

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΑΙ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

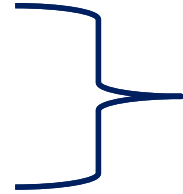


Ηλιάνα Μάνη, Παθολόγος, Επιμελήτρια ΄Β ΕΣΥ

*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



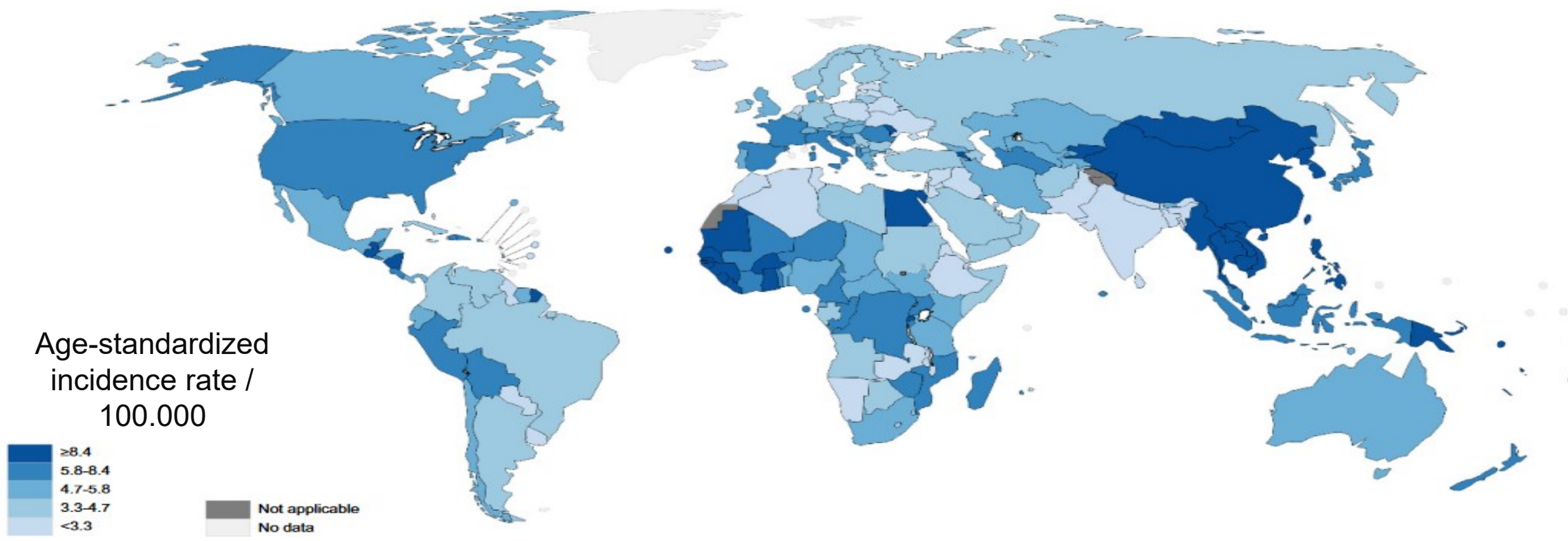
Το μέγεθος του προβλήματος παγκοσμίως

- 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

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 Β 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

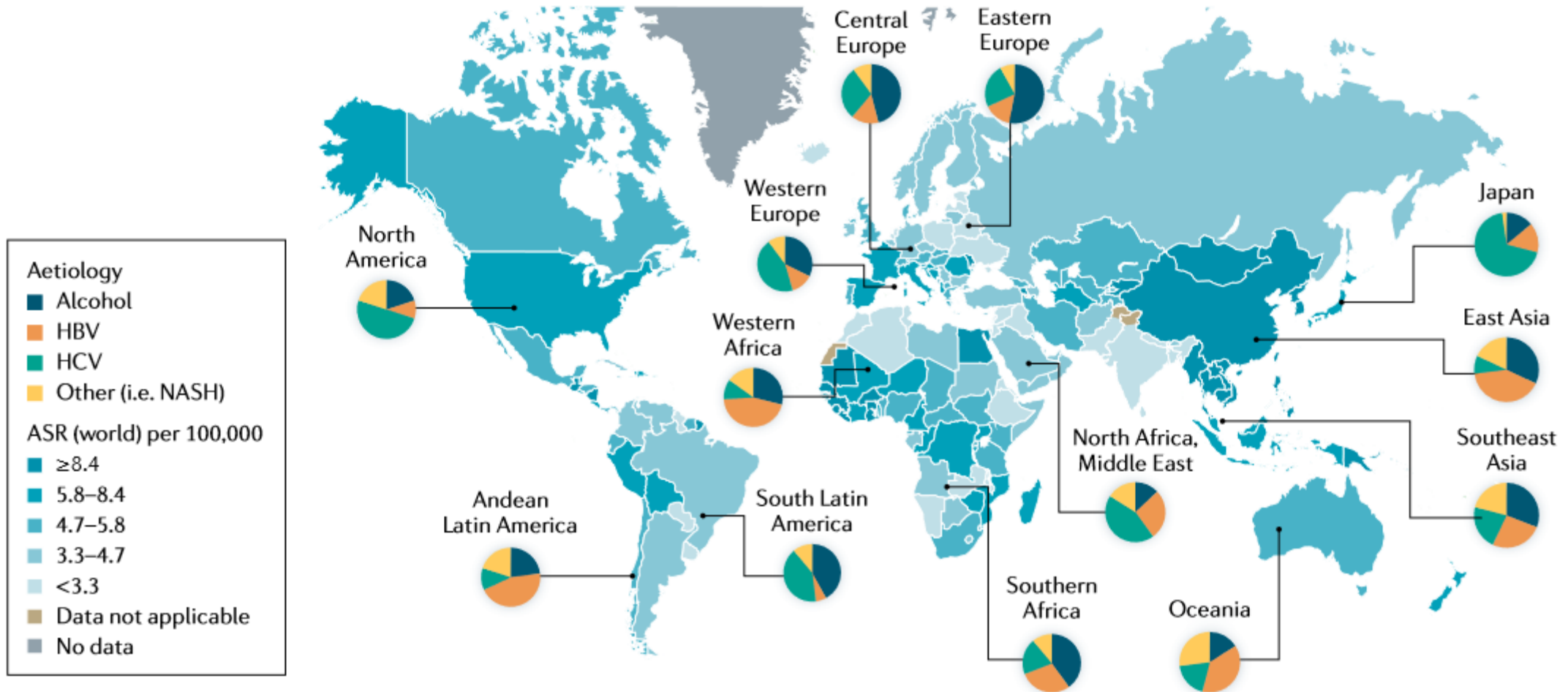
Χρόνια ηπατική νόσος:

