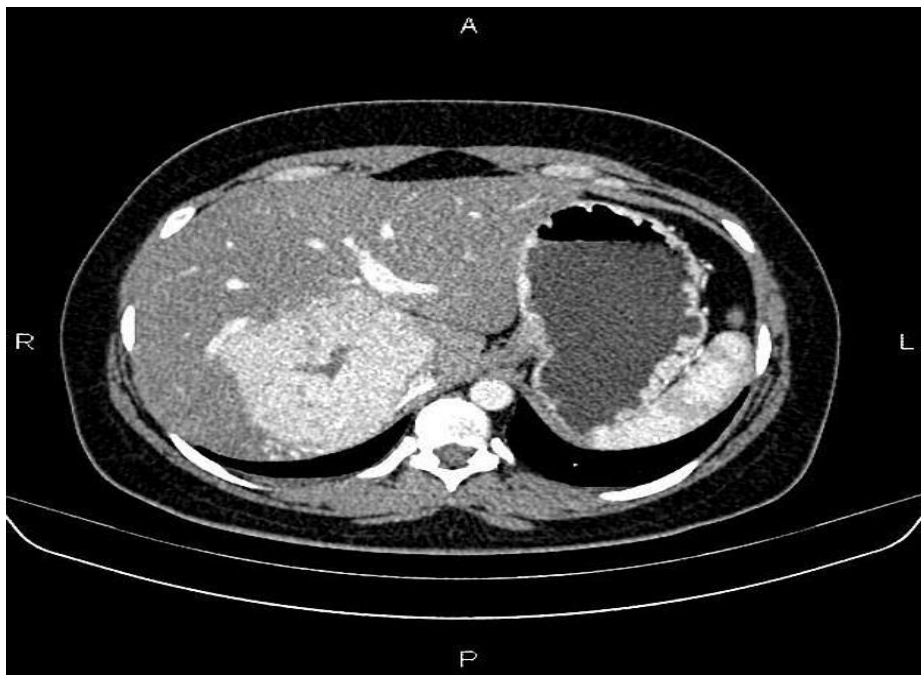
- Η εστιακή οζώδης υπερπλασία είναι μια σπάνια, καλοήθης αλλοίωση που χαρακτηρίζεται από **οζώδη υπερπλασία του ηπατικού παρεγχύματος γύρω από μια κεντρική ουλή που περιέχει αρτηρία**
- Η εγκυμοσύνη και η λήψη αντισυλληπτικών δισκίων **δεν** φαίνεται να παίζει κάποιο ρόλο στη δημιουργία ή εξέλιξη της εστιακής οζώδους υπερπλασίας.

# Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

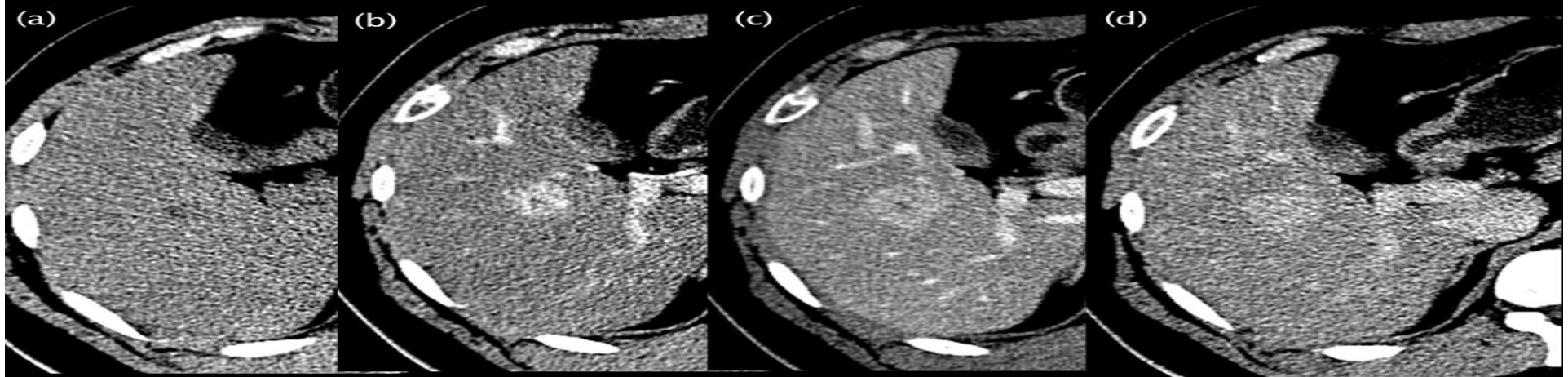
- Ιστολογικά, η εστιακή οζώδης υπερπλασία είναι μια συμπαγής καλά διαμορφωμένη μάζα, χωρίς κάψα, με μια κεντρική ινώδη ουλή, που περιέχει δυστροφικά αρτηριακά αγγεία
- Τα ηπατοκύτταρα είναι διαταγμένα κατά όζους, που χωρίζονται από ινώδεις σχηματισμούς, οι οποίοι ξεκινούν από την κεντρική ουλή.
- Έχει παρατηρηθεί υπερέκφραση γονιδίων που συμμετέχουν στον εξωκυττάριο συνδετικό ιστό (TGF- $\beta$  και γονιδίων-στόχων της  $\beta$ -κατενίνης Wnt/ $\beta$ -catenin)

# Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

- Στο υπερηχογράφημα περιγράφεται ως στρογγυλή μάζα, η οποία είναι ηπίως υποηχογενής ή υπερηχογενής σε σχέση με το ηπατικό παρέγχυμα.
- Ανεξάρτητα από τη μέθοδο της απεικόνισης, η εστιακή οζώδης υπερπλασία παρουσιάζει κάποια χαρακτηριστικά:
  - 1) ομοιογένεια βλάβης εκτός από την κεντρική ουλή,
  - 2) ισχυρή ομοιογενή ενίσχυση στην αρτηριακή φάση (CT, MRI)
  - 3) η κεντρική ουλή είναι πιο ευκρινής στην MRI
  - 4) απουσία κάψας με συχνά λοβωτό περίγραμμα.



**Case. Focal Nodular Hyperplasia , 33 /M**



(a) Pre-contrast CT, (b) arterial phase, (c) portal phase, (d) equilibrium phase. The images show hypervascular nodule in segment 5/6 of liver with central dotlike low attenuation . The low attenuating lesion within the nodule enhanced gradually./



## Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

- Όταν η διάγνωση είναι βέβαιη και ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός, δεν χρειάζεται παρακολούθηση.
- Όταν τα πρώτα απεικονιστικά ευρήματα δεν είναι τυπικά, τότε πρέπει να πραγματοποιηθεί MRI με σκιαγραφική ουσία
- Αν και μετά από αυτές τις απεικονίσεις η διάγνωση είναι αμφίβολη, τότε πρέπει να διενεργηθεί βιοψία της βλάβης

# Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

- Η MRI έχει υψηλότερη ευαισθησία (70-80%) σε σχέση με τις άλλες μεθόδους και ειδικότητα που αγγίζει το 100%.
- Η διενέργεια διαδερμικής βιοψίας καλό θα είναι να περιορίζεται σε περιπτώσεις αμφίβολων ευρημάτων
- Όταν αυτή πραγματοποιείται, να γίνεται και ανοσοϊστοχημεία με χρώση για συνθετάση της γλουταμίνης, που προσθέτει ειδικότητα και ευαισθησία στην ιστολογική διάγνωση.

# Εστιακή οζώδης υπερπλασία (Focal nodular hyperplasia, FNH)

- Σπάνια απαιτείται θεραπεία της εστιακής οζώδους υπερπλασίας.
- Η εμφάνιση αιμορραγίας ή άλλων κλινικά σημαντικών συμπτωμάτων και η αμφιβολία για τη διάγνωση είναι ενδείξεις χειρουργικής εξαίρεσης.
- Παρόλο που η μερική ηπατεκτομή είναι η πιο συχνή παρέμβαση, πρόσφατα χρησιμοποιούνται και ο εμβολισμός και ο καυτηριασμός με ραδιοσυχνότητες, με λιγότερες επιπλοκές και μικρότερη θνησιμότητα.

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Ανευρίσκεται συχνότερα σε γυναίκες 35-40 ετών (γυναίκες : άνδρες 10:1).
- Σχετίζεται με τις ορμόνες του φύλου και αύξηση του κινδύνου επίπτωσης κατά 30 με 40 φορές έχει παρατηρηθεί έπειτα από μακροχρόνια λήψη αντισυλληπτικών δισκίων.
- Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης σε άνδρες που χρησιμοποιούν αναβολικά στεροειδή ή σε ασθενείς υπό ανδρογόνα στεροειδή για απλαστική αναιμία

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Τελευταία, η αυξανόμενη επίπτωση του ηπατοκυτταρικού αδενώματος έχει συνδεθεί με την αυξημένη επίπτωση της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου.

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Ο όρος ηπατοκυτταρικό αδένωμα περιλαμβάνει διάφορες μορφές καλοήθους κλωνικής υπερπλασίας ηπατοκυττάρων με διαφορετικούς μοριακούς υπότυπους.
- Ο όρος **αδενωμάτωση** δηλώνει την ύπαρξη περισσότερων από **10 αδενωμάτων** και έχει πλέον αντικατασταθεί από τον όρο πολλαπλά ηπατοκυτταρικά αδενώματα.
- Σε γενικές γραμμές, η φυσική πορεία των ηπατοκυτταρικών αδενωμάτων είναι καλοήθης στις γυναίκες, ενώ **όσα διαγιγνώσκονται σε άνδρες εμφανίζουν συχνότερα κακοήθη εξαλλαγή**

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Αντίθετα με άλλες καλοήθεις βλάβες του ήπατος, το ηπατοκυτταρικό αδένωμα **μπορεί να εμφανίσει αιμορραγία ή κακοήθη εξαλλαγή.**
- **Στις περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτόματης ρήξης ή αιμορραγίας, η βλάβη είναι άνω των 5 εκατοστών.**
- Η κακοήθης εξαλλαγή είναι σπάνια επιπλοκή, αλλά εμφανίζεται συχνά στα αδενώματα που φέρουν τη μετάλλαξη β-κατενίνης

# Μοριακή ταξινόμηση αδενωμάτων

Γονιδιακή διαταραχή (μεταλλάξεις)	Ιστολογική εικόνα	Ανοσοϊστοχημεία	Κλινική εικόνα	MRI
<b>HNF1-α</b> (30-40%)	Στεάτωση +++	LFABP (-)	Αδενωμάτωση MODY3	Διάχυτη & ομοιογενής απώλεια σήματος στην ακολουθία T1 αντίθεσης φάσης
<b>Φλεγμονώδη</b> <i>Gp130, GNAS, STAT3, FRK, JAK1</i>	Φλεγμονώδης διήθηση, άθροιση αγγείων, κολποειδική διάταση	LFABP (+) SAA (± CRP) (+)	Αλκοόλ, παχυσαρκία	↑ υπερηχογένεια στην T2 ακολουθία & παρατεταμένη ενίσχυση στην καθυστερημένη φάση
β-κατενίνη exon 3 (5-10%)	Κυτταρικές ατυπίες, ψευδοαδένια, χολόσταση	LFABP (+) GS (+) Ενδοπυρηνική β-κατενίνη (+)	Άνδρες ↑ ΗΚΚ	Χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά. Ετερογένεια σε T1 & T2. Χωρίς απώλεια σήματος στην ακολουθία T1 αντίθεσης φάσης
β-κατενίνη exon 7-8 (5-10%)	Χωρίς τυπικά χαρακτηριστικά	GS (+) Ενδοπυρηνική β-κατενίνη (-)		Χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά
Αταξινόμητα (5-10%)	Καμία	LFABP (+), SAA/CRP (-) Ενδοπυρηνική β-κατενίνη (-)		Χωρίς ειδικά χαρακτηριστικά

CRP: C reactive protein, GS: glutamine synthase, IHC: immunohistochemistry, LFABP: liver fatty acid binding protein, SAA: serum amyloid A.



# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

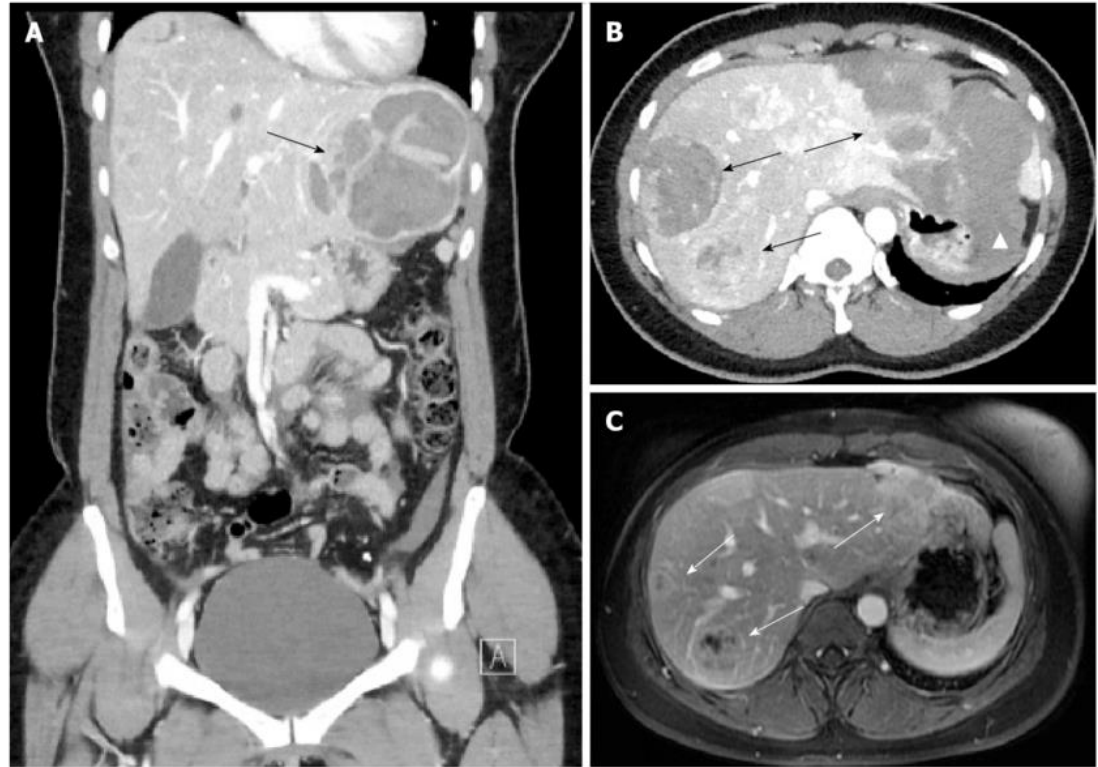
- Περίπου 50% των αδενωμάτων έχουν ανακαλυφθεί τυχαία, ενώ στις υπόλοιπες περιπτώσεις υπήρξαν συμπτώματα όπως πόνος ή κοιλιακή μάζα.
- Ο κίνδυνος αιμορραγίας φαίνεται να σχετίζεται με παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά, με τον μικρότερο κίνδυνο για τα στεατωτικά ηπατοκυτταρικά αδενώματα.
- Το **φλεγμονώδες** ηπατοκυτταρικό αδένωμα συχνά συσχετίζεται με χρήση αντισυλληπτικών δισκίων, ορμονική θεραπεία και παχυσαρκία. **Αυτά τα ηπατοκυτταρικά αδενώματα θεωρούνται υψηλού κινδύνου για αιμορραγία και νεοπλασματική εξαλλαγή.**

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Η μαγνητική τομογραφία θεωρείται η εξέταση εκλογής με ευρήματα το λιπώδες, νεκρωτικό και αιμορραγικό περιεχόμενο ή μια ομοιογενής υπεραγγειούμενη εικόνα.
- Η MRI μπορεί να διαχωρίσει τα HNF1-α ανενεργά αδενώματα από τα φλεγμονώδη. Τα πρώτα αναγνωρίζονται από την ομοιογενή διασπορά του λίπους, εξαιτίας της εκσεσημασμένης στεάτωσης (87-91% ευαισθησία και 89-100% ειδικότητα).
- Τέλος, **τα αδενώματα με ενεργοποιημένη β-κατενίνη και τα αταξινόμητα είναι λιγότερο χαρακτηριστικά στην απεικόνιση και δεν μπορούν να διαφοροδιαγνωσθούν από τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο.**

# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Το ηπατοκυτταρικό αδένωμα παρουσιάζει ποικίλες υπερηχογραφικές εικόνες, όπως ήπια υποηχογενή, ισοηχογενή ή υπερηχογενή βλάβη.
- Όταν επέλθουν νεκρωτικές ή αιμορραγικές αλλαγές, το αδένωμα φαίνεται ως σύνθετη μάζα με μεγάλο κυστικό περιεχόμενο.



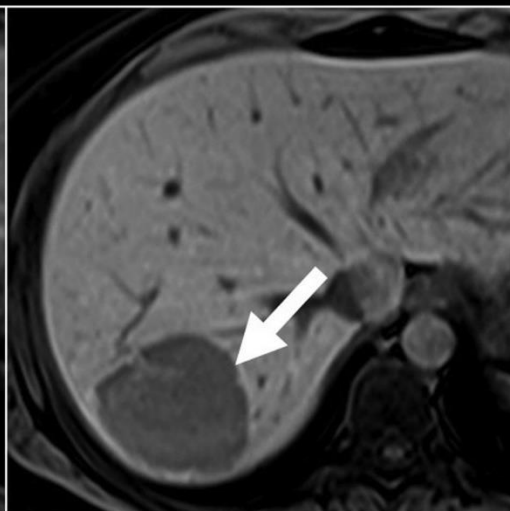
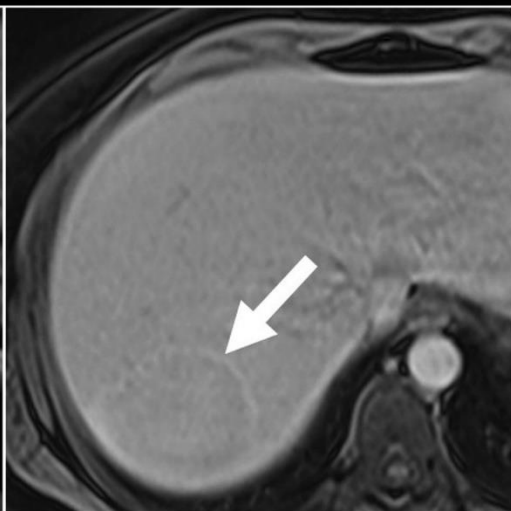
**HAP**

**PVP**

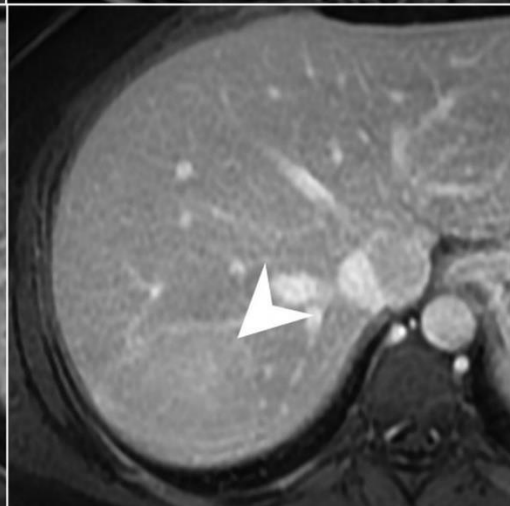
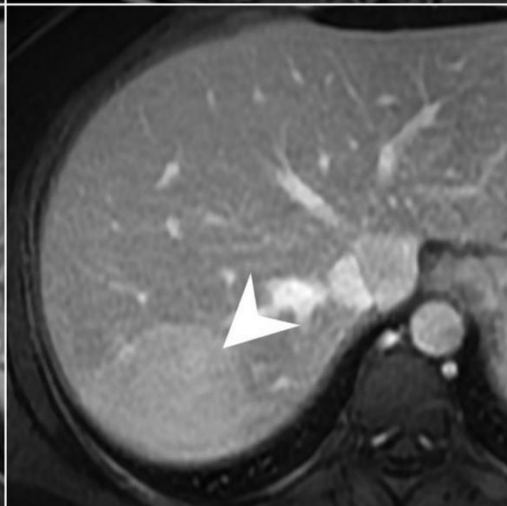
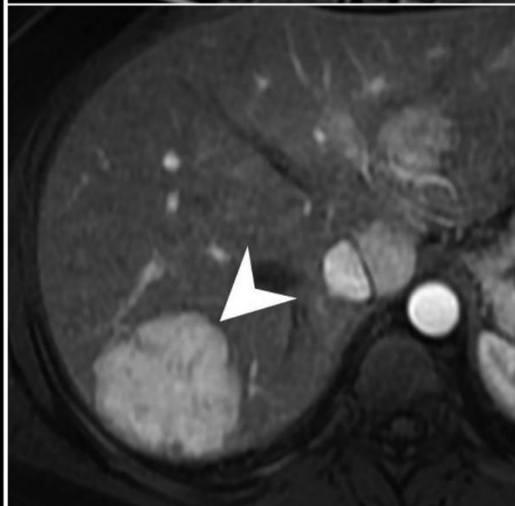
**2 minutes**