- **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



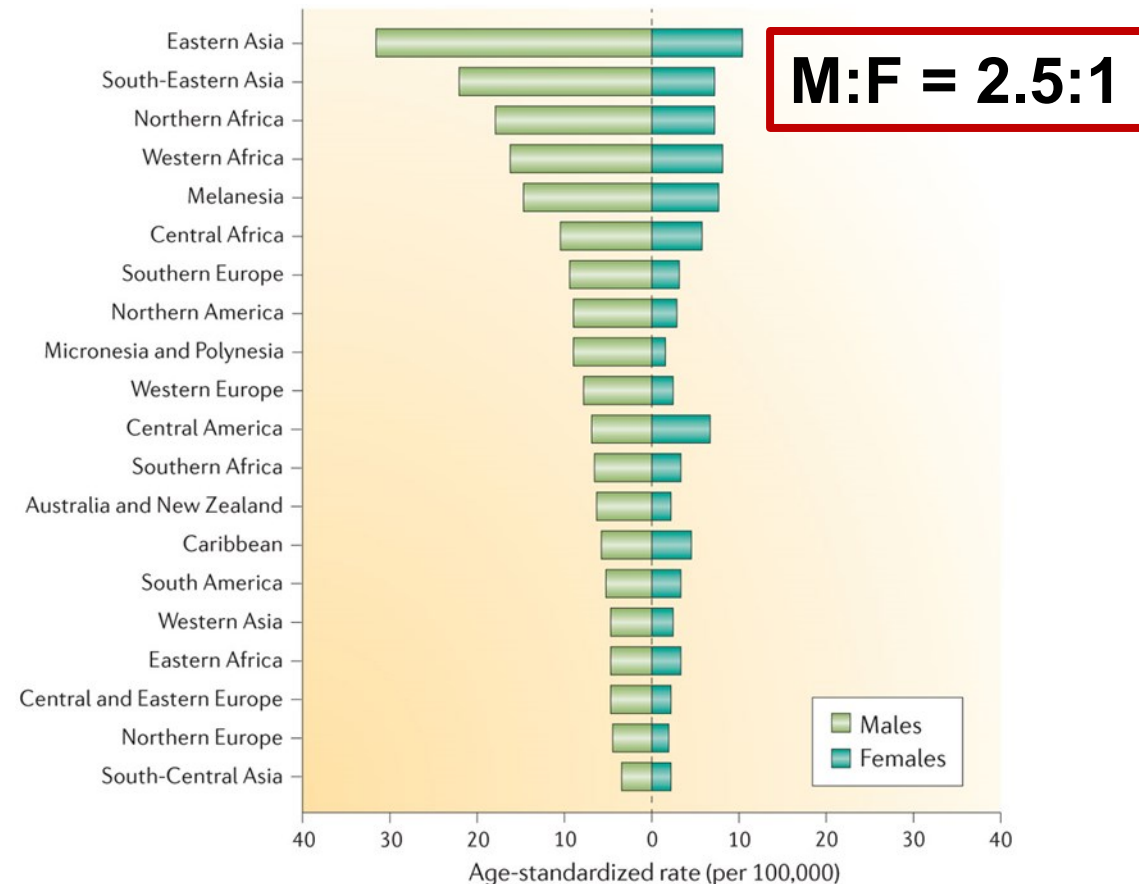
Κίρρωση και ΗΚΚ

- **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

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

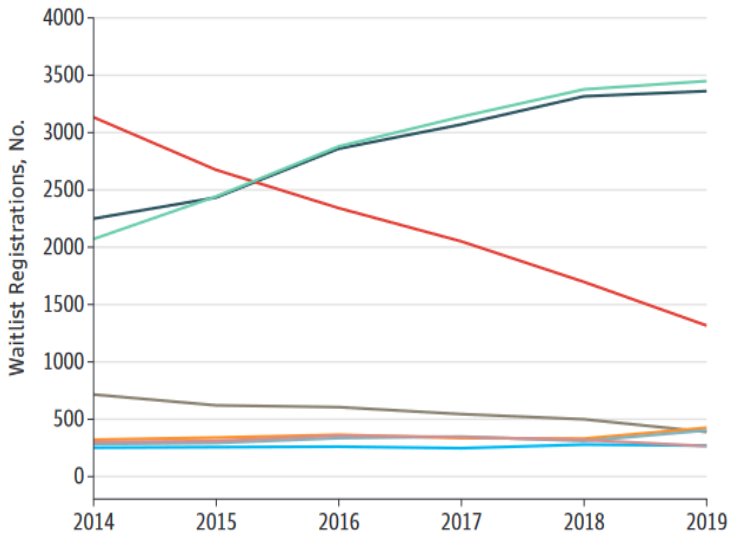


Μεταβολή στα αίτια μεταμόσχευσης ήπατος για ηπατοκυτταρικό καρκίνο

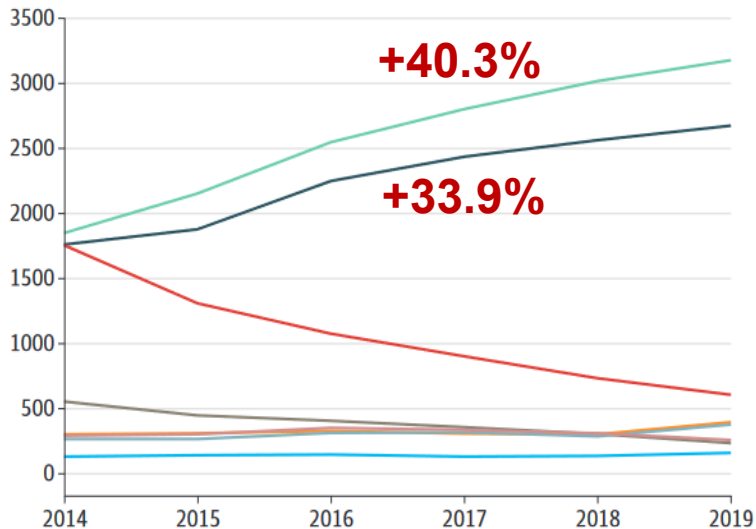
Μελέτη στις ΗΠΑ, 2014-2019

51 329 ενήλικες στη λίστα μεταμόσχευσης ήπατος

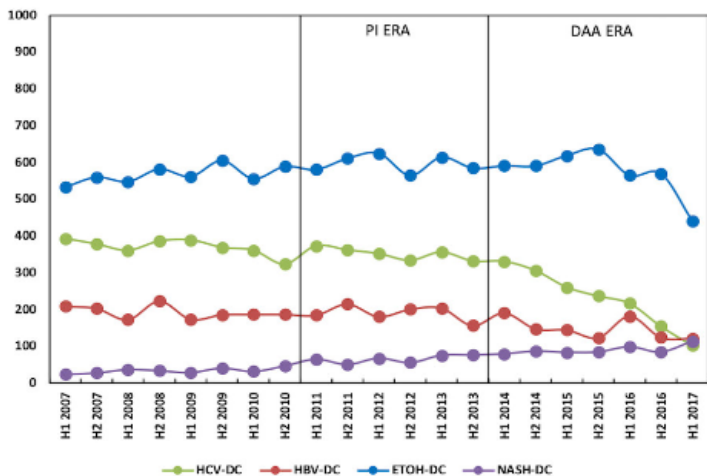
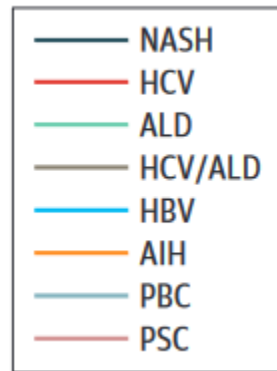
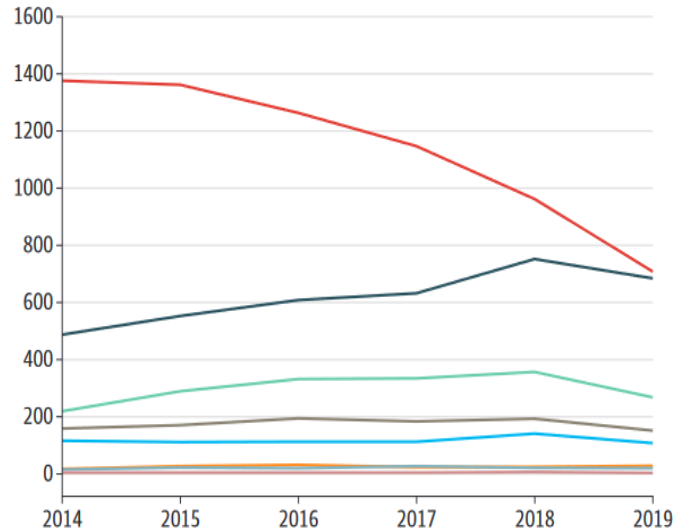
All waitlist registrants



Waitlist registrants without HCC



Waitlist registrants with HCC

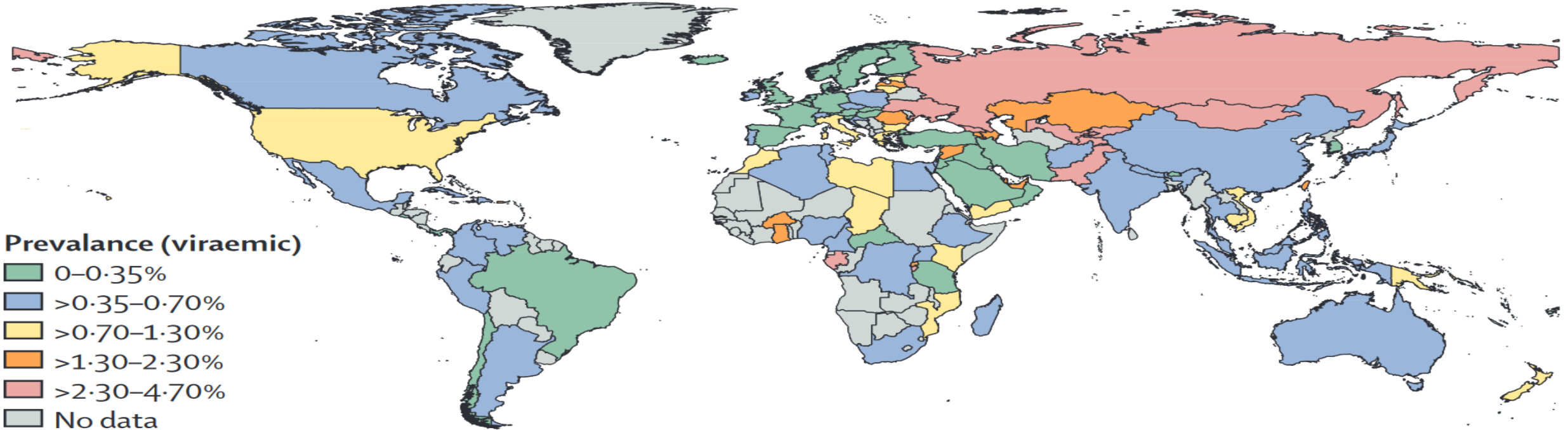


Ευρωπαϊκά
δεδομένα

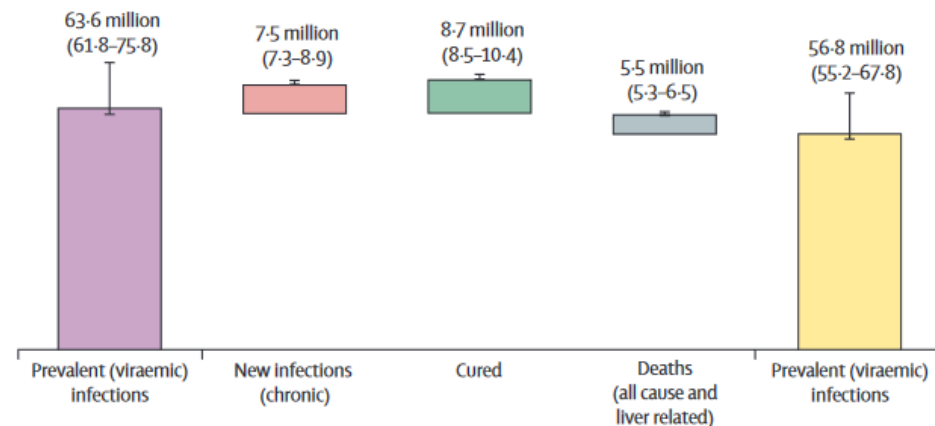
HCV

Επιδημιολογία λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C

Εκτίμηση επιπολασμού για 115 χώρες κατά το 2020



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

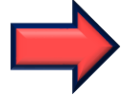


Φυσική πορεία χρόνιας ηπατίτιδας C

Βραδεία εξέλιξη

- ♀
- Νεαρή ηλικία κατά τη λοίμωξη
- Φυσιολογική ALT

Οξεία
ηπατίτιδα



Χρόνια
ηπατίτιδα
75-85%



Κίρρωση
20-30% σε 20
έτη



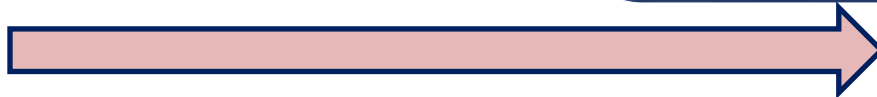
ΗΚΚ
3-5% / έτος



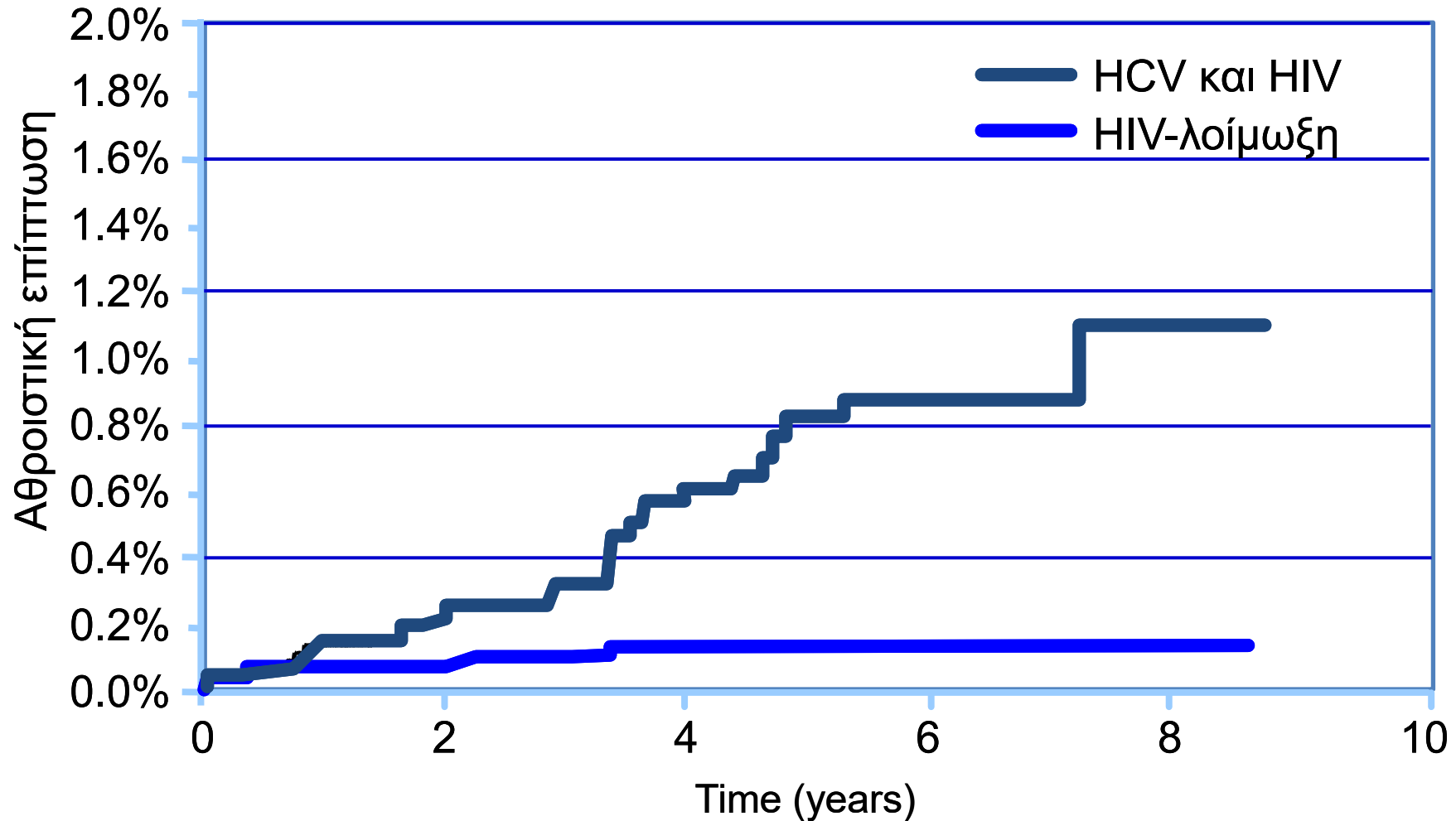
Ρήξη
αντιρρόπησης
3-6% / έτος

Ταχεία εξέλιξη

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



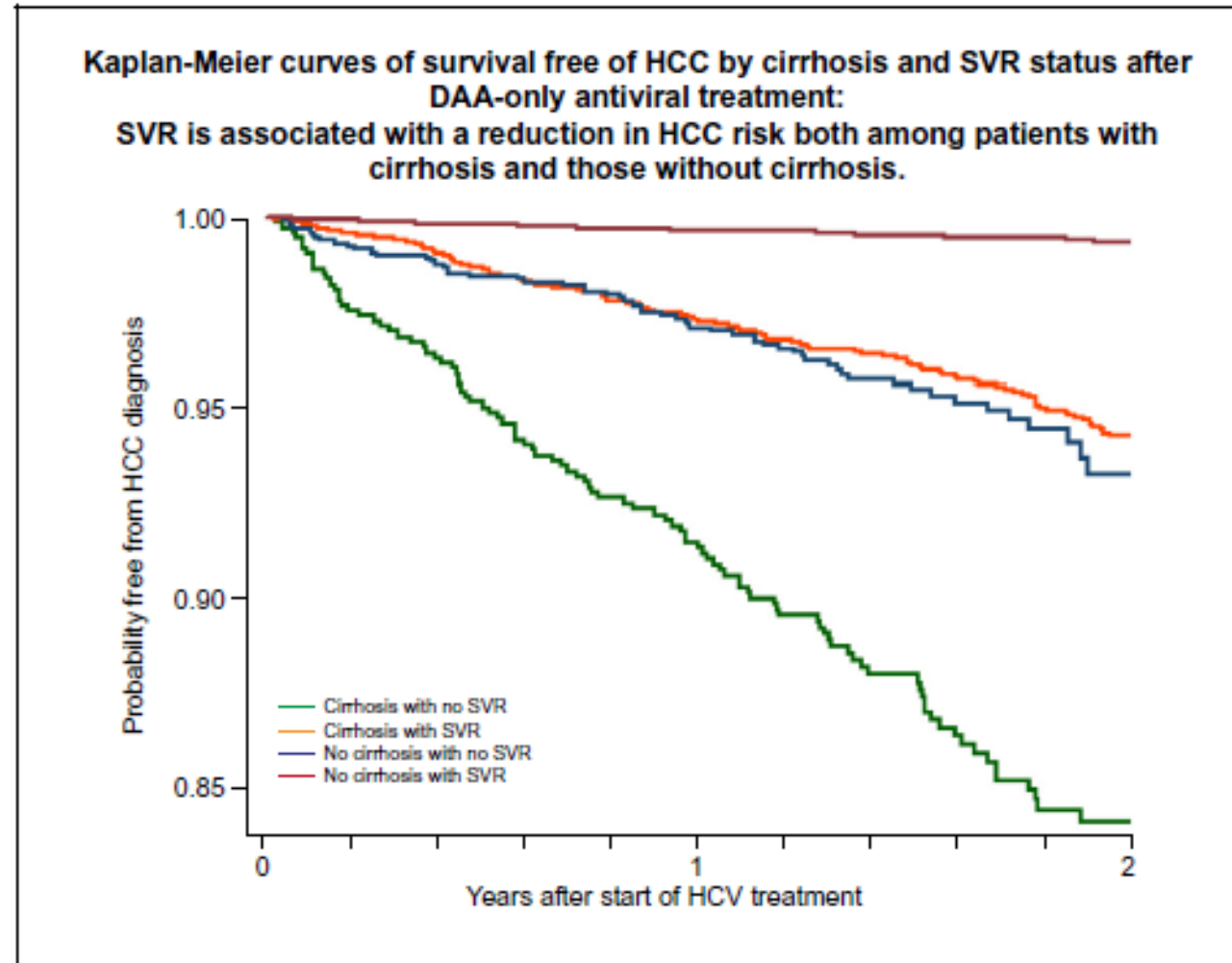
Αύξηση ΗΚΚ σε συλλοίμωξη ΗCV/HIV



ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΗΚΚ ΣΤΗΝ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ (δευτερογενής πρόληψη)

- ΗΚΚ εμφανίζονται μόνο οι κίρρωτικοί ασθενείς (F4) με ΗCV και πολύ λιγότερο 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 ΗΒV λοίμωξης