**4-5 minutes**

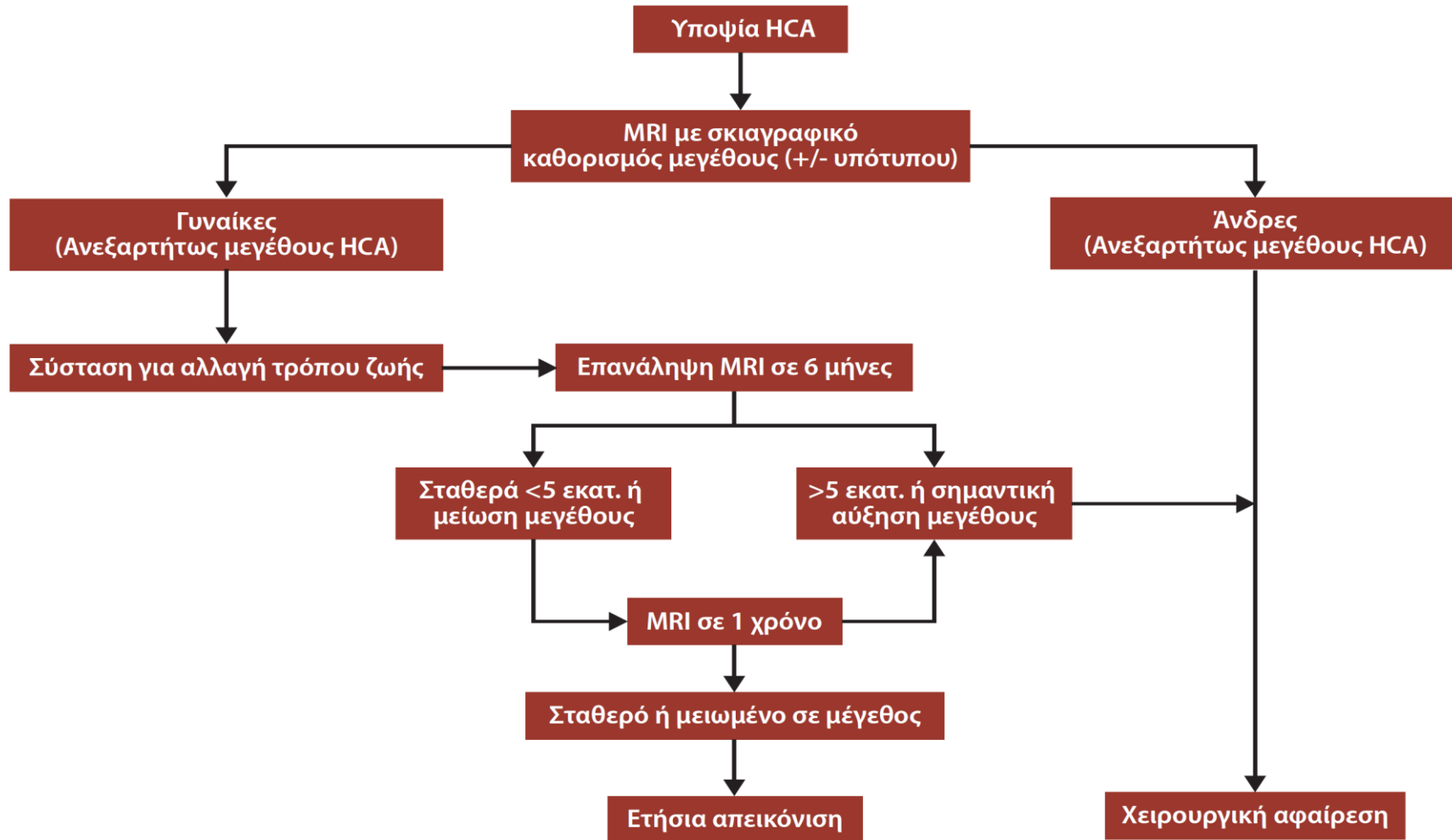
**Gd-EOB-DTPA**



**Gd-BOPTA**



# Θεραπεία-Παρακολούθηση Ηπατικού αδενώματος



# Ηπατοκυτταρικό αδένωμα

- Στόχος της βιοψίας στα ηπατοκυτταρικά αδενώματα είναι ο αποκλεισμός κακοήθειας.
- Θεραπευτική παρέμβαση προτείνεται για το ηπατοκυτταρικό αδένωμα με μετάλλαξη της β-κατενίνης, ανεξαρτήτως του μεγέθους του.
- Τα αδενώματα κάτω των 5 εκατοστών της κατηγορίας του HNF-1α ή τα φλεγμονώδη ή που είναι αρνητικά για ενεργοποιημένη β-κατενίνη μπορούν να αντιμετωπισθούν συντηρητικά.

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία (Nodular regenerative hyperplasia, NRH)

- Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία είναι μια κατάσταση στην οποία όζοι από πολλαπλασιαζόμενα ηπατοκύτταρα αναπτύσσονται σε ένα ήπαρ με διατηρημένη αρχιτεκτονική, χωρίς ινώδη διαφραγμάτια.

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

- Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία παρατηρείται εξίσου σε άνδρες και γυναίκες, κυρίως άνω των 60 ετών, και σε ασθενείς με πυλαία υπέρταση ή θρόμβωση πυλαίας φλέβας.
- Κάποιες καταστάσεις φαίνεται να συνδέονται με οζώδη αναγεννητική υπερπλασία, όπως ανοσολογικές και αιματολογικές διαταραχές, νεοπλασίες, καρδιολογικές και πνευμονολογικές διαταραχές, καθώς και φάρμακα (διδανοσίνη), τοξίνες και μεταμόσχευση οργάνων.



# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

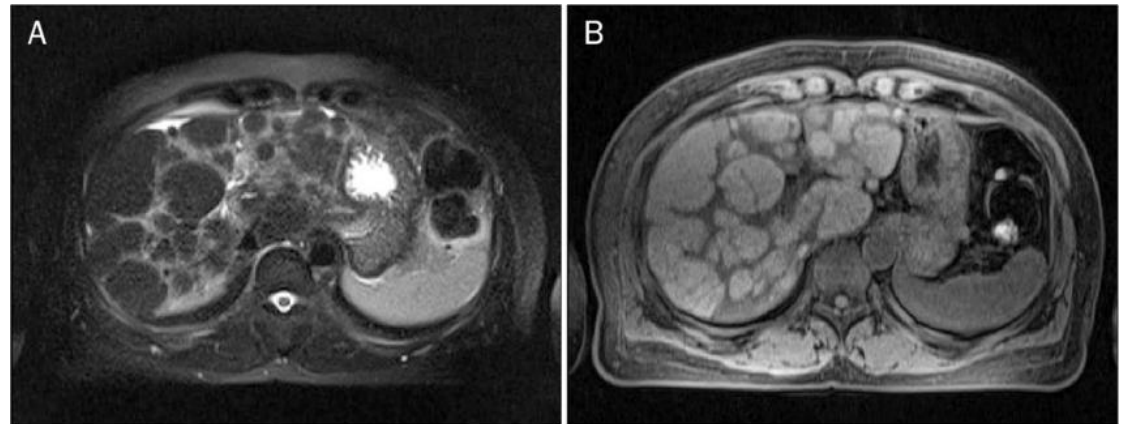
- Θα μπορούσε να είναι μια γενικευμένη διαταραχή πολλαπλασιασμού στο ήπαρ, με πιθανότητα εξέλιξης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνο.
- Παθολογοανατομικά, η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία θεωρείται μια δευτεροπαθής και μη ειδική ιστική προσαρμογή στην ετερογενή κατανομή της αιματικής ροής,
- Αυτή αναγνωρίζεται από περιοχές ατροφίας ηπατικού ιστού, σε αντιπαράθεση με φυσιολογικές ή υπερπλαστικές περιοχές με οζώδες περίγραμμα και χωρίς ενδιάμεσα ινώδη διαφραγμάτια

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

- Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα εκδηλώσεων, από τελείως ασυμπτωματική μέχρι και τελικού σταδίου ηπατική νόσο.
- Οι συμπτωματικές περιπτώσεις συνήθως εμφανίζουν στοιχεία πυλαίας υπέρτασης, όπως ασκίτη, σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία και οισοφαγικούς κίρσους.
- Η συμπίεση των ενδοηπατικών πυλαίων αγγείων από αναγεννητικούς όζους και η θρόμβωση πυλαίας φλέβας και φλεβιδίων είναι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί.

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

- Η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία έχει συνήθως καλοήθη πορεία.
- Οι λίγοι ασθενείς που εμφανίζουν κλινική ρήξη αντιρρόπησης θα έχουν αργή εξέλιξη σε τελικού σταδίου ηπατική νόσο.



# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

- Η ηπατική βιοχημεία ελέγχεται φυσιολογική στους περισσότερους ασθενείς.
- Η αλκαλική φωσφατάση είναι κατά 1,5 φορά υψηλότερη του φυσιολογικού ανώτερου ορίου στο 1/3 των ασθενών.
- Οι βλάβες είναι επίσης συνήθως πολύ μικρές για να ταυτοποιηθούν απεικονιστικά και, όταν απεικονισθούν, είναι δύσκολο να διαφοροποιηθούν από αναγεννητικούς όζους κίρρωσης.
- Η ηπατική βιοψία επιτρέπει τη διάγνωση. Παρόλα αυτά, επειδή η οζώδης αναγεννητική υπερπλασία και η κίρρωση μπορεί να συνυπάρχουν σε διαφορετικές περιοχές του ήπατος, θα πρέπει να εξετασθεί ικανή ποσότητα ηπατικού ιστού για σίγουρη διάγνωση.

# Οζώδης αναγεννητική υπερπλασία

- Στους περισσότερους ασθενείς πρόκειται για μια αργή ασυμπτωματική κατάσταση που δεν χρειάζεται θεραπεία.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτωματική πυλαία υπέρταση με κίρσοραγία τίθενται σε ενδοσκοπική θεραπεία και προφυλακτική αγωγή με β-blocker ή πυλαιοσυστηματική παράκαμψη (transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS).
- Για τον ασκίτη χορηγείται φαρμακευτική διουρητική αγωγή.
- Σε ασθενείς με τελικού σταδίου ηπατική νόσο, μπορεί να συζητηθεί η μεταμόσχευση ήπατος.

# Εστιακές βλάβες ήπατος

- Καλοήθεις όγκοι ήπατος
- Κακοήθεις βλάβες ήπατος

# Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

# Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

- ❖❖ Η κίρρωση του ήπατος αποτελεί τον βασικότερο προδιαθεσικό παράγοντα κινδύνου ανάπτυξης ΗΚΚ
- ❖❖ Νεότερα δεδομένα καταδεικνύουν περίπου 2πλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης ΗΚΚ σε διαβητικούς ασθενείς, ακόμα και σε απουσία κίρρωσης.
- ❖❖ Το **Υπερηχογράφημα** αποτελεί το βασικό εργαλείο **επιτήρησης ΗΚΚ** σε κίρρωτικούς ασθενείς και συνιστάται **ανά 6μηνο (με ή χωρίς AFP)**.

AFP: άλφα εμβρυική σφαιρίνη



# Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

❖❖ Η χαρακτηριστική υπεραγγειούμενη βλάβη στην αρτηριακή φάση με συνοδό “washout” στην πυλαία/παρατεταμένη φάση σε πολυφασική μελέτη CT/MRI είναι διαγνωστική της νόσου.

# Επιδημιολογία

## Liver cancer

- Sixth most common cancer
- The third cause of cancer related death (692,000 cases),

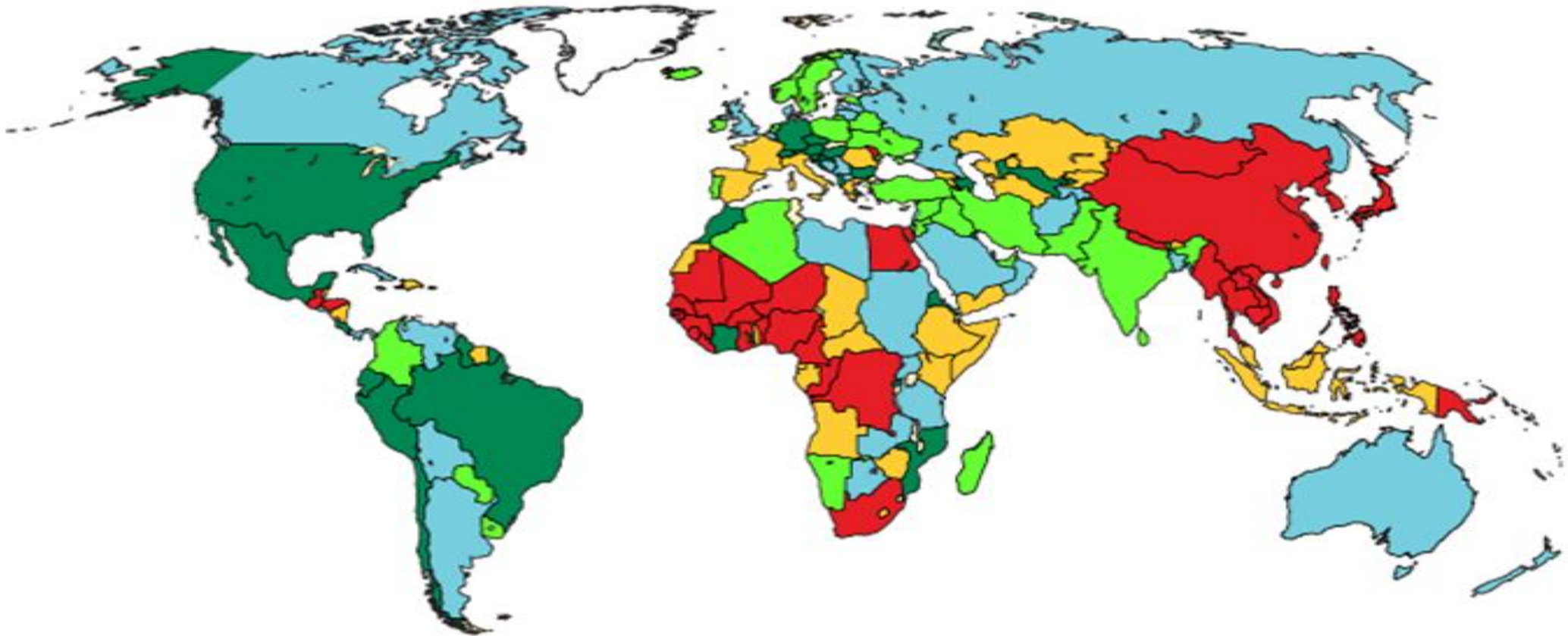
**EASL–EORTC, J Hepatol 2012**

## Liver cancer

- Fifth most common cancer
- Second most frequent cause of cancer-related death globally
  - 854,000 new cases and 810,000 deaths per year