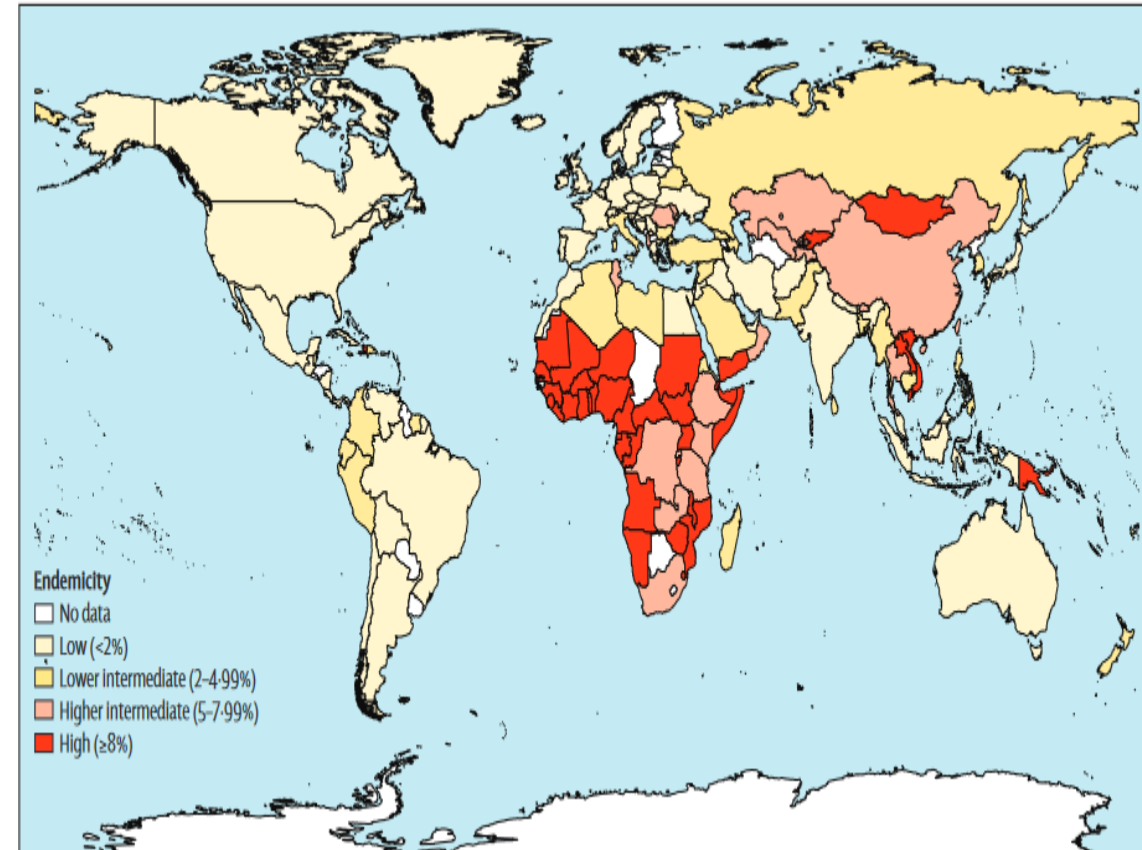
Η ΜΟΝΙΜΗ ΙΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΜΕ ΤΑ ΝΕΑ ΑΝΤΙΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΜΕΙΩΝΕΙ ΤΗΝ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΗΚΚ



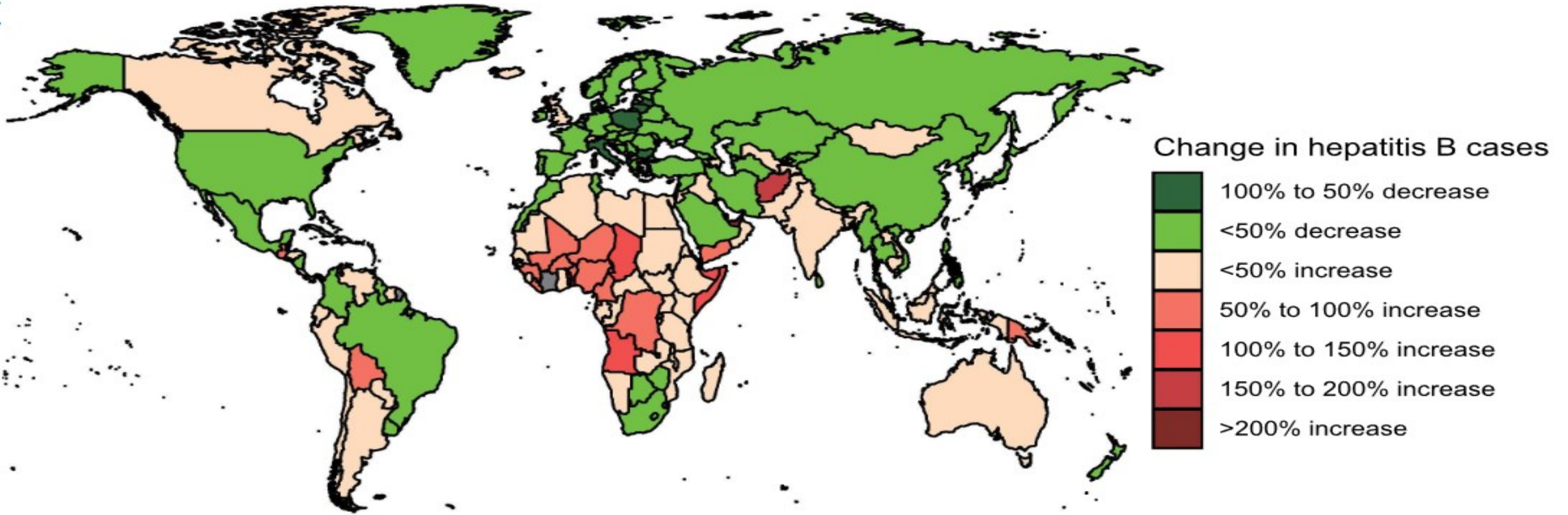
HBV

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%

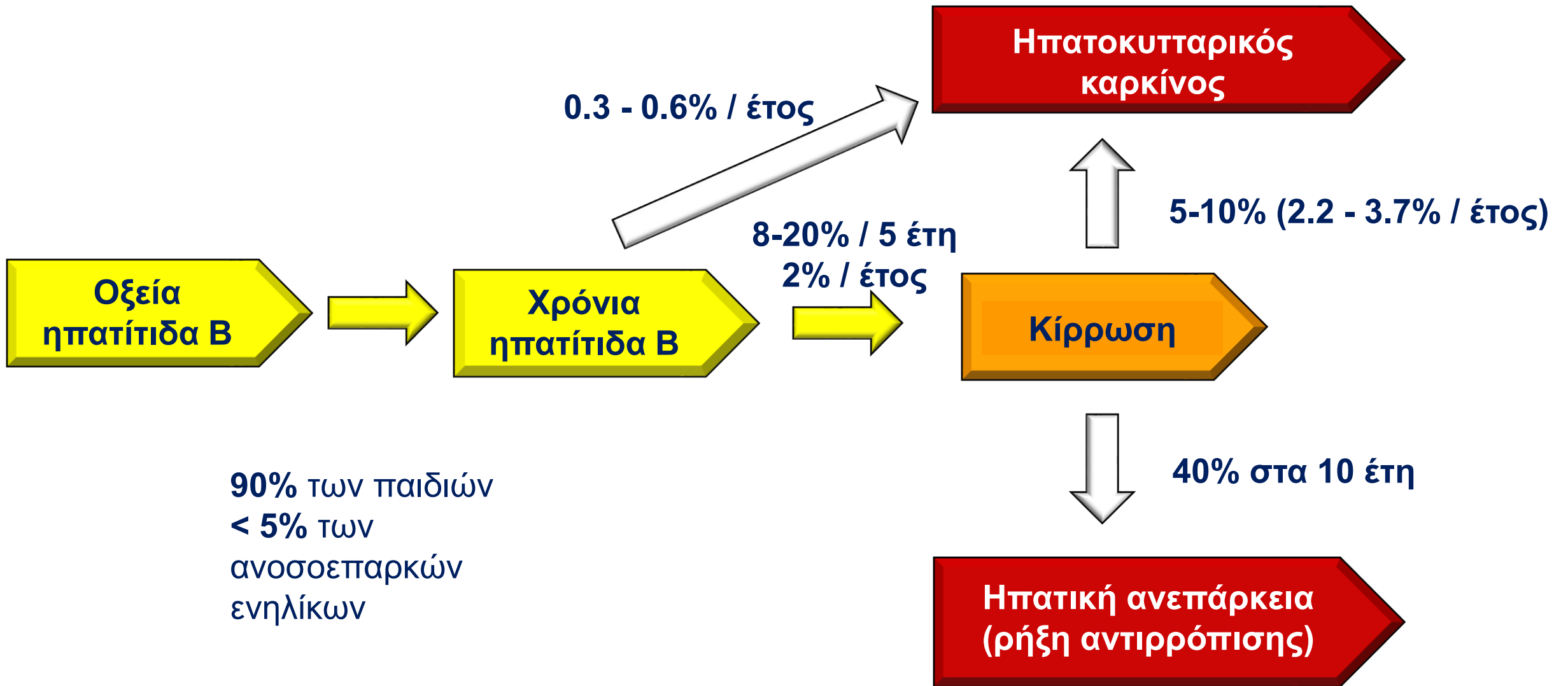
Μείωση της επίπτωσης στα παιδιά < 10 ετών: 16.9% → 4.7%