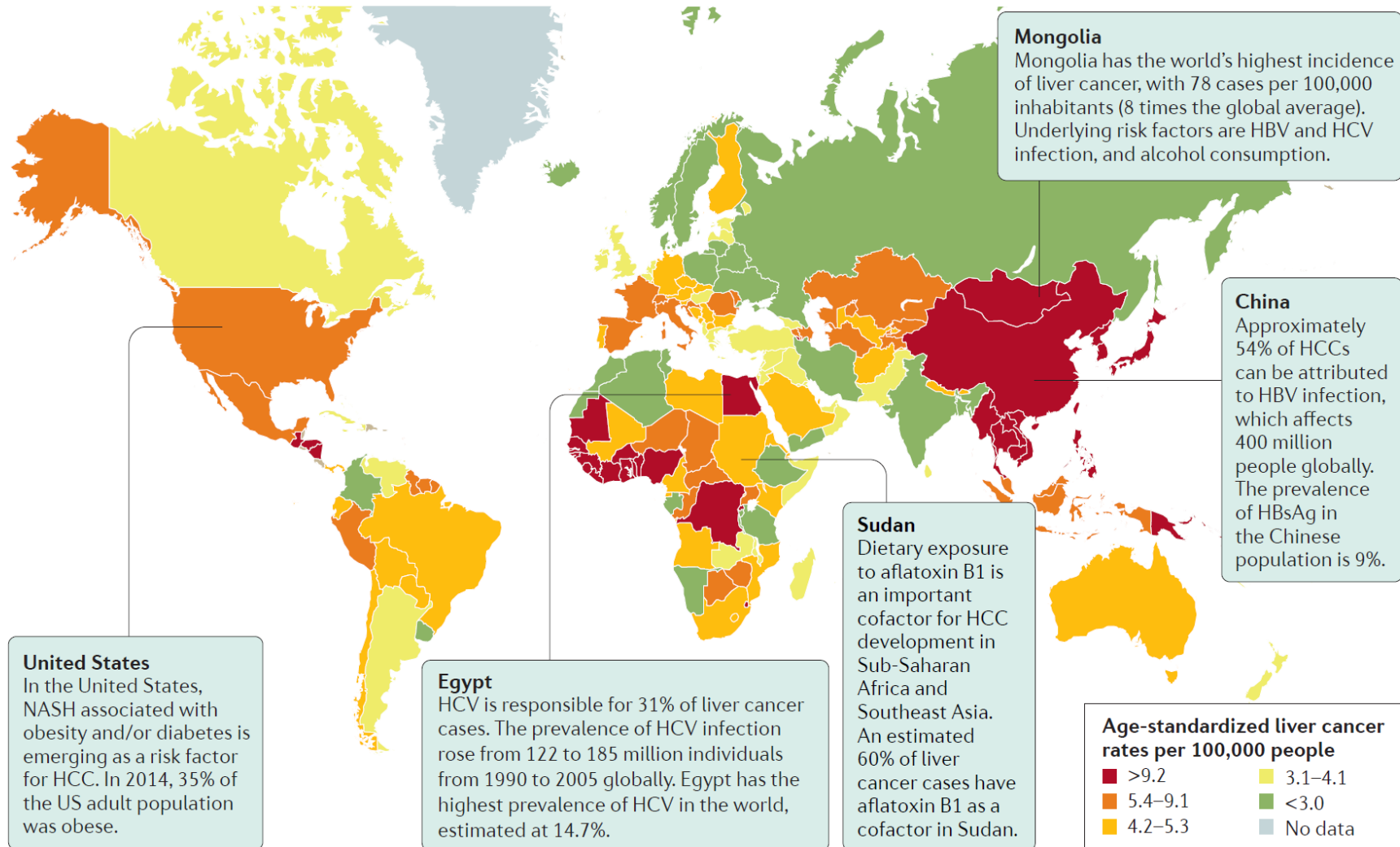
**EASL CPG HCC. J Hepatol 2018**

# Παγκόσμια επίπτωση ΗΚΚ



**Age-Adjusted Incidence Rates of Liver Cancer per 100,000 (men)**

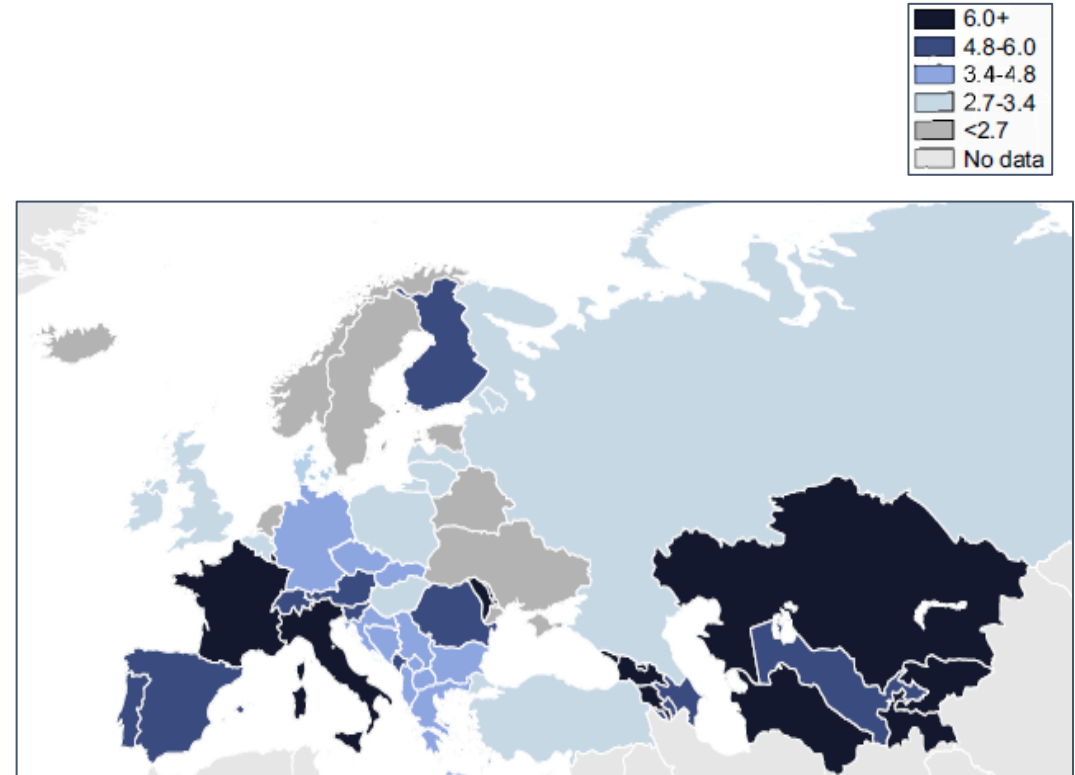
# Παγκόσμιος επιπολασμός ΗΚΚ



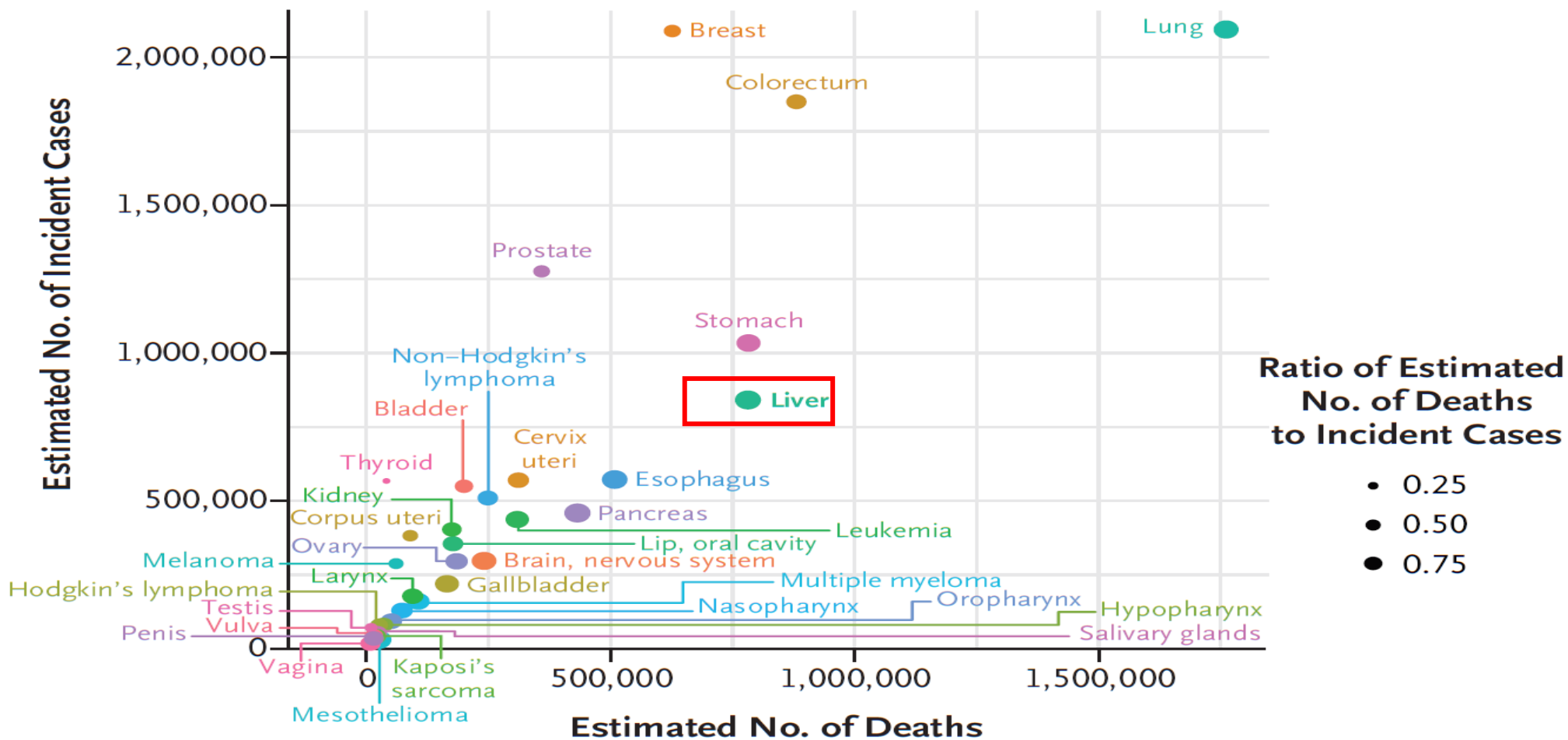
## Επίπτωση πρωτοπαθούς καρκίνου ήπατος στην Ευρώπη

### Total number per country

<b>Italy</b> 10,733	<b>The Netherlands</b> 475
<b>Germany</b> 9,202	<b>Croatia</b> 466
<b>France (metropolitan)</b> 8,332	<b>Republic of Moldova</b> 448
<b>Russian Federation</b> 6,812	<b>Slovakia</b> 398
<b>Spain</b> 5,522	<b>Belarus</b> 327
<b>United Kingdom</b> 4,186	<b>Bosnia Herzegovina</b> 314
<b>Romania</b> 2,214	<b>Denmark</b> 311
<b>Poland</b> 1,998	<b>Ireland</b> 239
<b>Ukraine</b> 1,567	<b>Slovenia</b> 216
<b>Greece</b> 1,054	<b>Norway</b> 190
<b>Portugal</b> 1,004	<b>Lithuania</b> 175
<b>Austria</b> 955	<b>Albania</b> 171
<b>Czech Republic</b> , 919	<b>Latvia</b> 154
<b>Switzerland</b> 811	<b>FYR Macedonia</b> 135
<b>Serbia</b> 799	<b>Luxembourg</b> 68
<b>Belgium</b> 645	<b>Estonia</b> 64
<b>Bulgaria</b> 640	<b>Cyprus</b> 56
<b>Hungary</b> 630	<b>Montenegro</b> 51
<b>Finland</b> 620	<b>Malta</b> 19
<b>Sweden</b> 490	<b>Iceland</b> 10



# D Worldwide Estimates of Incident Cases and Deaths



- |                         |                      |                          |                   |           |
|-------------------------|----------------------|--------------------------|-------------------|-----------|
| ● Bladder               | ● Hodgkin's lymphoma | ● Liver                  | ● Esophagus       | ● Stomach |
| ● Brain, nervous system | ● Hypopharynx        | ● Lung                   | ● Oropharynx      | ● Testis  |
| ● Breast                | ● Kaposi's sarcoma   | ● Melanoma of skin       | ● Ovary           | ● Thyroid |
| ● Cervix uteri          | ● Kidney             | ● Mesothelioma           | ● Pancreas        | ● Vagina  |
| ● Colorectum            | ● Larynx             | ● Multiple myeloma       | ● Penis           | ● Vulva   |
| ● Corpus uteri          | ● Leukemia           | ● Nasopharynx            | ● Prostate        |           |
| ● Gallbladder           | ● Lip, oral cavity   | ● Non-Hodgkin's lymphoma | ● Salivary glands |           |

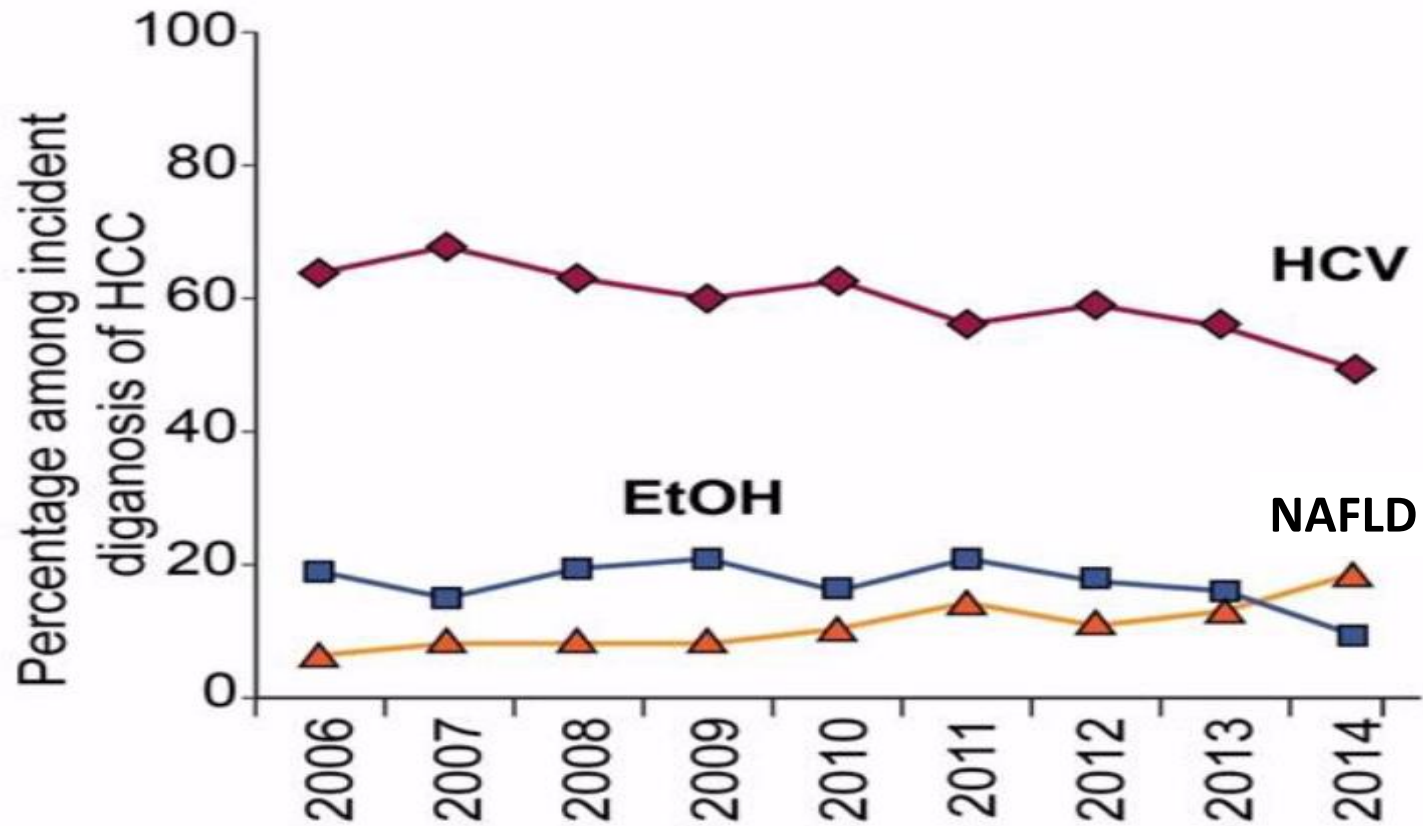
## Παράγοντες κινδύνου πρωτοπαθούς καρκίνου ήπατος

- ~90% of HCCs are of known underlying aetiology
  - Most frequently HCV, HBV, alcohol and aflatoxin exposure

	Alcohol (%)	HBV (%)	HCV (%)	Others (%)
<b>Europe</b>				
Western	32	13	44	10
Central	46	15	29	10
Eastern	53	15	24	8
<b>North America</b>	37	9	31	23
<b>Andean Latin America</b>	23	45	12	20
<b>Asia</b>				
East Asia	32	41	9	18
Asia-Pacific	18	22	55	6
South-East Asia	31	26	22	21
<b>Africa</b>				
North Africa, Middle East	13	27	44	16
Southern (sub-Saharan)	40	29	20	11
Western (sub-Saharan)	29	45	11	15

✓ 500,000-900,000 νέες περιπτώσεις ΗΚΚ ως αποτέλεσμα μεταβολικού συνδρόμου και Μη αλκοολικής λιπώδους νόσου (NAFLD)

## Diagnosis distribution among incident HCC in HealthCore

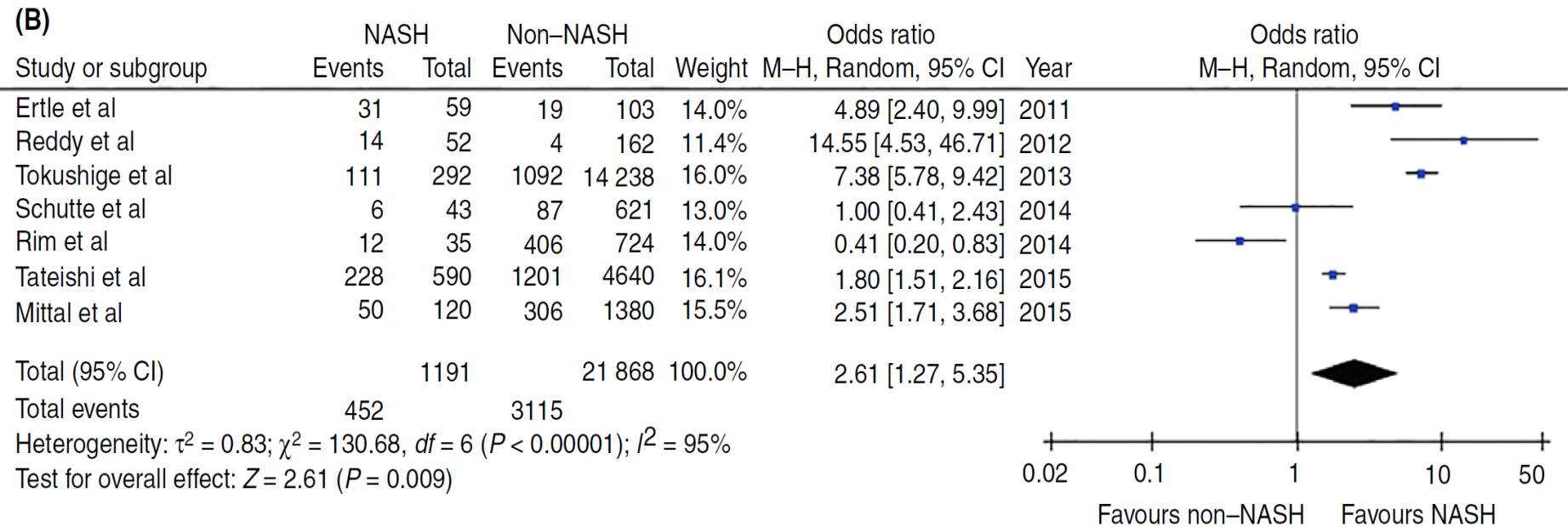


Goldberg *et al.* Gastroenterology 2017



# HCC in non cirrhotic NAFLD patients

- Non-cirrhotic NAFLD were at greater odds of developing HCC (OR 2.61,  $p=0.009$ ), compared to noncirrhotic non-NAFLD

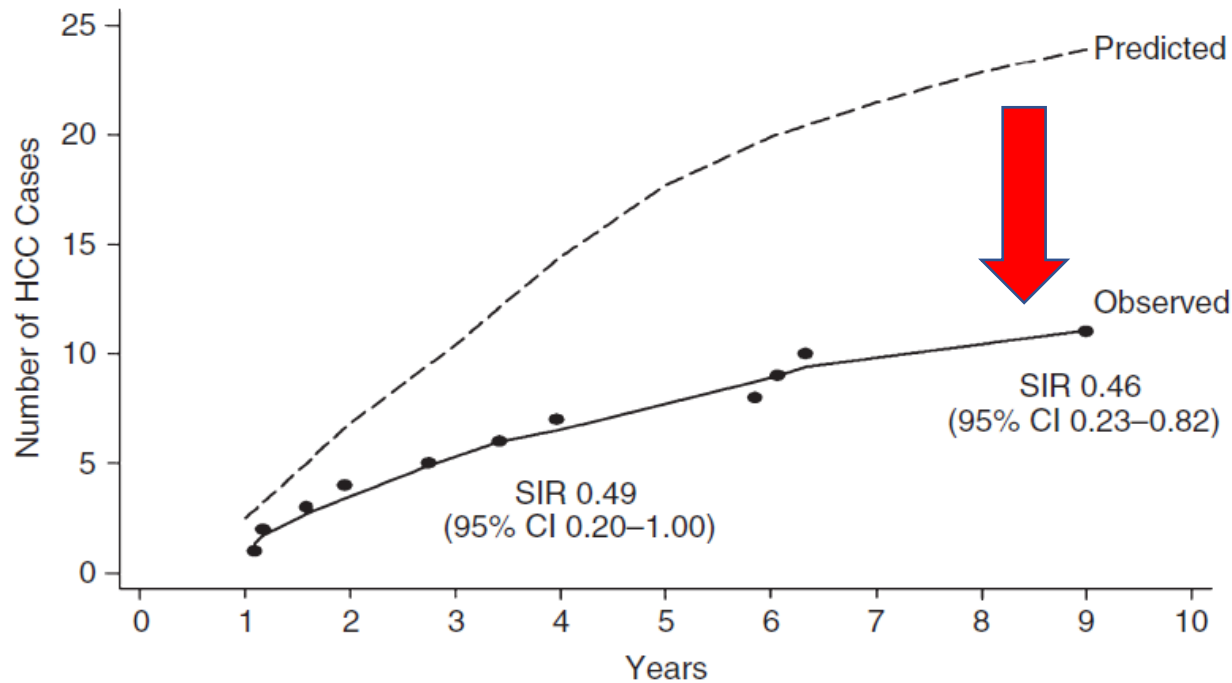


# Prevention of HCC

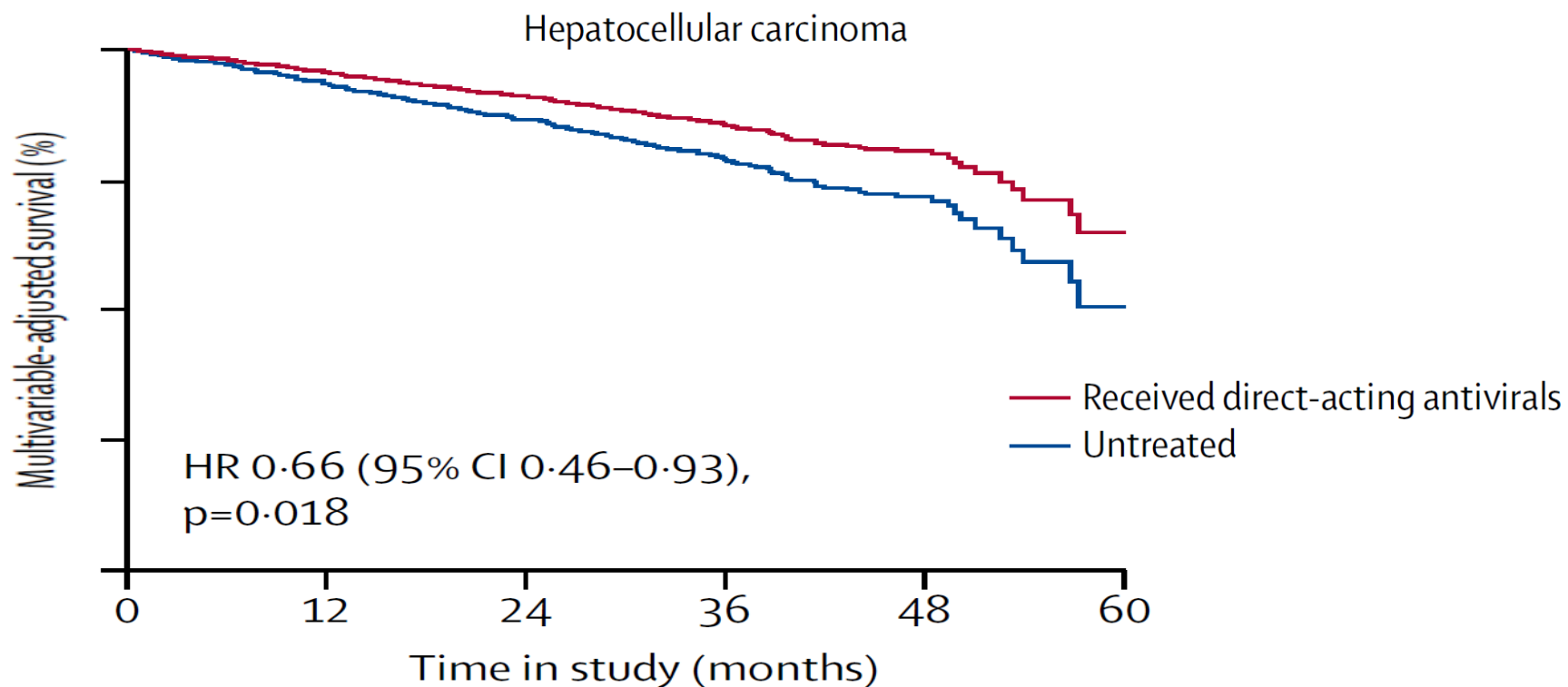
- **Progression to cirrhosis and HCC can be prevented by:**
  - Antiviral treatment in patients with chronic hepatitis B and C
  - Treatment of underlying chronic liver disease
  - Adoption of healthy lifestyle measures

# Αντική θεραπεία για την ηπατίτιδα Β και εμφάνιση ΗΚΚ

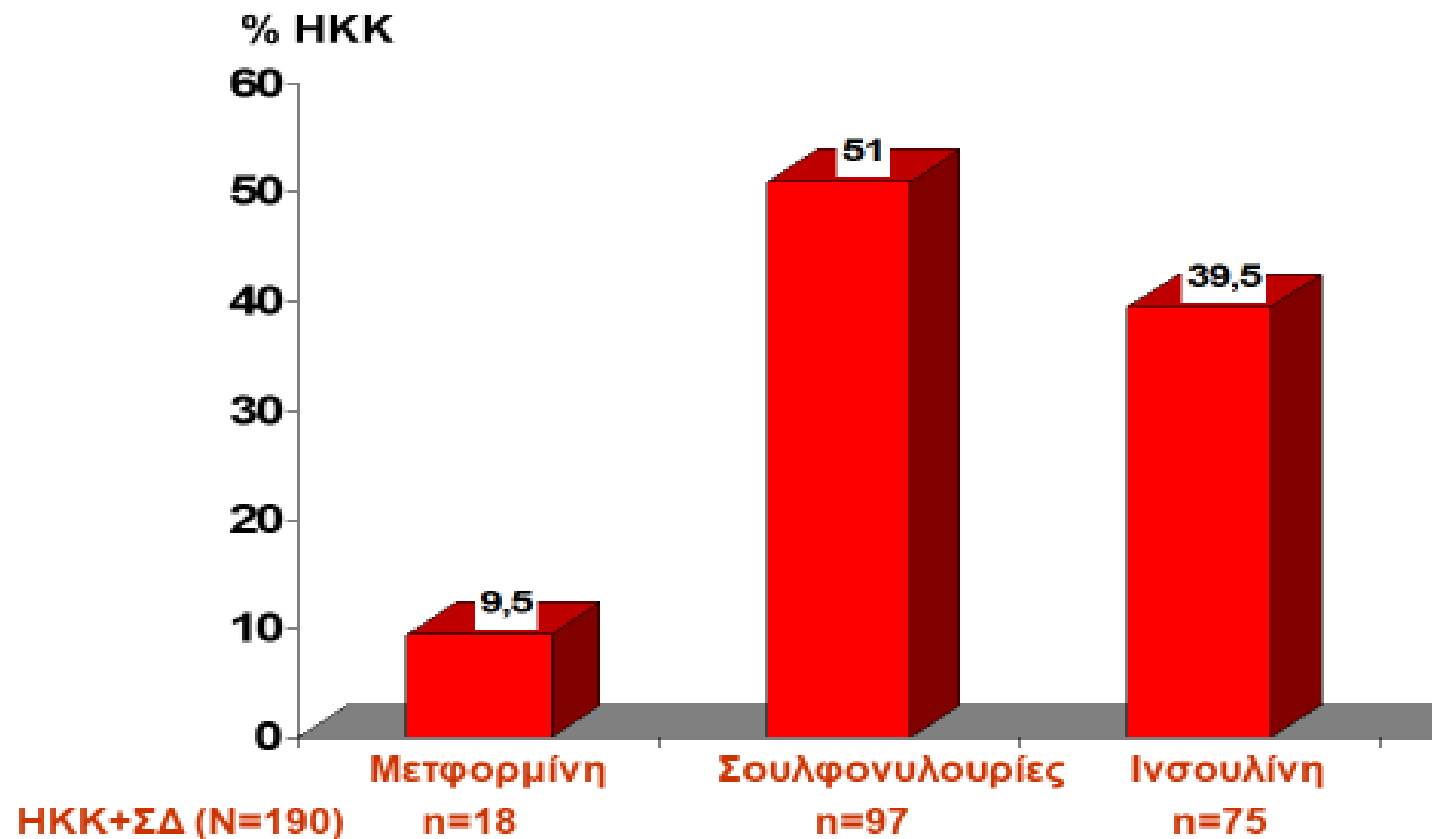
- 549 ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β (39% entecavir, 41% tenofovir)
- 11 (3.2%) ανέπτυξαν ΗΚΚ



# ΗΚΚ υπό τα νέα αντιικά φάρμακα (DAA) για την ηπατίτιδα C



# Αντι-διαβητική αγωγή και ΗΚΚ

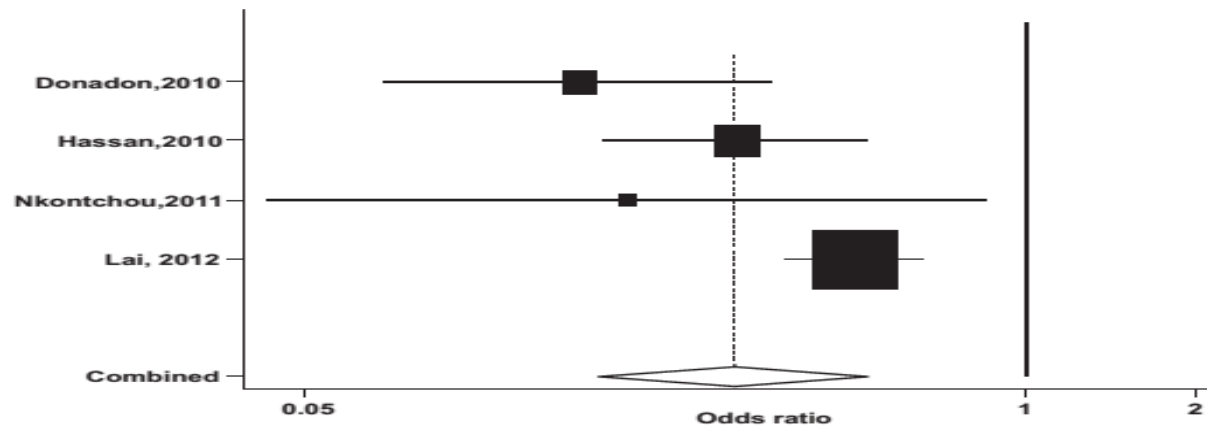


# Μετφορμίνη και ΗΚΚ

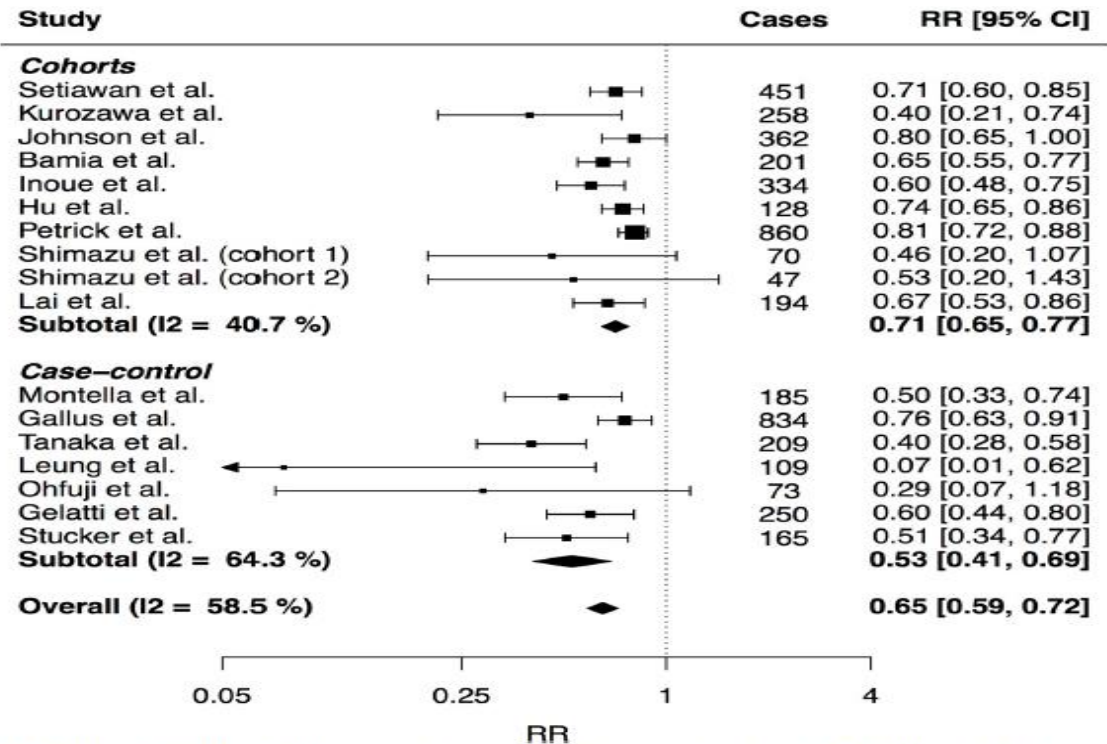
## ■ Μετφορμίνη

- όχι όφελος στη NAFLD

**ΟΜΩΣ** 62% μείωση του κινδύνου ΗΚΚ σε διαβητικούς



# Καφές - ΗΚΚ



**Figure 2** A forest plot illustrating RRs of HCC for an extra two cups of coffee per day. The RRs as reported by the individual studies are shown as squares. The sizes of the squares represent the weightings in the random-effects model. The pooled RRs (from cohorts, case-control studies and all studies) are shown as diamonds. HCC, hepatocellular carcinoma; RR, relative risks.

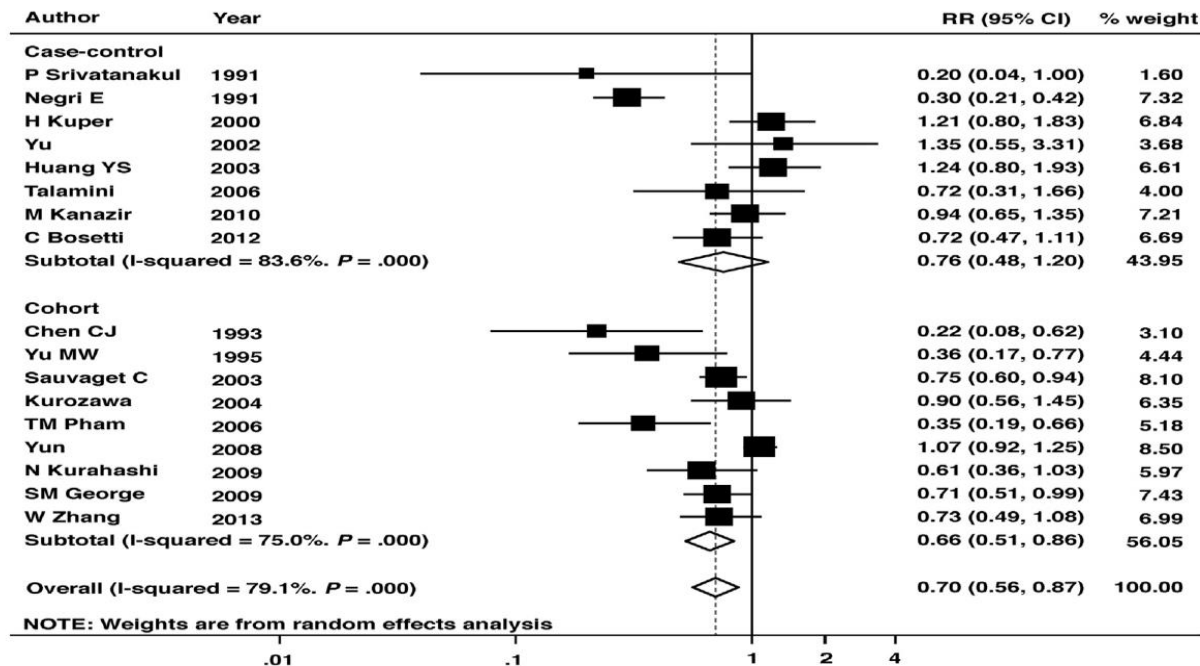
# Καφές - ΗΚΚ

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Coffee consumption has been shown to decrease the risk of HCC in patients with <b>chronic liver disease</b>  In these patients, <b>coffee consumption</b> should be <b>encouraged</b>	Moderate	Strong



# Increased Intake of Vegetables, But Not Fruit, Reduces Risk for Hepatocellular Carcinoma: A Meta-analysis

Yang Yang,<sup>1</sup> Dan Zhang,<sup>2</sup> Na Feng,<sup>3</sup> Guochong Chen,<sup>4</sup> Jianjiang Liu,<sup>1</sup> Guiping Chen,<sup>5</sup> and Yuan Zhu<sup>1</sup>

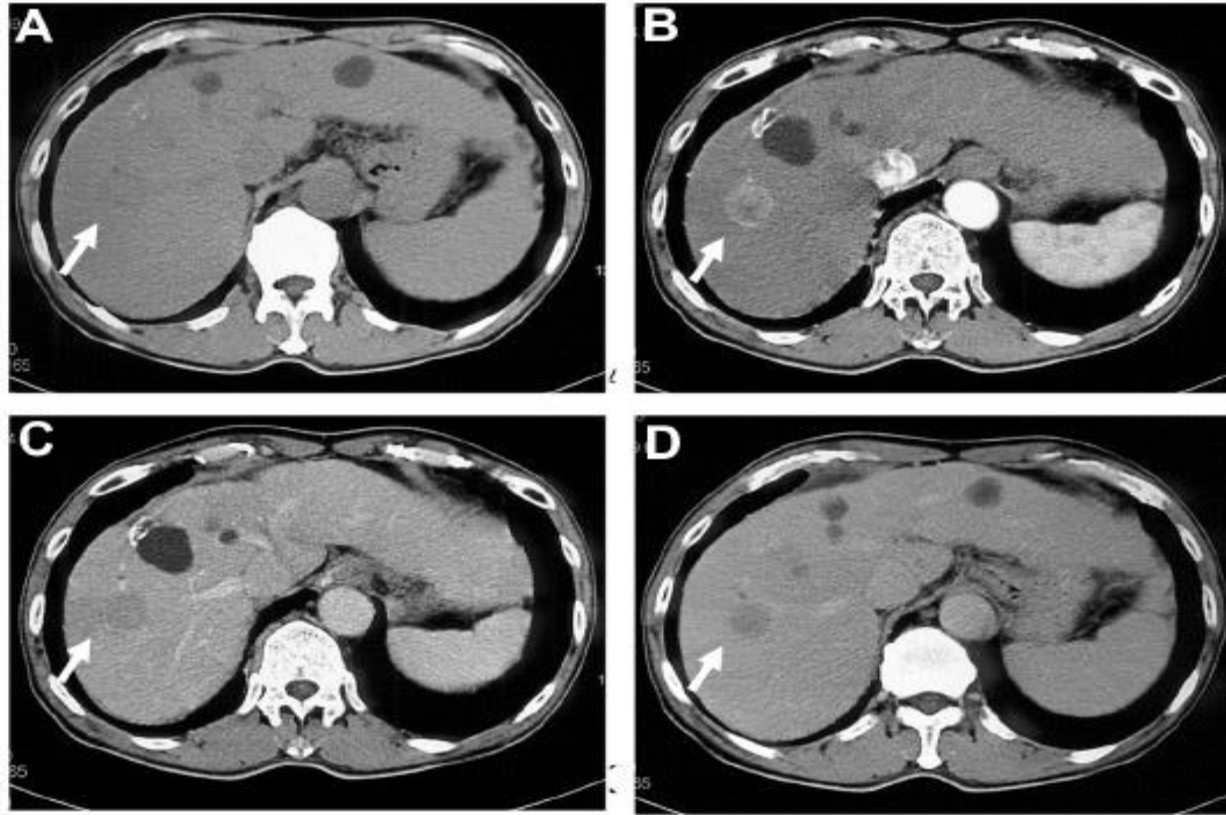


# Διάγνωση

Recommendations	Level of evidence	Grade of recommendation
Diagnosis of HCC in cirrhotic patients should be based on <b>radiological criteria and/or pathology</b>	High	Strong
In <b>non-cirrhotic</b> patients, diagnosis of HCC should be confirmed by <b>pathology</b>	Moderate	Strong

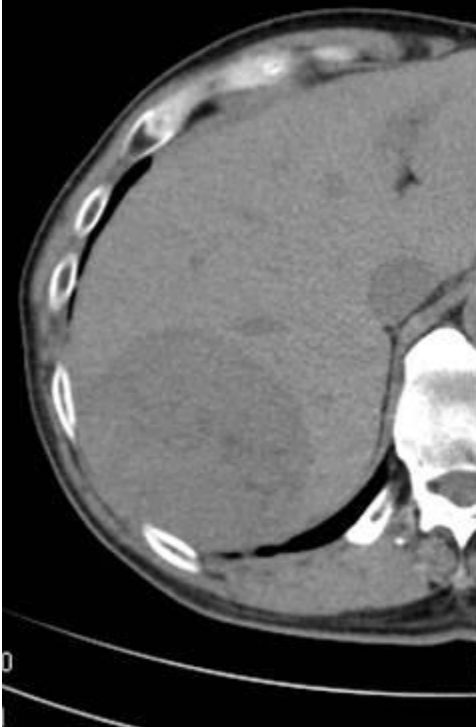
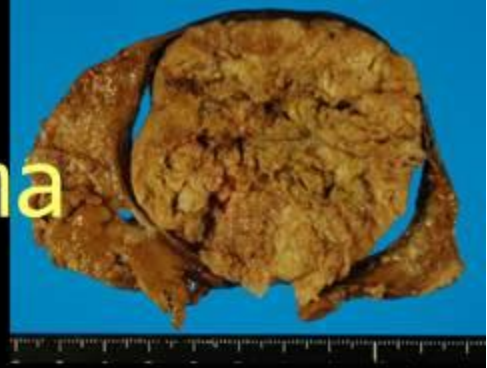
1. International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Hepatology 2009;49:658–64;
2. Bosman FT, et al. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition. IARC press; 2010; EASL CPG HCC. J Hepatol 2018; doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.019