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

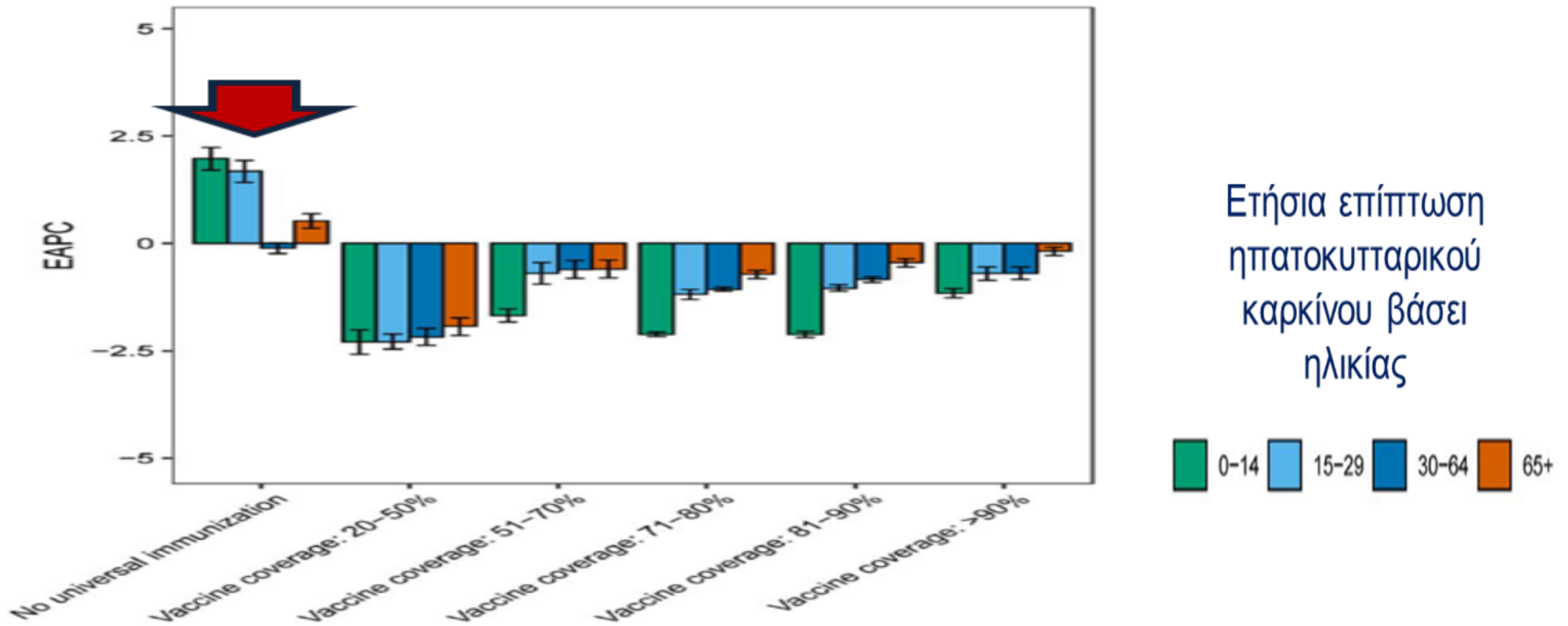
Μείωση διασποράς
στους χρήστες
ενδοφλέβιων
ναρκωτικών



Ασφάλεια
μεταγγίσεων

Εμβολιασμός

Μείωση της επίπτωσης του ΗΚΚ λόγω του εμβολιασμού



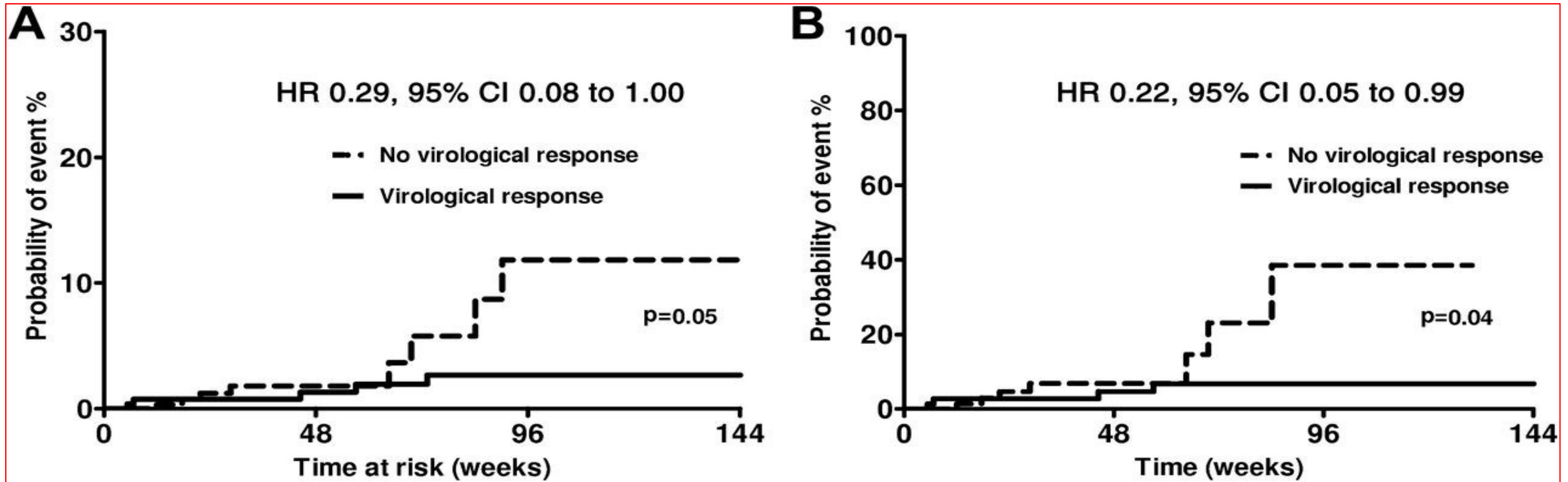
Δημογραφικοί, κοινωνικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη ΗΚΚ σε HBV λοίμωξη

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)**

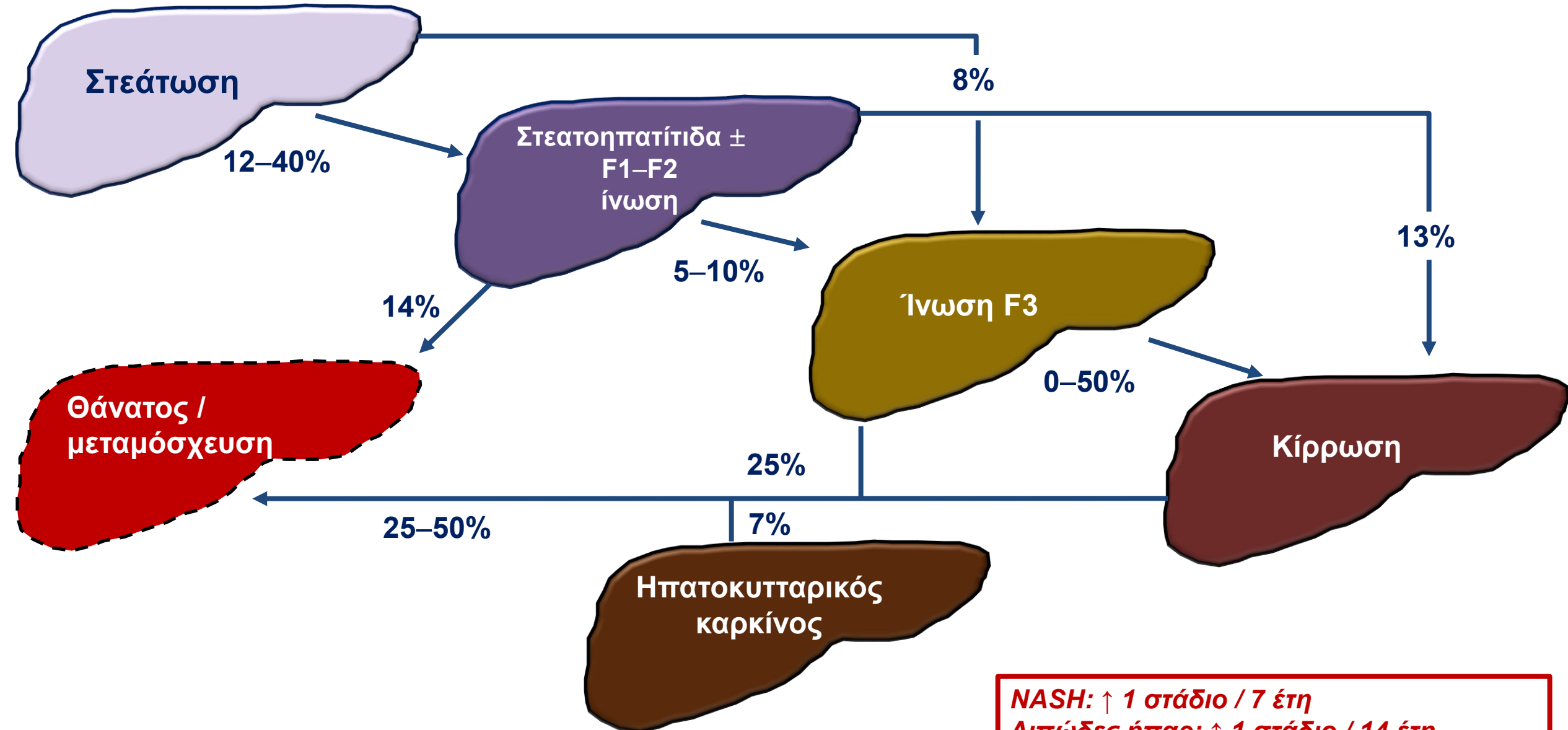
Η ιολογική ανταπόκριση στην εντεκαβίρη συσχετίζεται με χαμηλή πιθανότητα για εξέλιξη της νόσου (A) σε όλους τους ασθενείς (B) σε ασθενείς με κίρρωση