# Διάγνωση ΗΚΚ: χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα

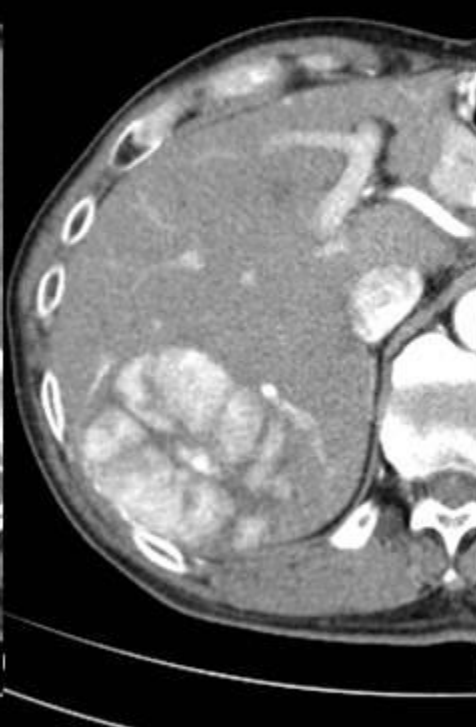


# Hepatocellular Carcinoma

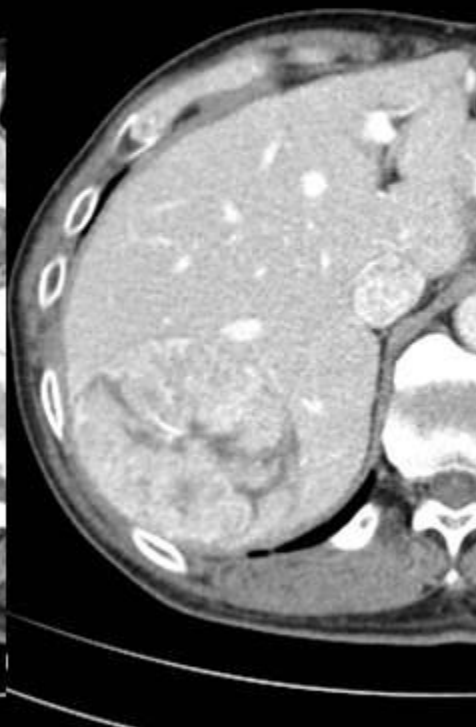
Moderately differentiated hepatocellular carcinoma



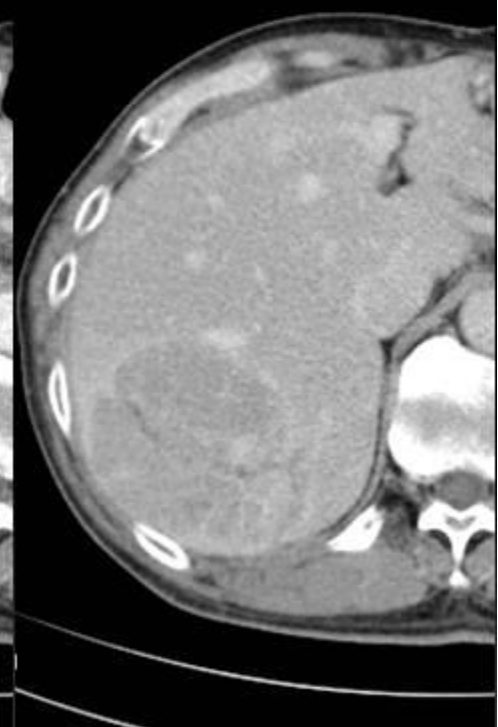
Plain



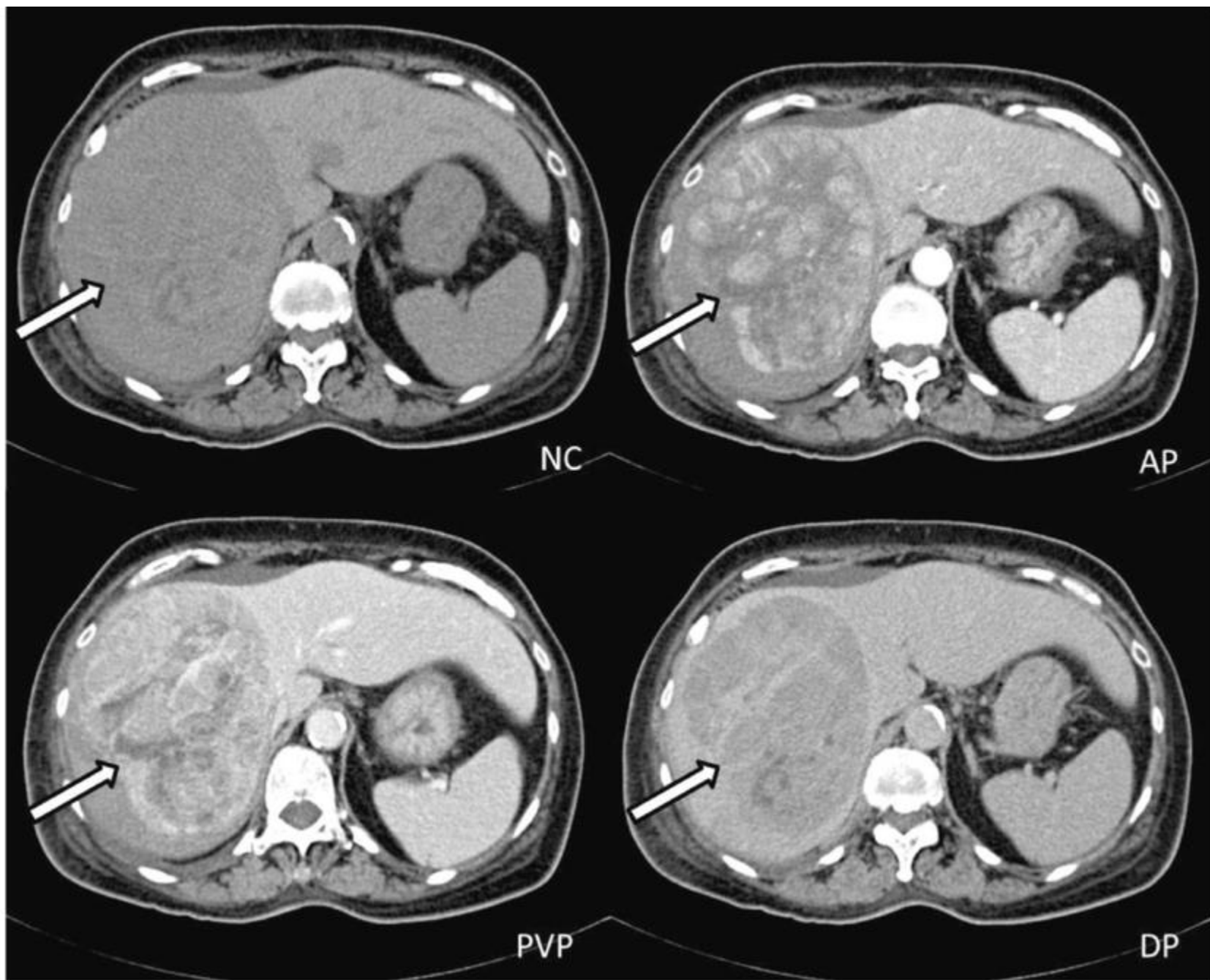
Arterial phase



Portal phase

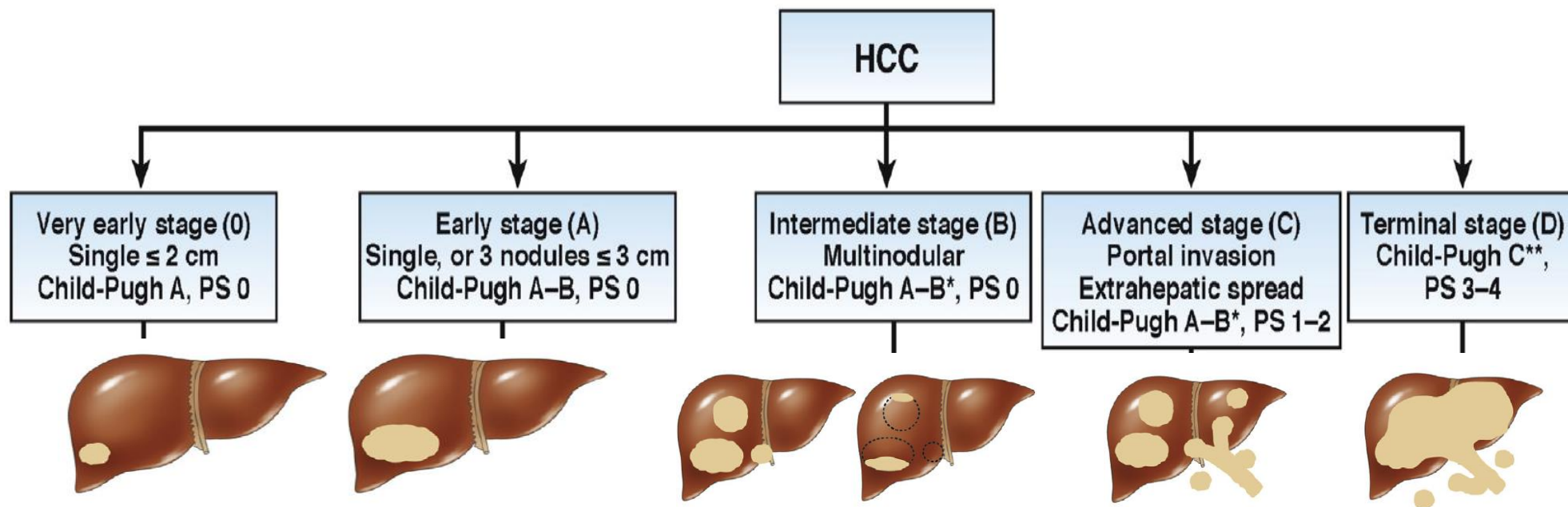


Equilibrium phase

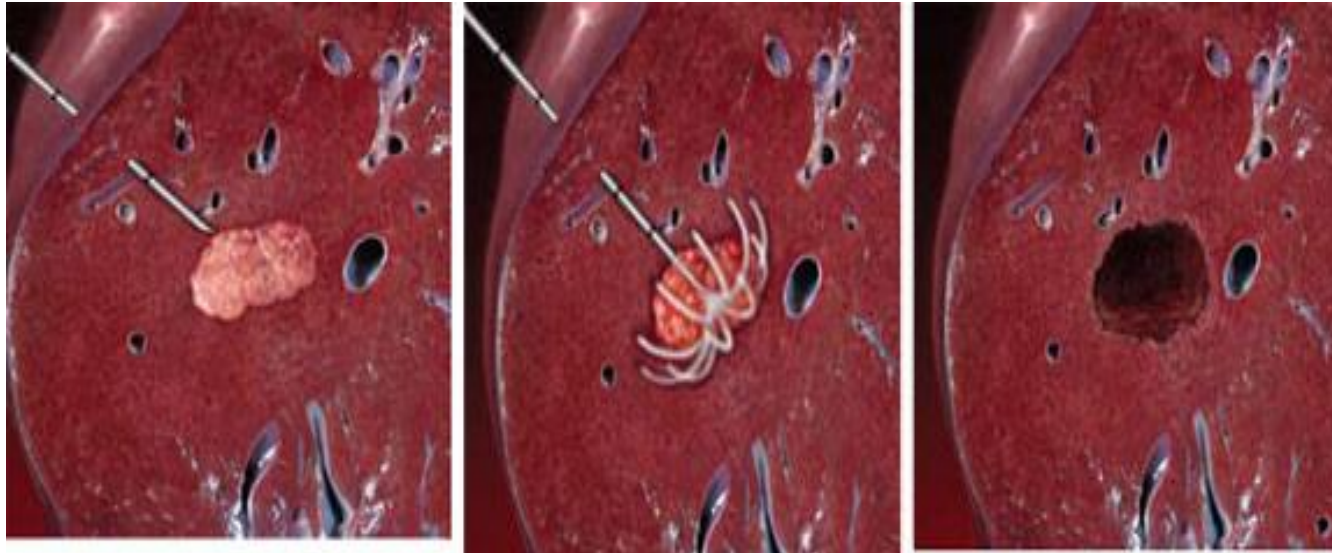




# BCLC σύστημα σταδιοποίησης και αντίστοιχης θεραπευτικής παρέμβασης

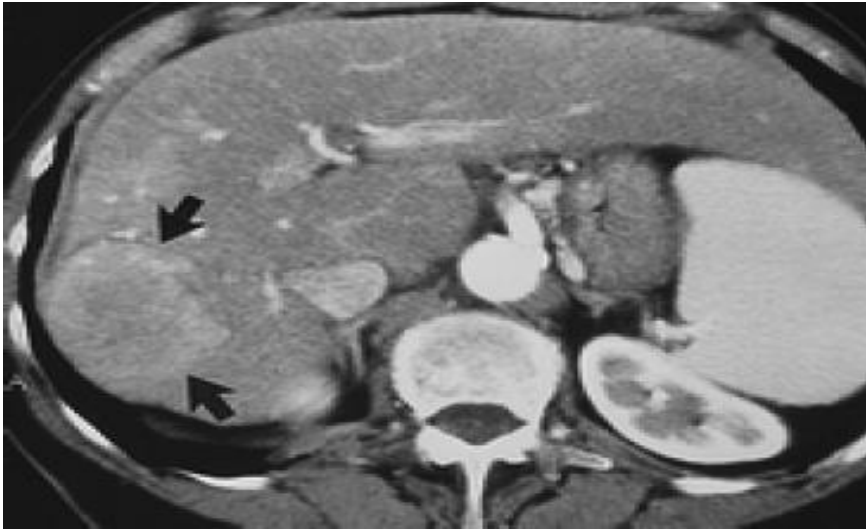


## Κατάλυση με ραδιοκύματα (Radiofrequency ablation)

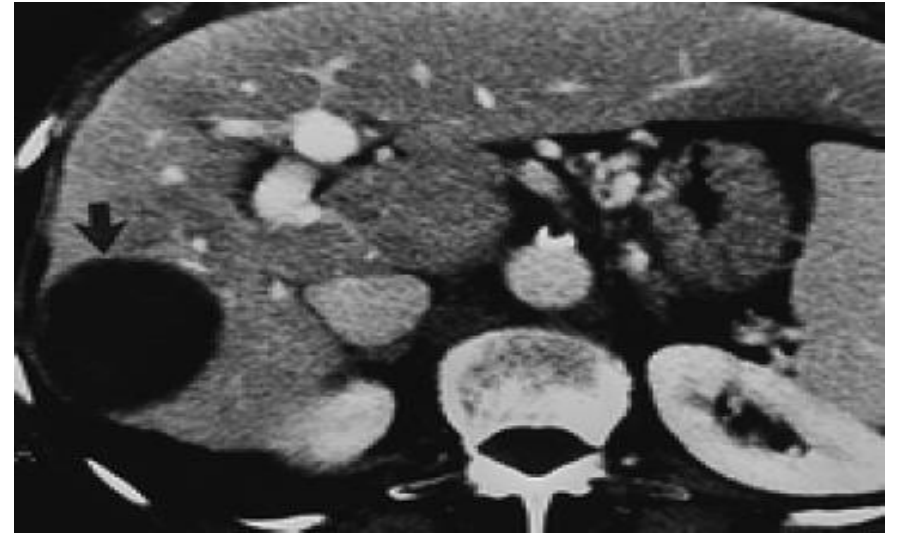




## Κατάλυση με ραδιοκύματα (Radiofrequency ablation)



BEFORE Radiofrequency ablation

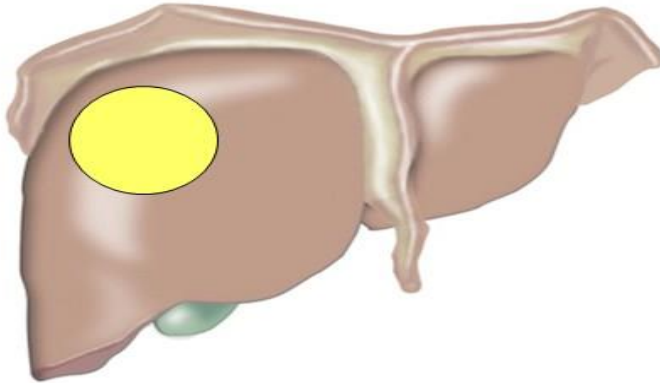


AFTER Radiofrequency ablation

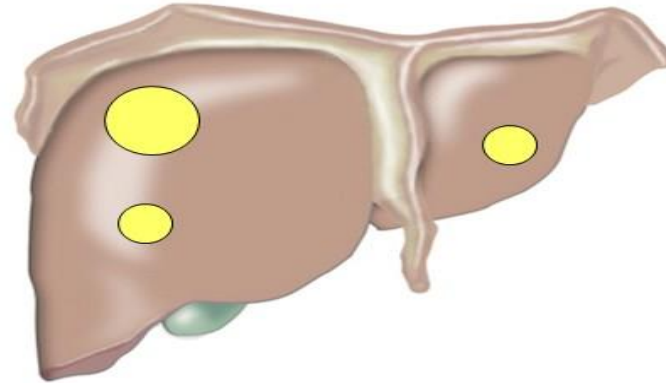
**Milan criteria:** πολύ καλή επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση ήπατος

**HCC**

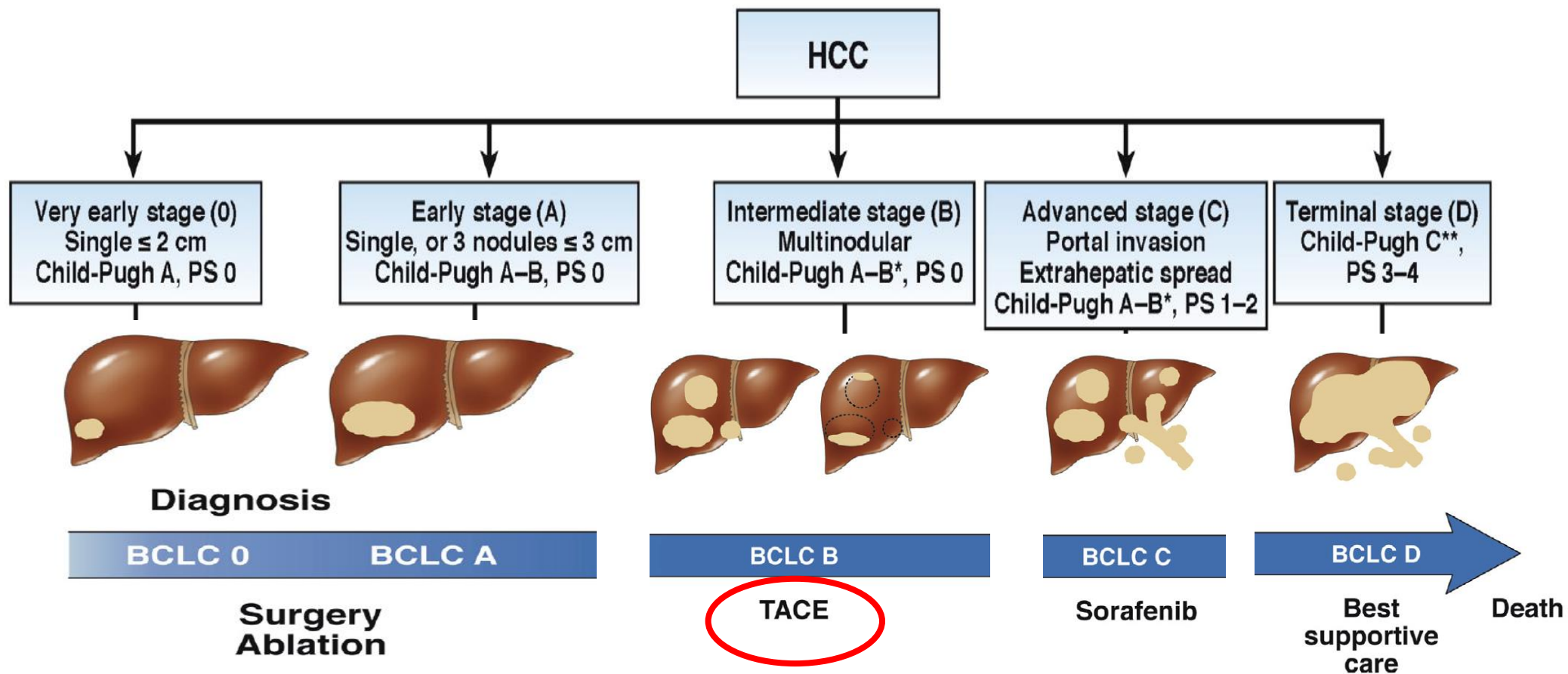
1 tumor up to 5cm



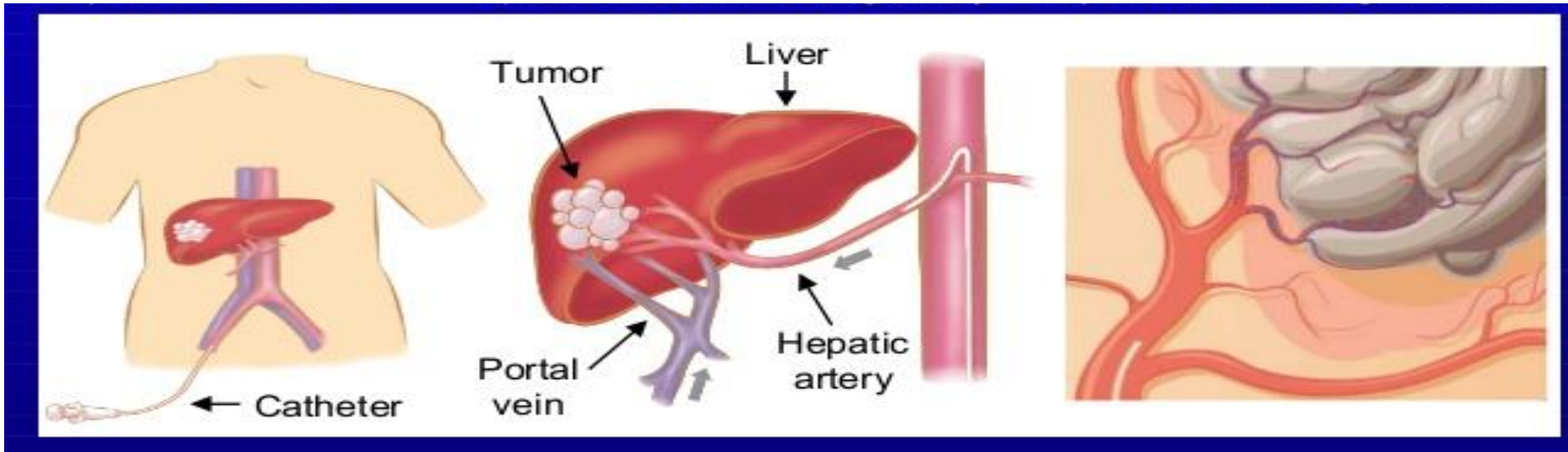
3 tumors up to 3 cm



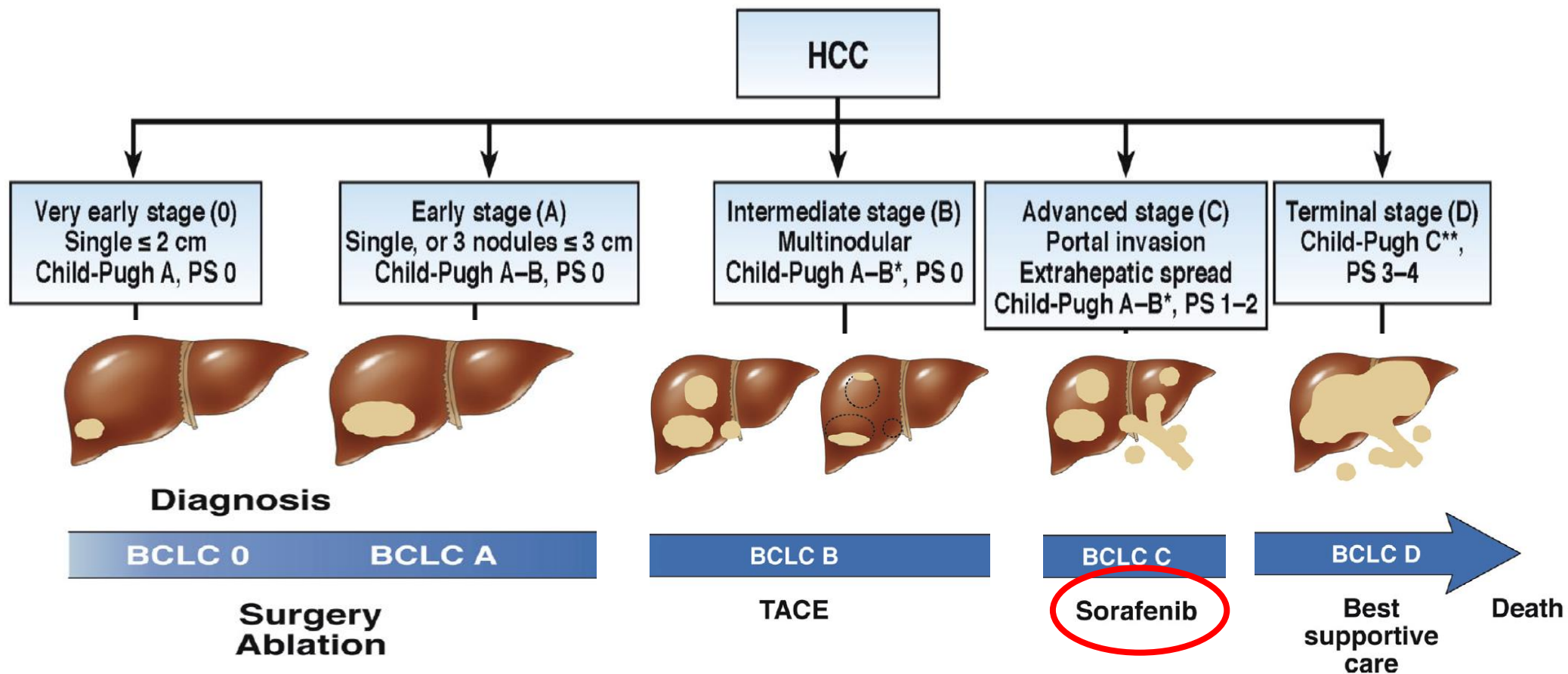
# BCLC σύστημα σταδιοποίησης και αντίστοιχης θεραπευτικής παρέμβασης



# ΧΗΜΕΙΟΕΜΒΟΛΙΣΜΟΣ (TACE)

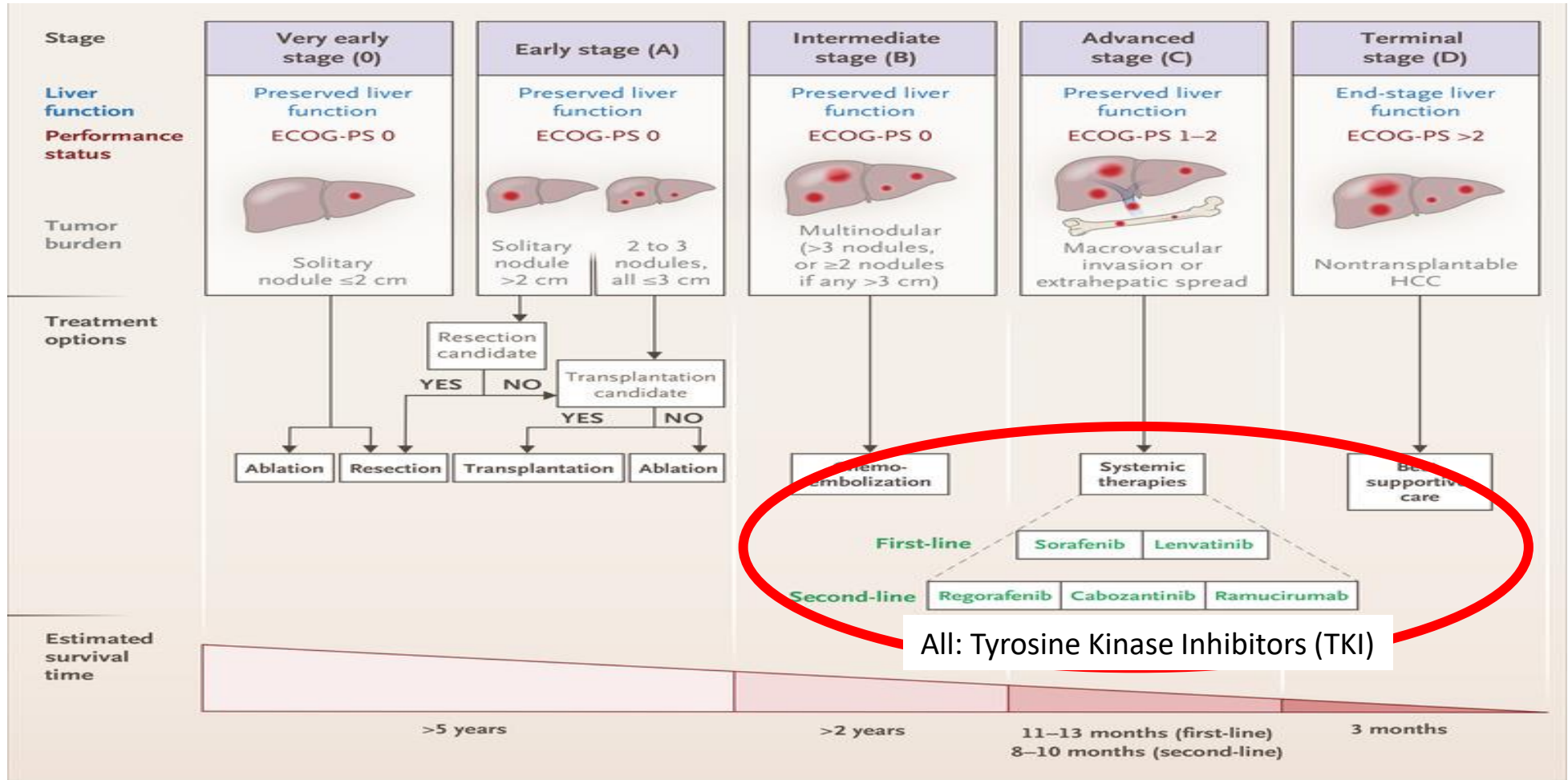


# BCLC σύστημα σταδιοποίησης και αντίστοιχης θεραπευτικής παρέμβασης



# Historical algorithm

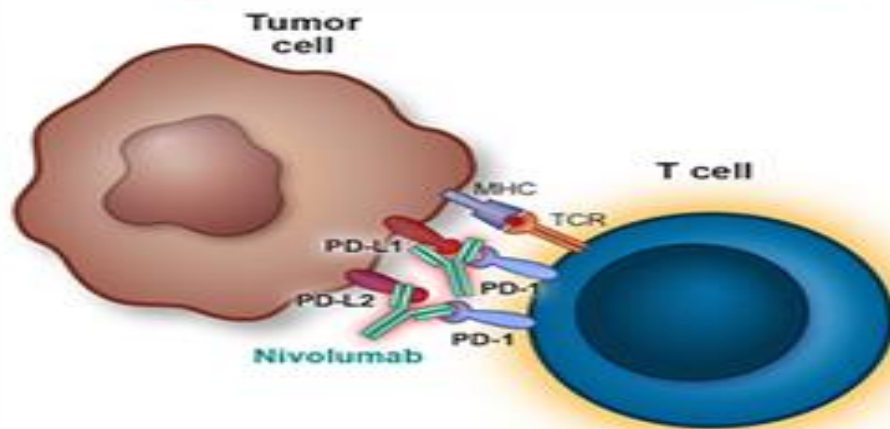
## BCLC system for Hepatocellular carcinoma (2019)



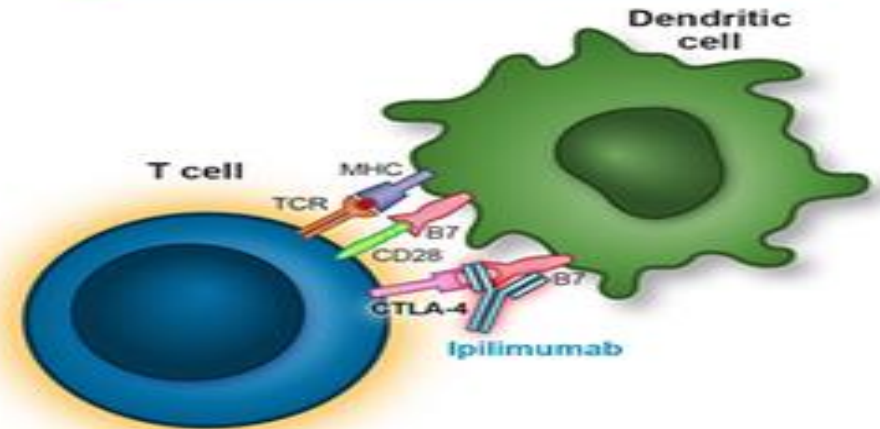
# Combination of Immunotherapy: the present and the future

# Nivolumab plus Ipilimumab Mechanism of Action

## PD-1 Blockade (nivolumab)



## CTLA-4 Blockade (ipilimumab)



Sznol M, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31. Abstract CRA9006.<sup>[61]</sup>  
Motzer RJ. ESMO 2014.<sup>[64]</sup>

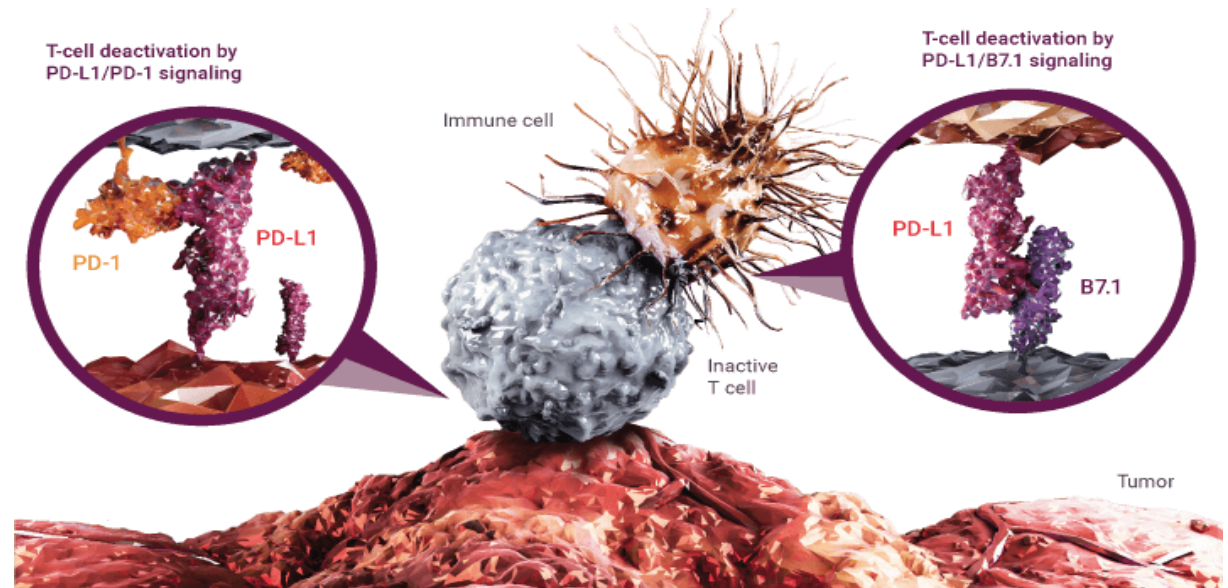


# Combination of Immunotherapy and anti-VEGF\*

**Atezolizumab plus Bevacizumab**

\* Anti-VEGF agents have also immunomodulatory effects

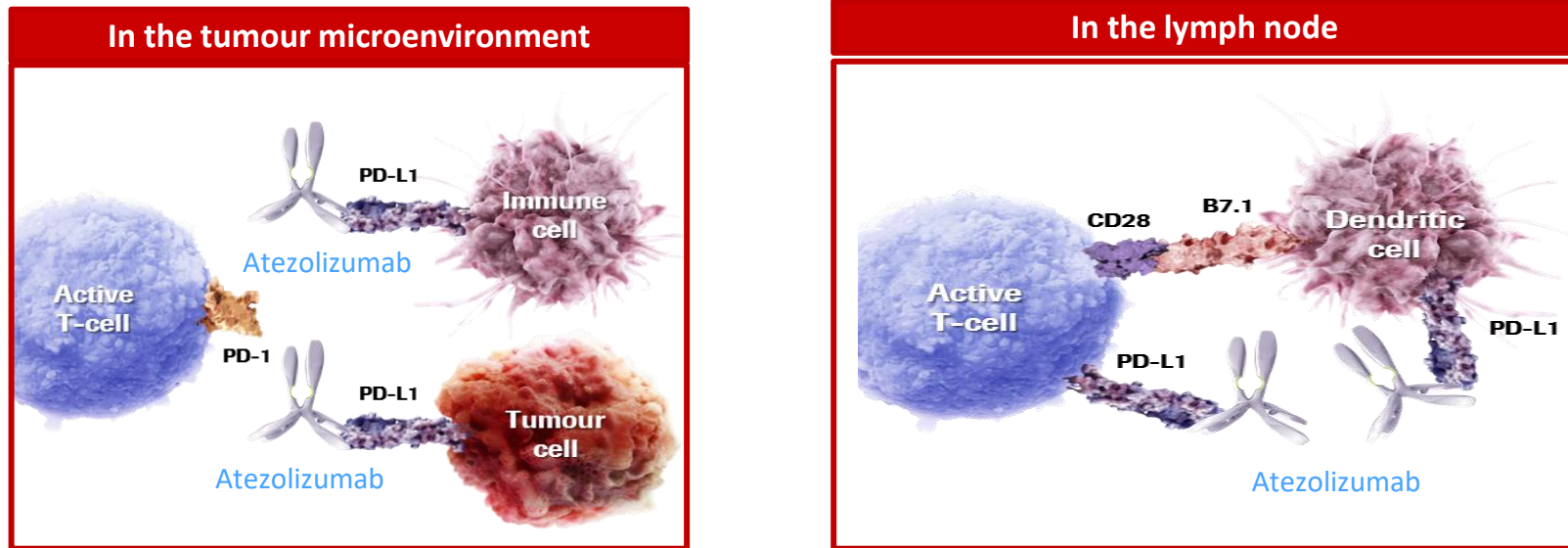
# Atezolizumab (anti-PD-L1) ▼



▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. Reporting suspected adverse reactions after authorization of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Adverse events should be reported. Adverse events should also be reported to Roche (Hellas) S.A. Please contact Roche (Hellas) S.A. Drug Safety Unit by emailing ([hellas.drugsafety@roche.com](mailto:hellas.drugsafety@roche.com)), or calling (+30 210 6166100).