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



NASH: ↑ 1 στάδιο / 7 έτη
Λιπώδες ήπαρ: ↑ 1 στάδιο / 14 έτη

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

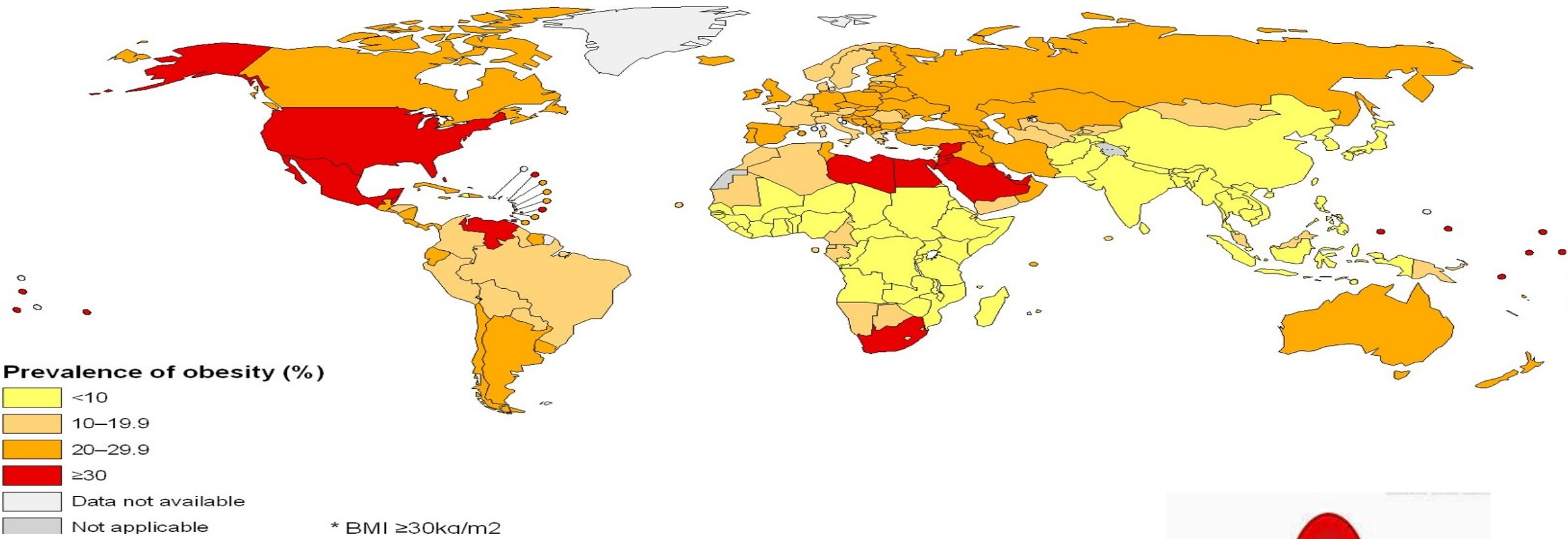
Ή

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:

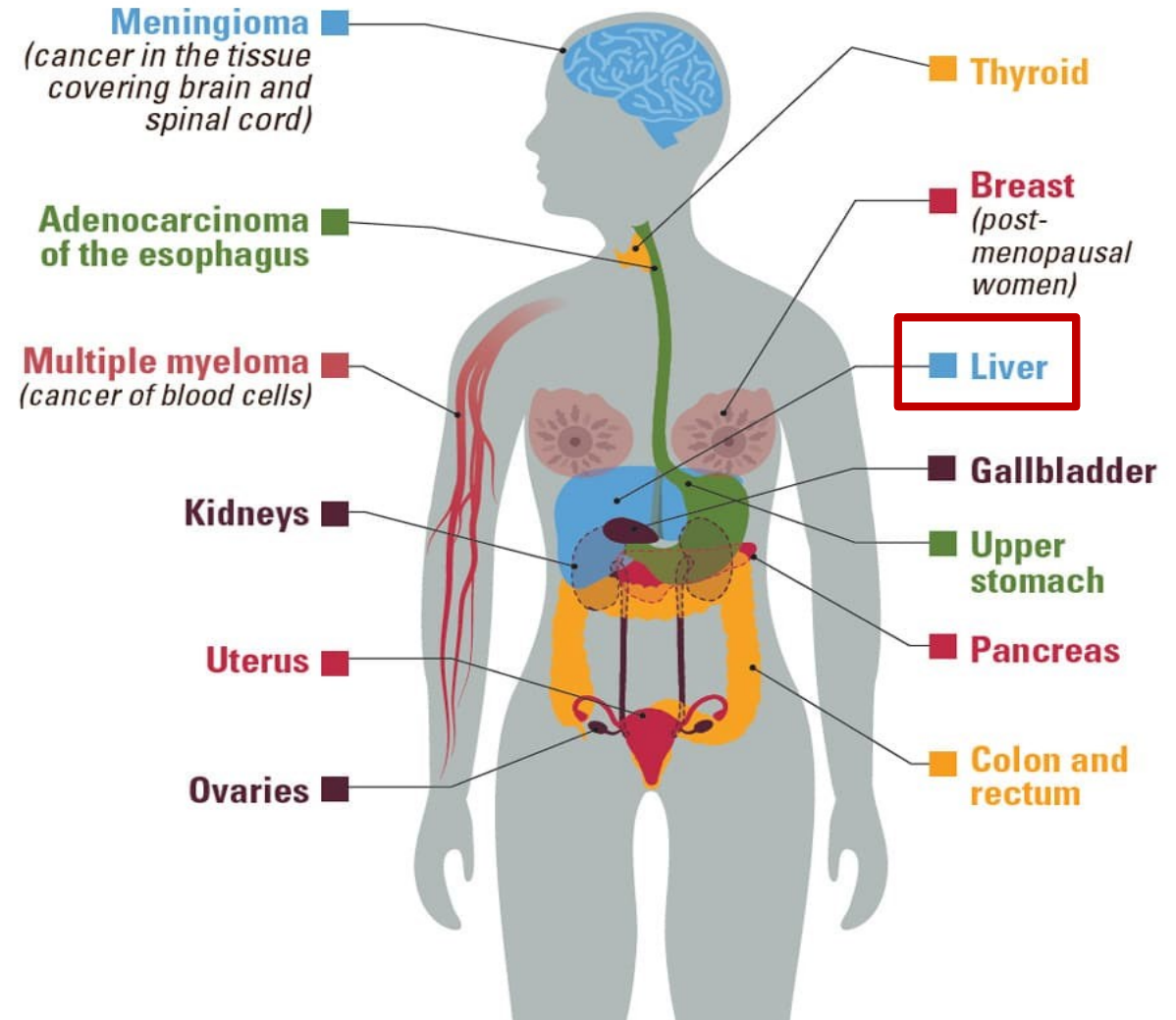
- 1) Χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση
- 2) Αντίσταση στην ινσουλίνη
- 3) Μεταβολή στις ορμόνες του φύλου

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
Hepatocellular 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)

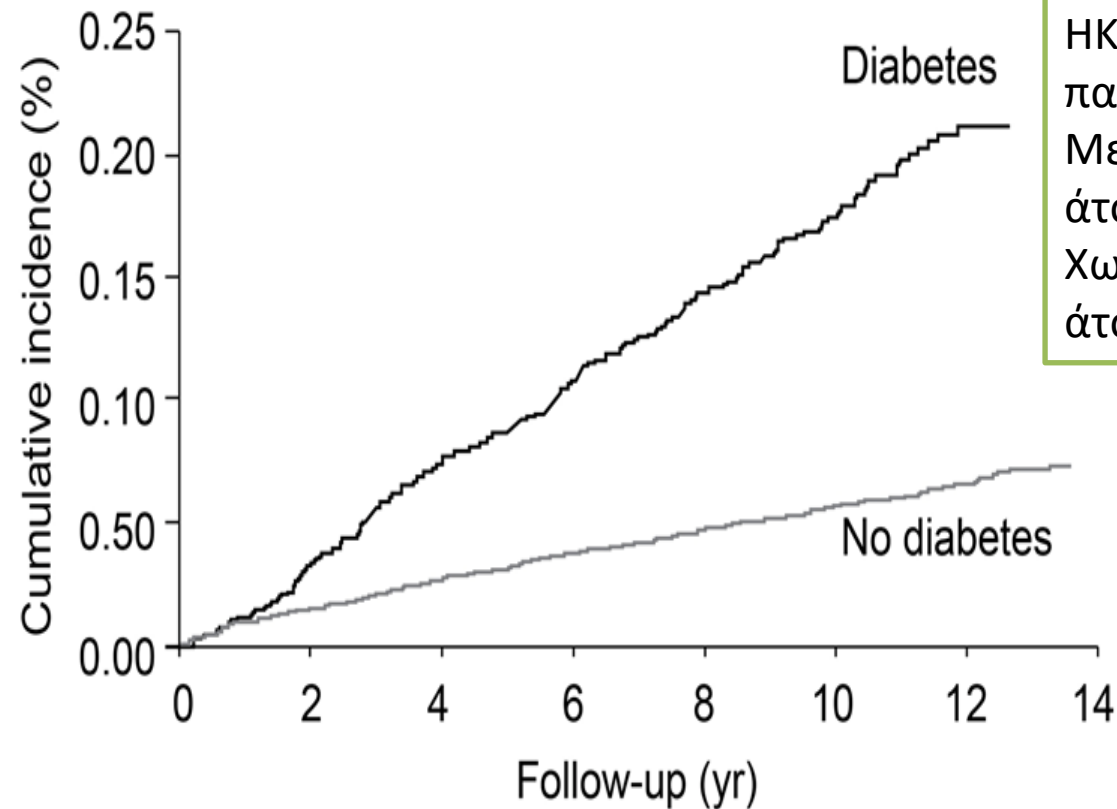
NA = not available.