# Atezolizumab

*The foundation for cancer immunotherapy combination regimens*



- **Direct:** Targets PD-L1 on tumour cells and tumour-infiltrating immune cells to reactivate T cells<sup>1-4</sup>
- **Complete:** Provides dual blockade of PD-1 and B7.1, which can reinvigorate suppressed T cells to kill cancer cells (via PD-1) and can enhance T-cell priming in the lymph node (via B7.1)<sup>1,3-7</sup>

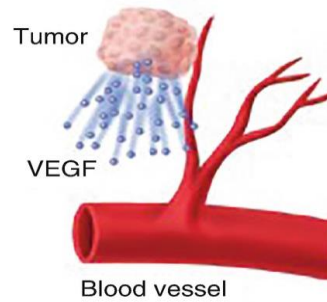
IgG1, immunoglobulin G1; PD-1, programmed death-1; PD-L1, programmed death-ligand 1; PD-L2, programmed death-ligand 2.

1. Chen, *et al.* 2012; 2. Chen & Mellman, 2013; 3. Herbst, *et al.* 2014; 4. Powles, *et al.* 2014; 5. Park, *et al.* 2010; 6. Paterson, *et al.* 2011; 7. Yang, *et al.* 2011;

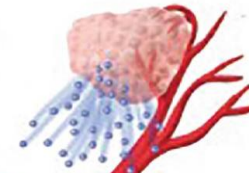
# Bevacizumab (anti-VEGF)

## Blood Vessel Overgrowth on Cell

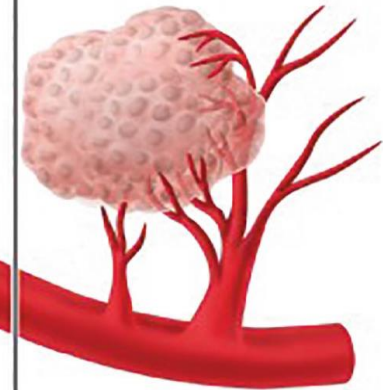
1 Tumor secretes VEGF



2 VEGF increases blood vessel expression and movement to tumor

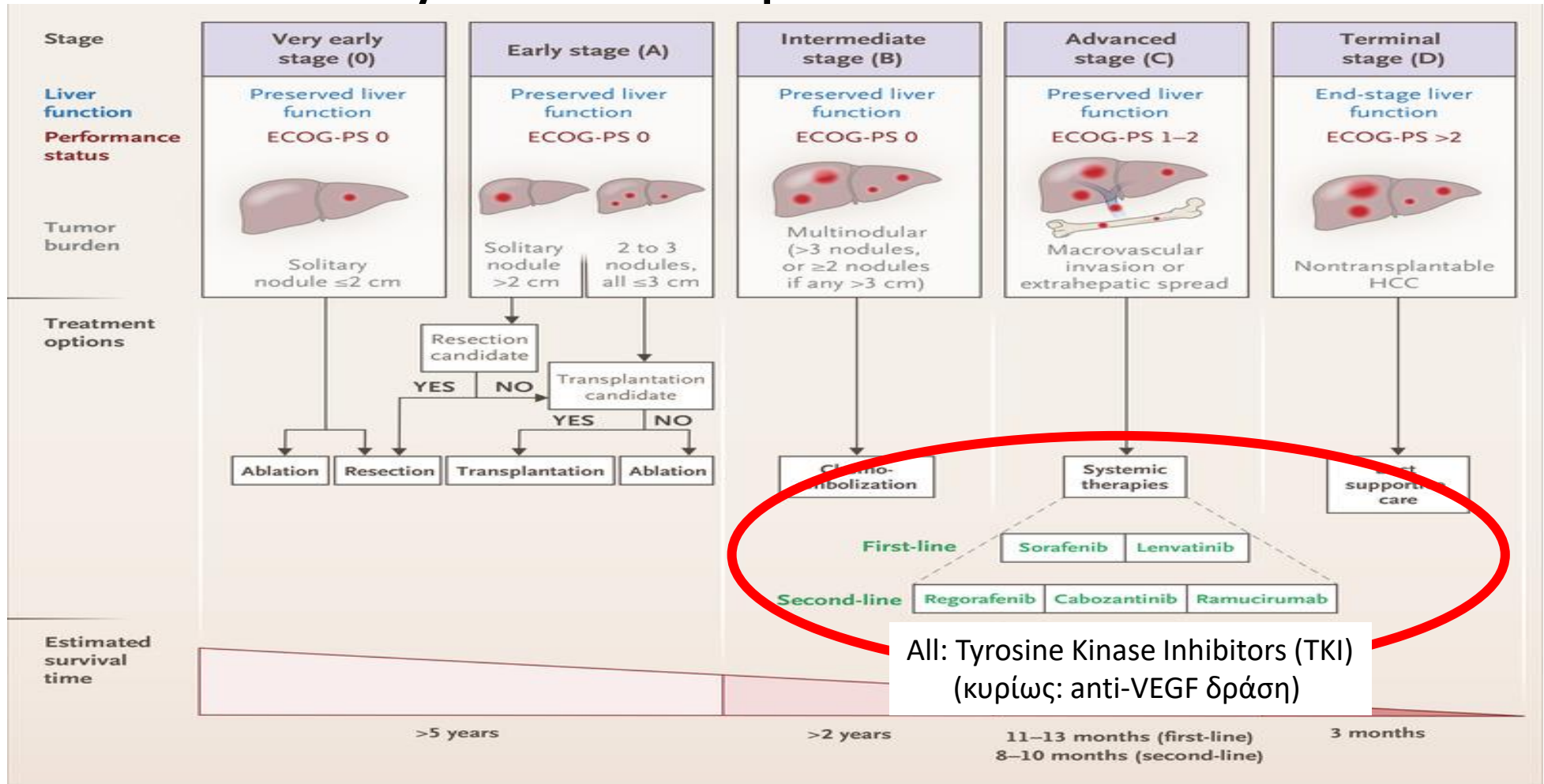


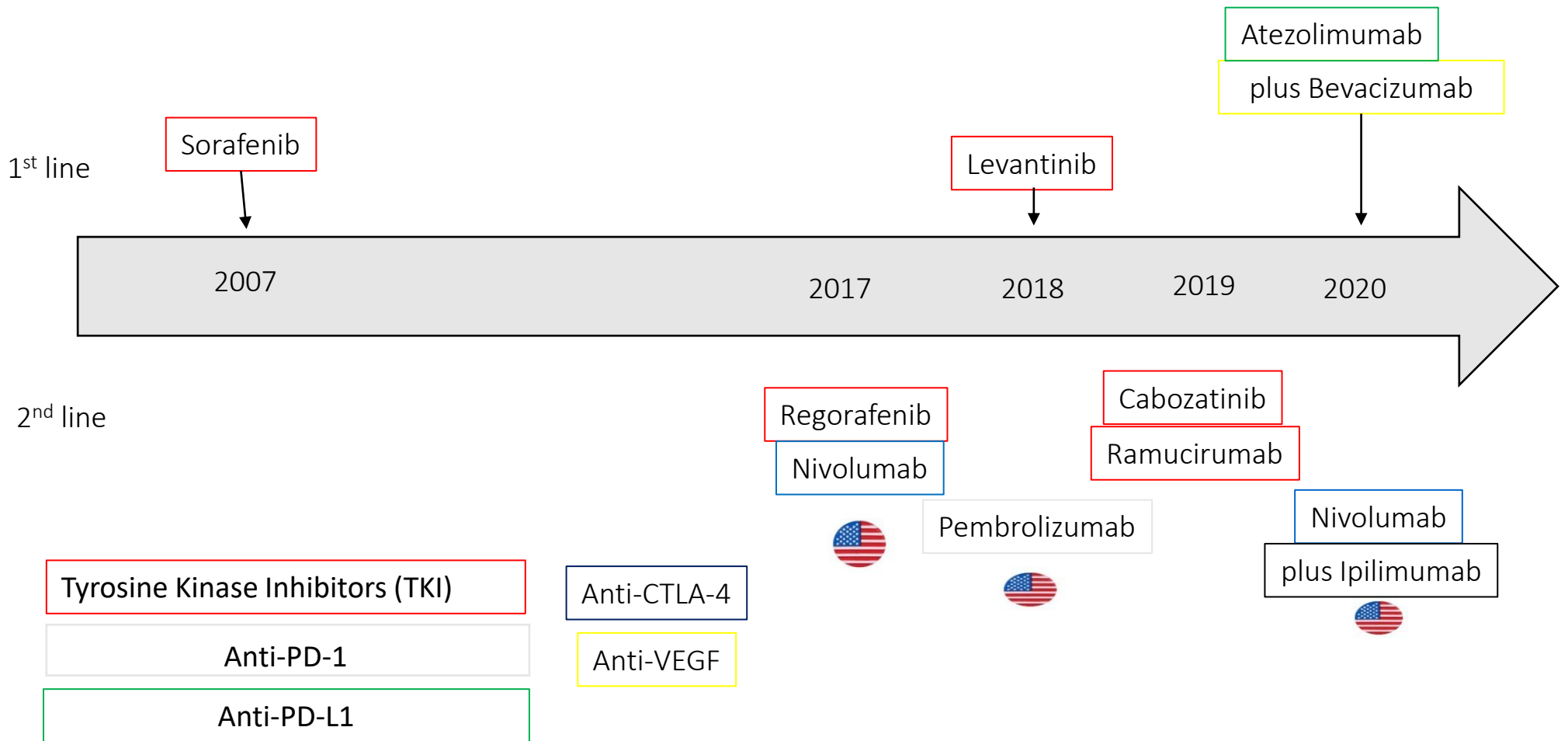
3 Tumor has increased blood supply



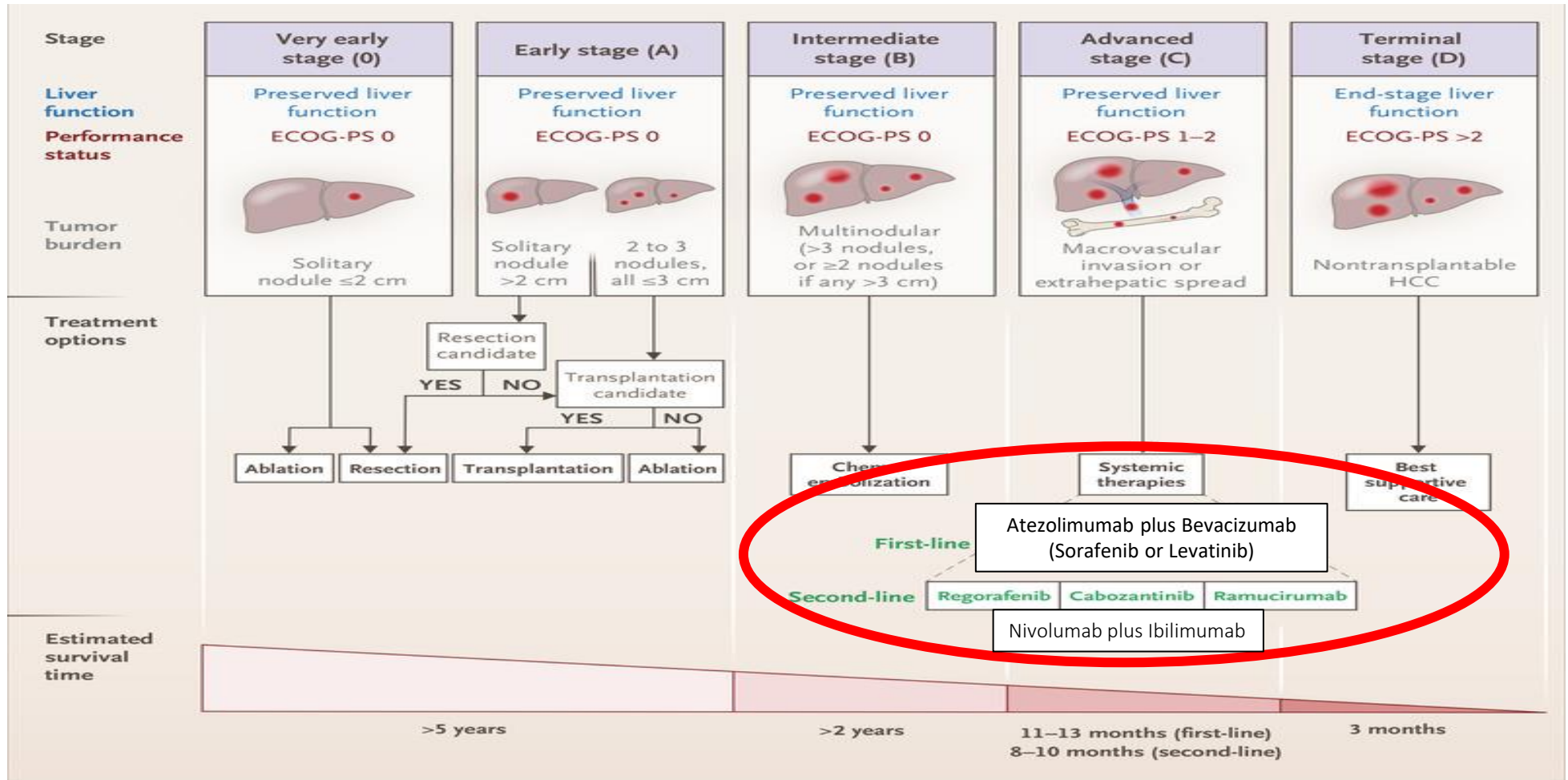
© LUNgevity Foundation

# BCLC system for Hepatocellular carcinoma

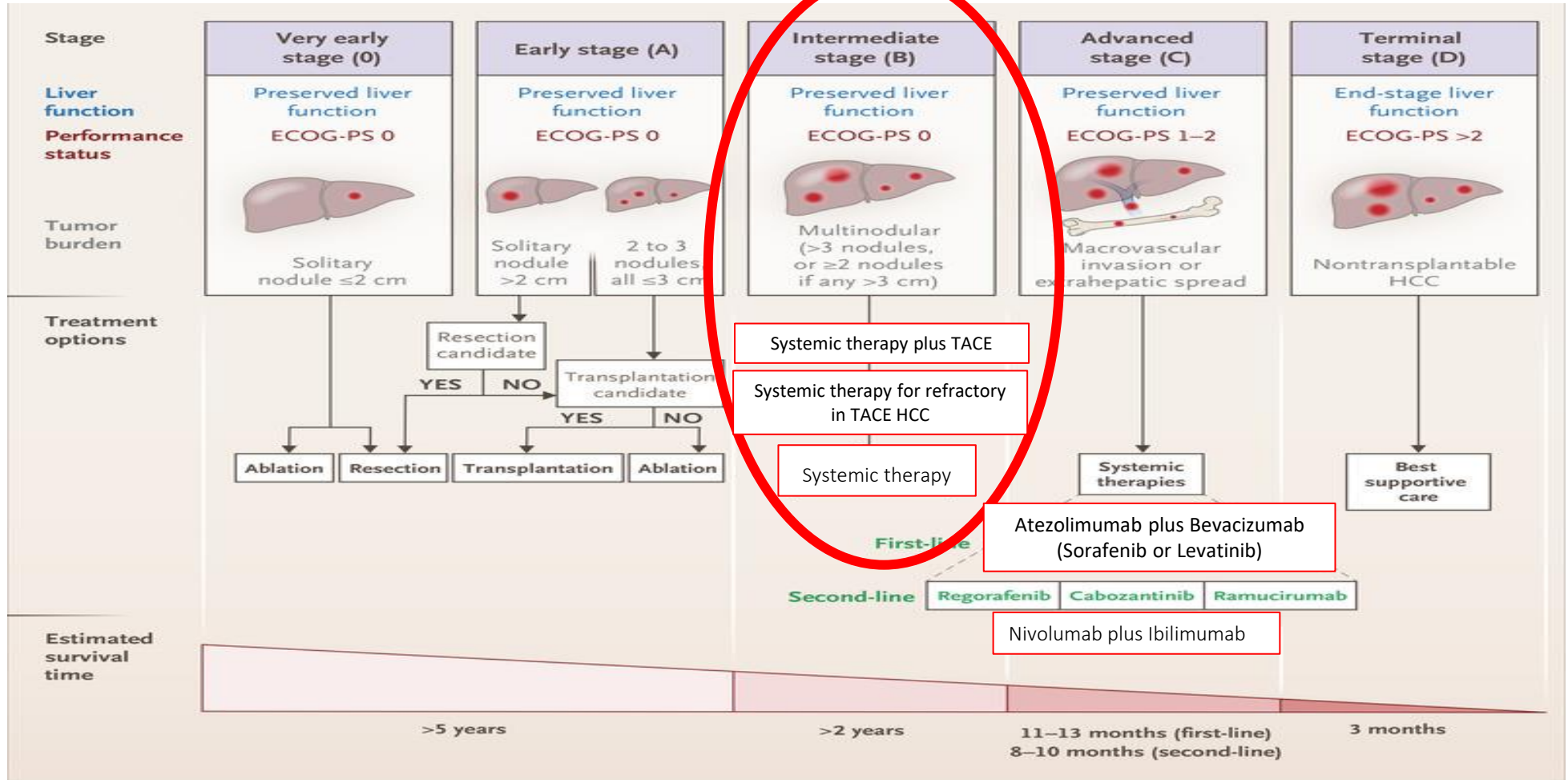




# BCLC system for Hepatocellular carcinoma (2021)



# BCLC system for Hepatocellular carcinoma (2021)





# Χολαγγειοκαρκίνωμα

- Ξεκινά από το επιθήλιο των ενδοηπατικών και εξωηπατικών χοληφόρων
- Συνήθως προχωρημένοι κατά τη διάγνωση
- Υψηλή θνητότητα

# Classification of Cholangiocarcinoma (CCA)

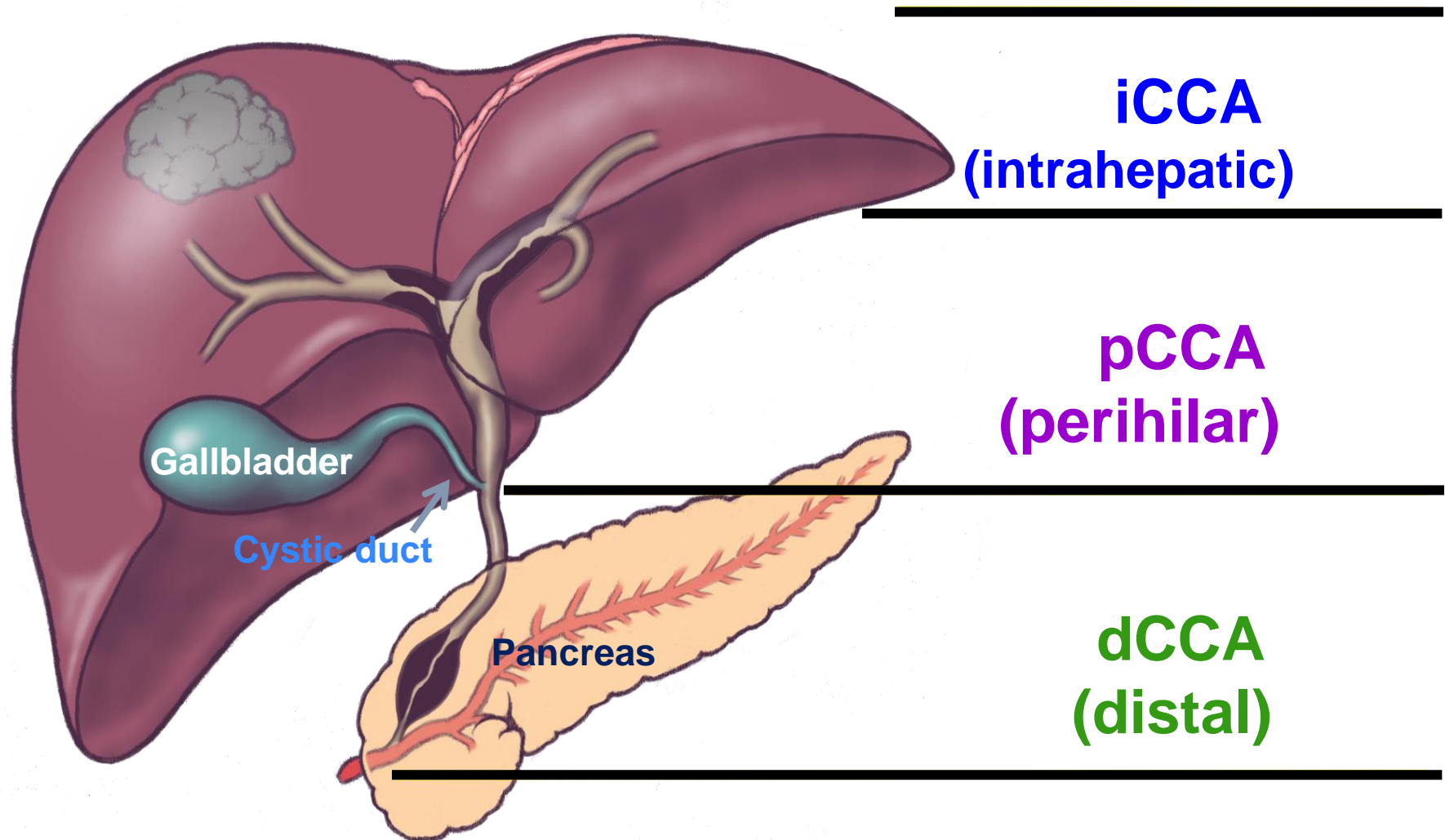
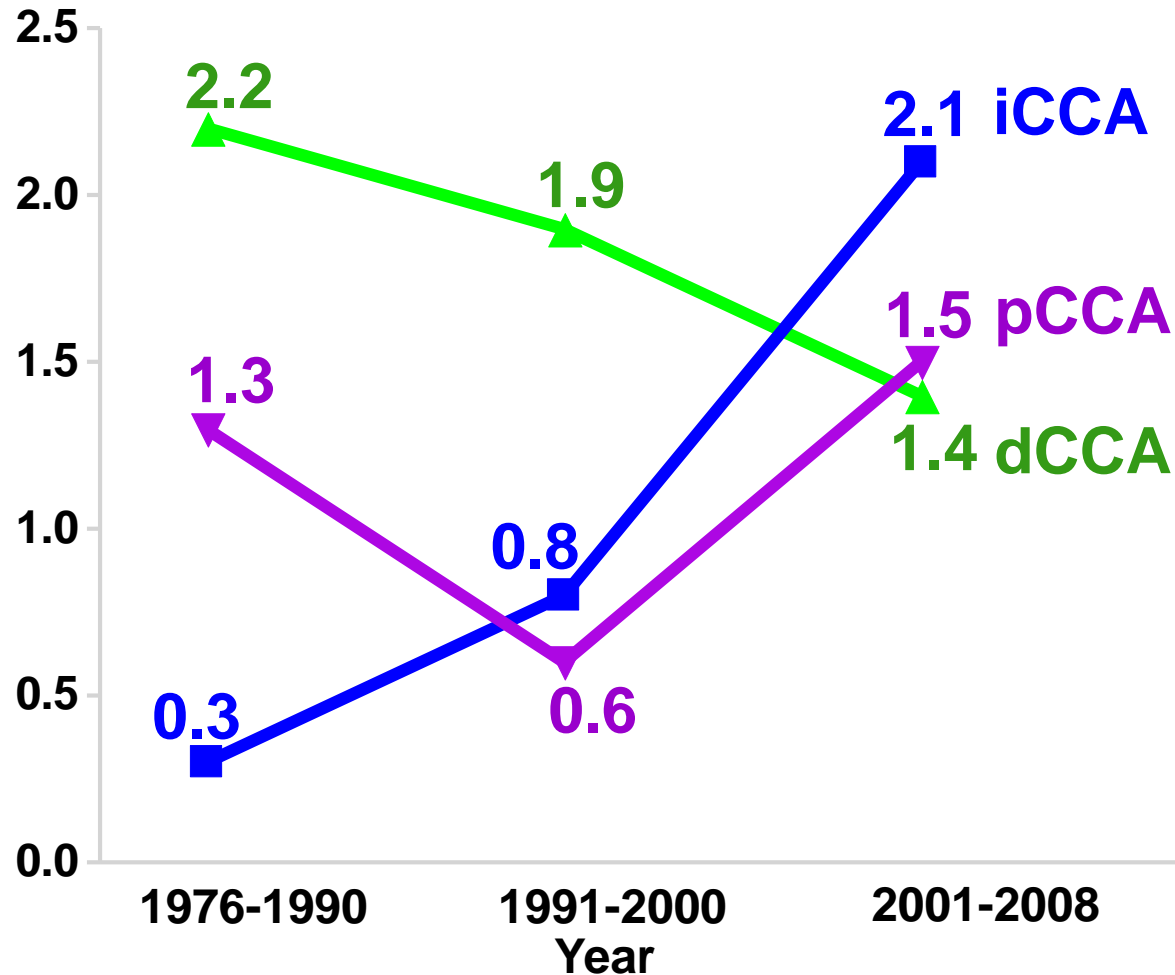


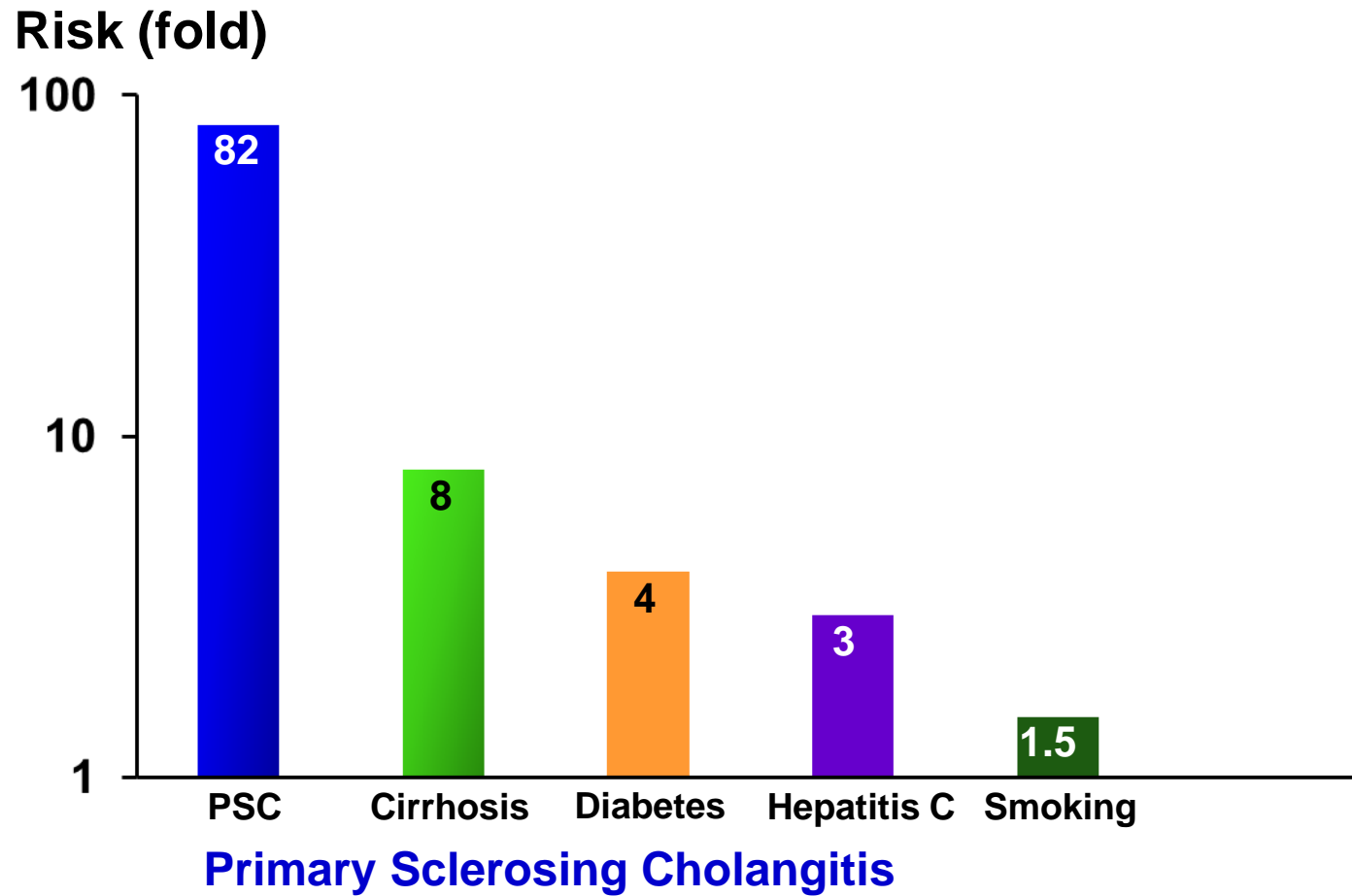
Image Courtesy of Dr. Gregory Gores

# The Incidence Rate of Distal CCA has Decreased by 35%

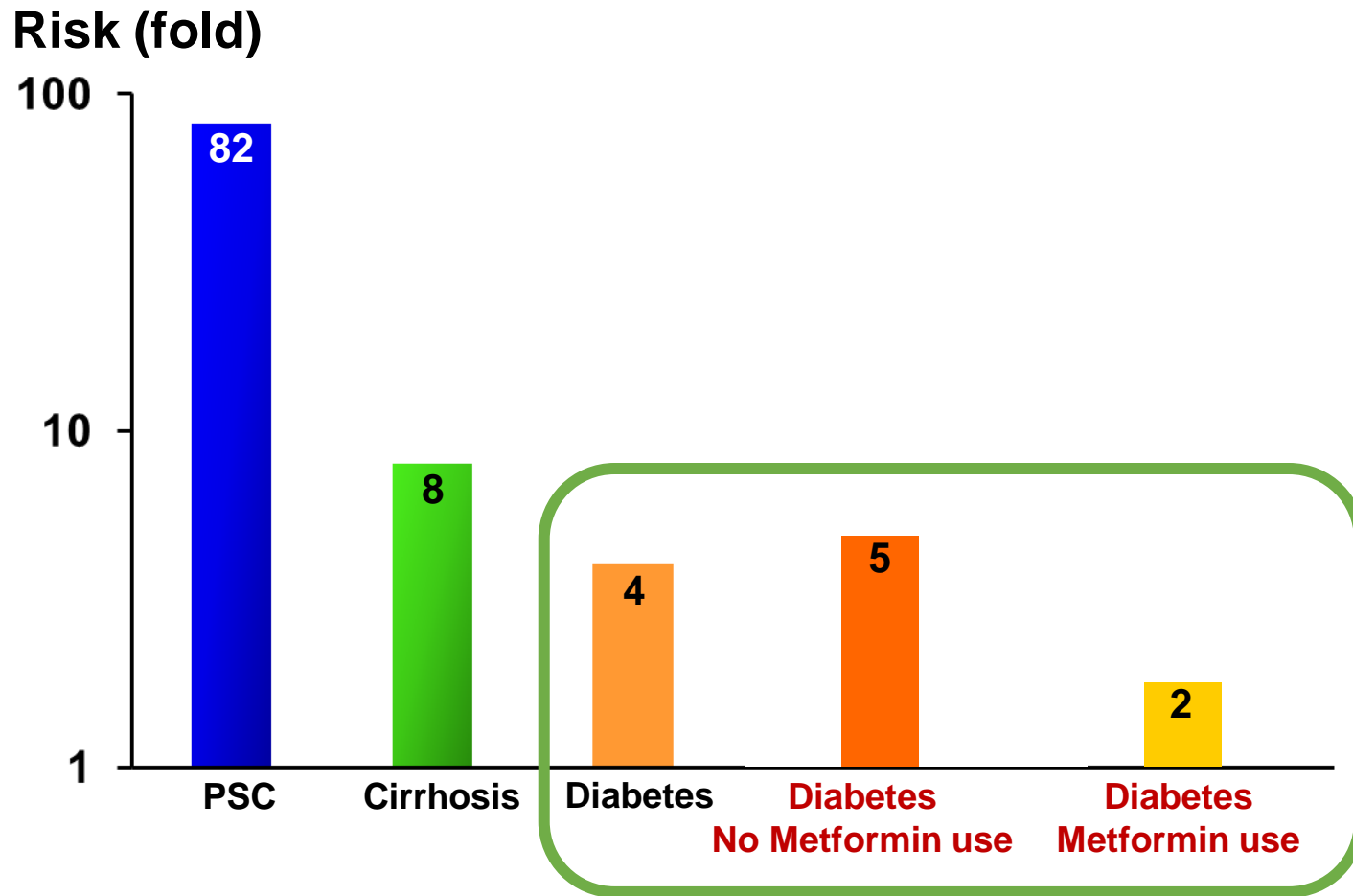
Incidence rates  
(Per 100,000  
person-year)



# Factors associated with iCCA development



# Factors associated with iCCA development



Metformin use was associated with 60% reduction in risk for iCCA

# Ενδοηπατικό ΧολαγγειοCa – Κλινική εικόνα - Εργαστηριακά

- Βύθιο άλγος δ. υποχονδρίου – απώλεια βάρους
- ↑ ALP, γGT
- Χολερυθρίνη ↑ ή κφ.

# Διάγνωση

- Δύσκολη. Το 1/3 με συμπτώματα και συμβατή χολαγγειογραφία έχουν καλοήγη ίνωση ή άλλη μιτωτική εξεργασία
- US
- Δυναμική CT (με σκιαγραφικό)
- MRCP
- ERCP με κυτταρολογική / βιοψία
- Χειρουργική διερεύνηση

# Διαφορική διάγνωση

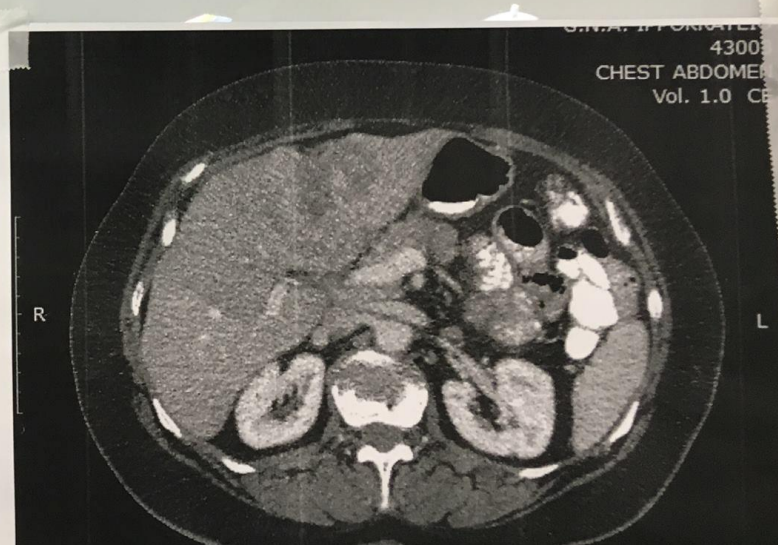
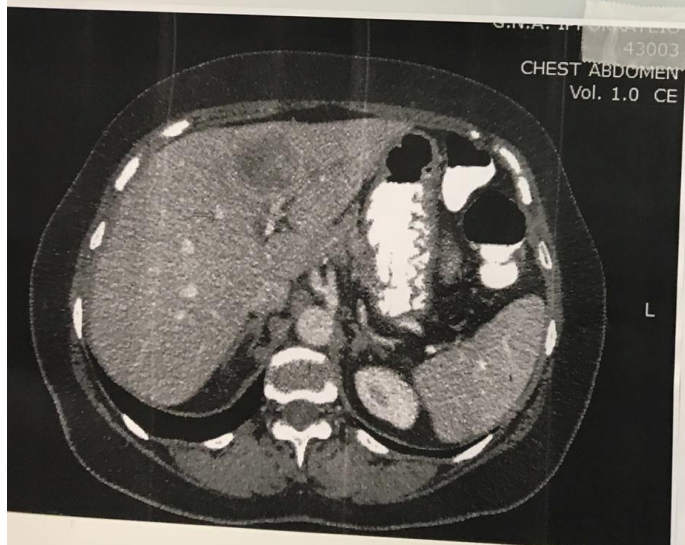
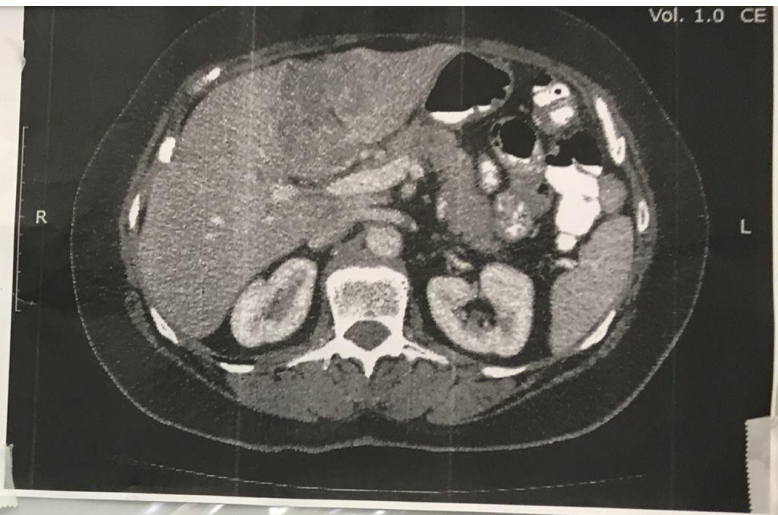
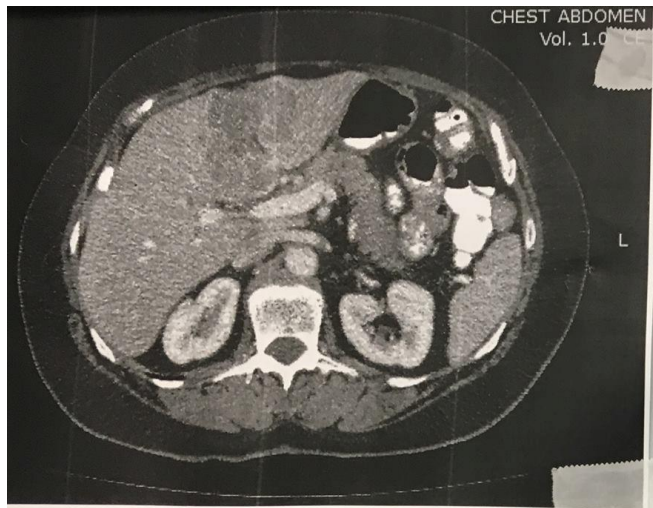
## Τριάδα: χολόσταση-κοιλιακό άλγος-απώλεια βάρους

- Χοληδοχολιθίαση
- Καλοήθης στένωση χοληφόρων (συνήθως μετεγχειρητική)
- Σκληρυντική χολαγγειίτιδα
- Πίεση χοληδόχου πόρου από παγκρεατικό καρκίνο ή χρόνια παγκρεατίτιδα
- Αυτοάνοση χολαγγειίτιδα (IgG4 θετική)
- Clue: το χολαγγειοκαρκίνωμα κάνει συχνά διαλείποντα ίκτερο



# Νεοπλασματικοί δείκτες

- CEA > 5.2 ng/ml
  - Ευαισθησία 68%, ειδικότητα 82%
- CA 19-9 > 180 U/ml
  - Ευαισθησία 67%, ειδικότητα 98% σε ασθενείς με PSC  
[Levy et al, Dig Dis Sci 2005](#)
- CA 19-9 > 129 U/ml
  - Ευαισθησία 79%, ειδικότητα 99% σε ασθενείς με PSC  
[Patel et al, Am J Gastro 2000](#)
- CA 19-9 > 100 U/ml
  - Ευαισθησία 53%, αρνητική προγνωστική αξία 75% σε ασθενείς χωρίς PSC



**Ευχαριστώ**