Πέραν του κινδύνου εμφάνισης κακοήθειας:

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

Η σημασία του σακχαρώδους διαβήτη στο ΗΚΚ

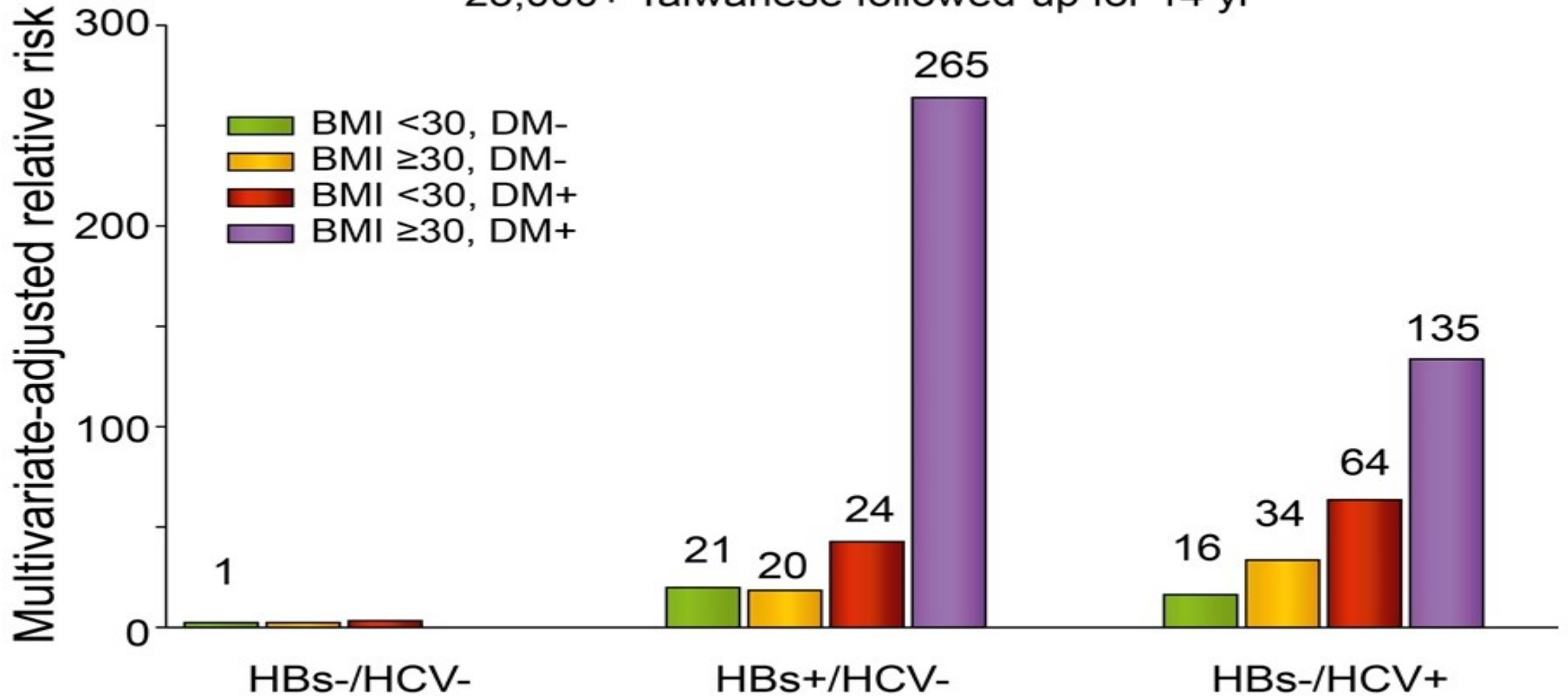
173643 ασθενείς με ΣΔ σε αντιστοιχία με 650.000 ασθενείς χωρίς ΣΔ



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

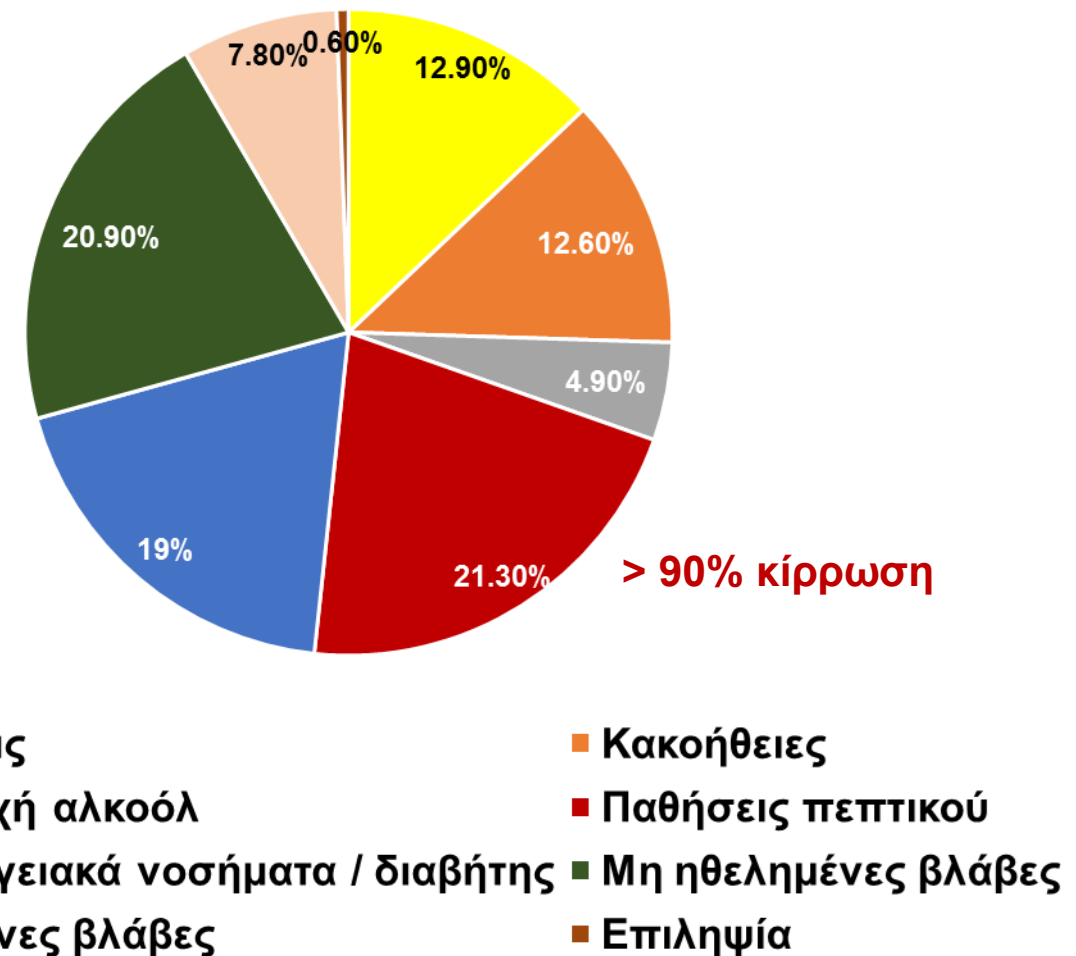


ΑΛΚΟΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΟΥ ΗΠΑΤΟΣ

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:



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 ηπατοκυτταρικού καρκίνου

- **Ασυμπτωματικό**
- **Επεισόδιο ρήξης της αντιρρόπησης**
- **Παρανεοπλασματικά σύνδρομα 20-40%**
 - Υπογλυκαιμία (↑ μεταβολικές ανάγκες του Ca ή σπανιότερα insulin-like growth factor-II)
 - Ερυθροκυττάρωση (έκκριση ερυθροποιητίνης)
 - Υπερασβεστιαϊμία (οστικές μεταστάσεις ή έκκριση parathormone – like πεπτιδίων)
 - Διάρροια (μη πλήρως κατανοητός μηχανισμός. Πιθανώς έκκριση πεπτιδίων με επίδραση στις εκκρίσεις του πεπτικού)
 - Υπερχοληστερολαιμία (αυτόνομη παραγωγή από την κακοήθεια)

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

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	

Τρόπος



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

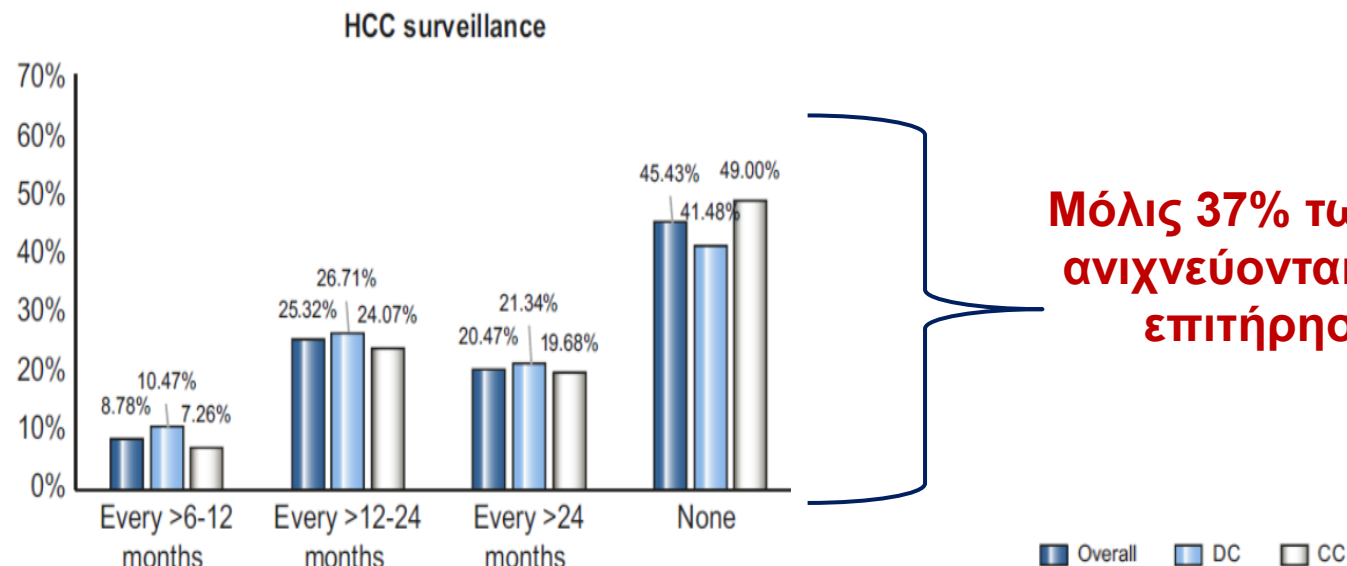
Πρόβλημα 1:

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

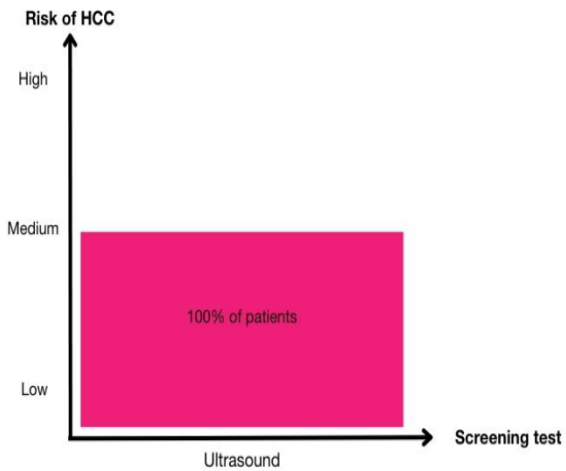
↑ πιθανότητες για ενδεδειγμένη παρακολούθηση:

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

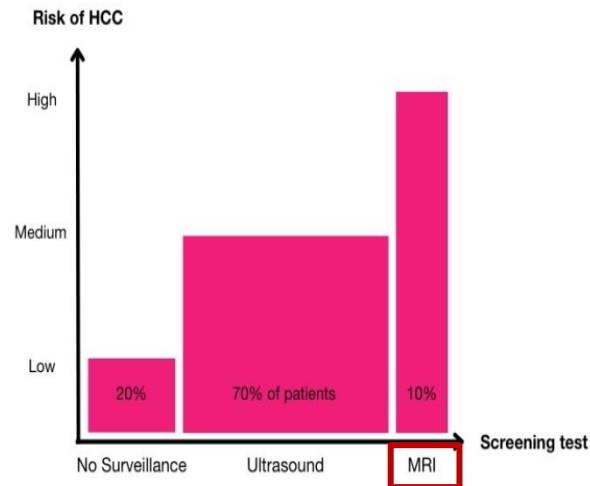
Ποιο είναι το μέλλον στην επιτήρηση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου?

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

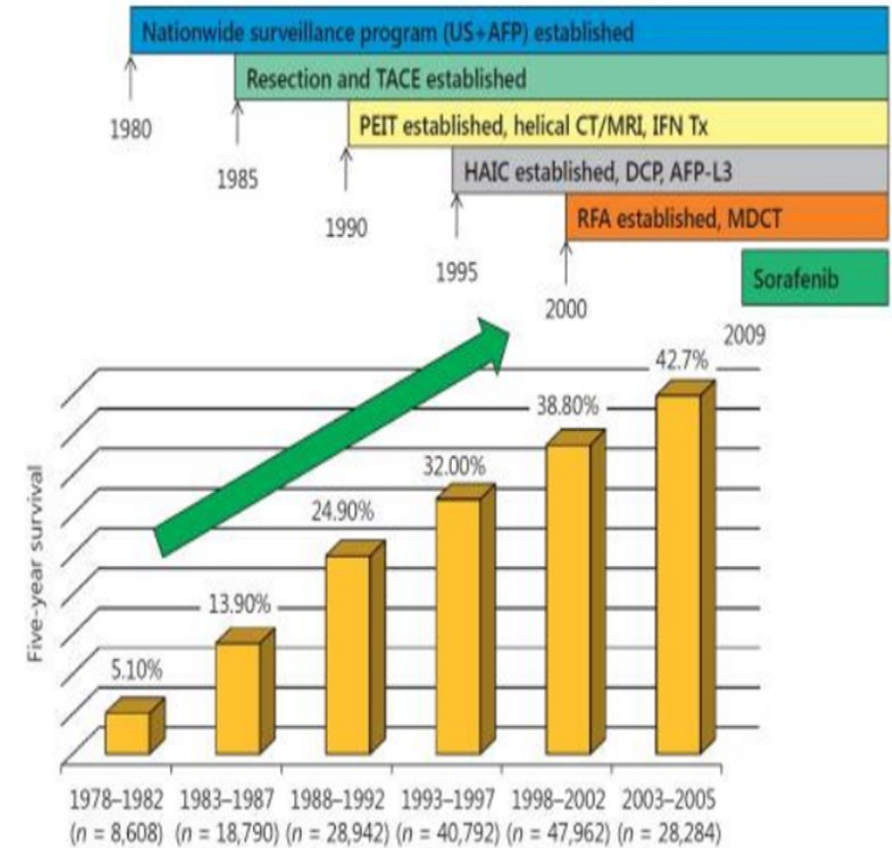
Same surveillance for all



Risk-based surveillance



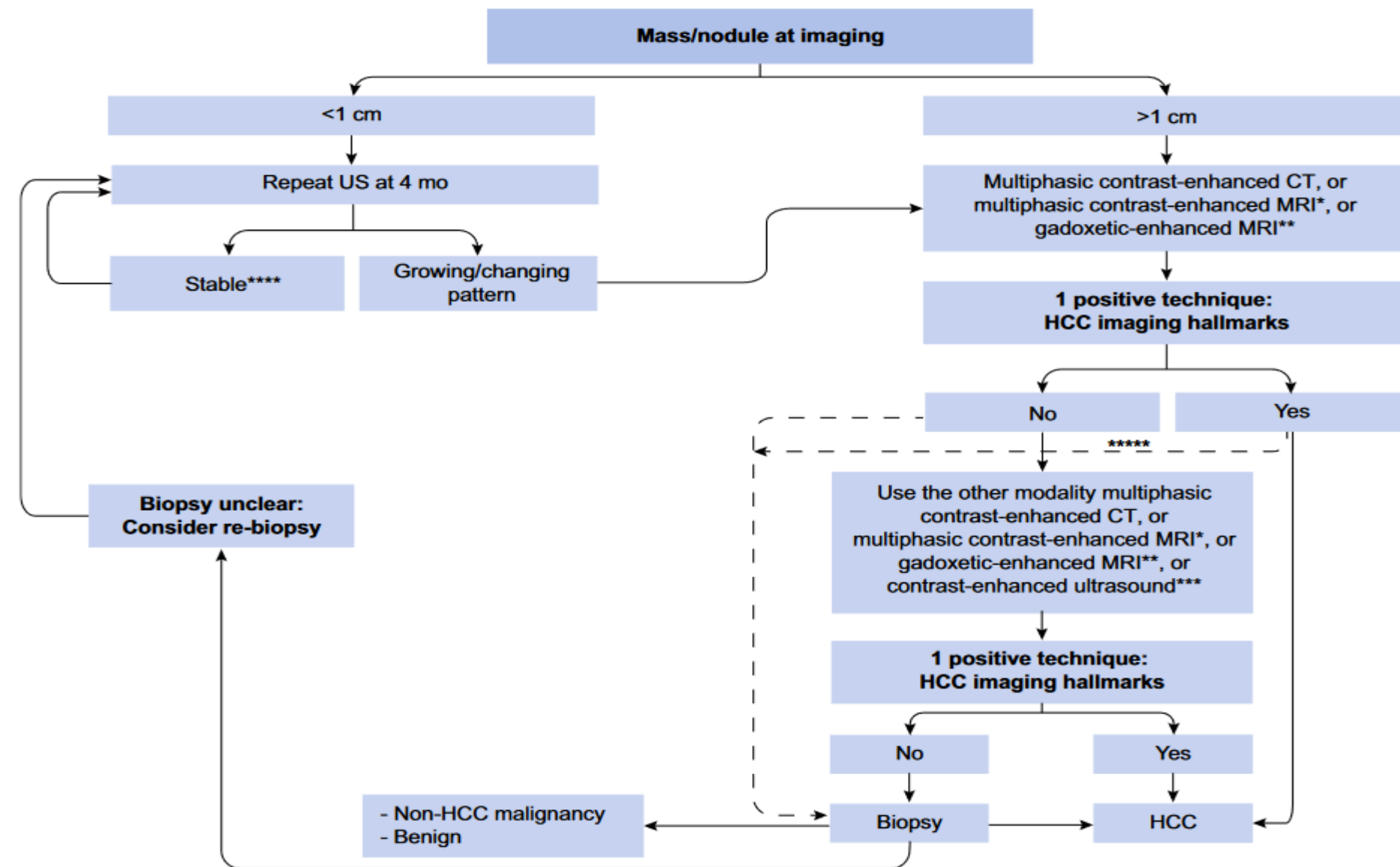
Το παράδειγμα της Ιαπωνίας



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

Σταδιοποίηση νόσου

1. Χαρακτηριστικά κακοήθειας

- Αριθμός ηπατικών εστιών
- Μέγεθος
- Εξωηπατικές εντοπίσεις

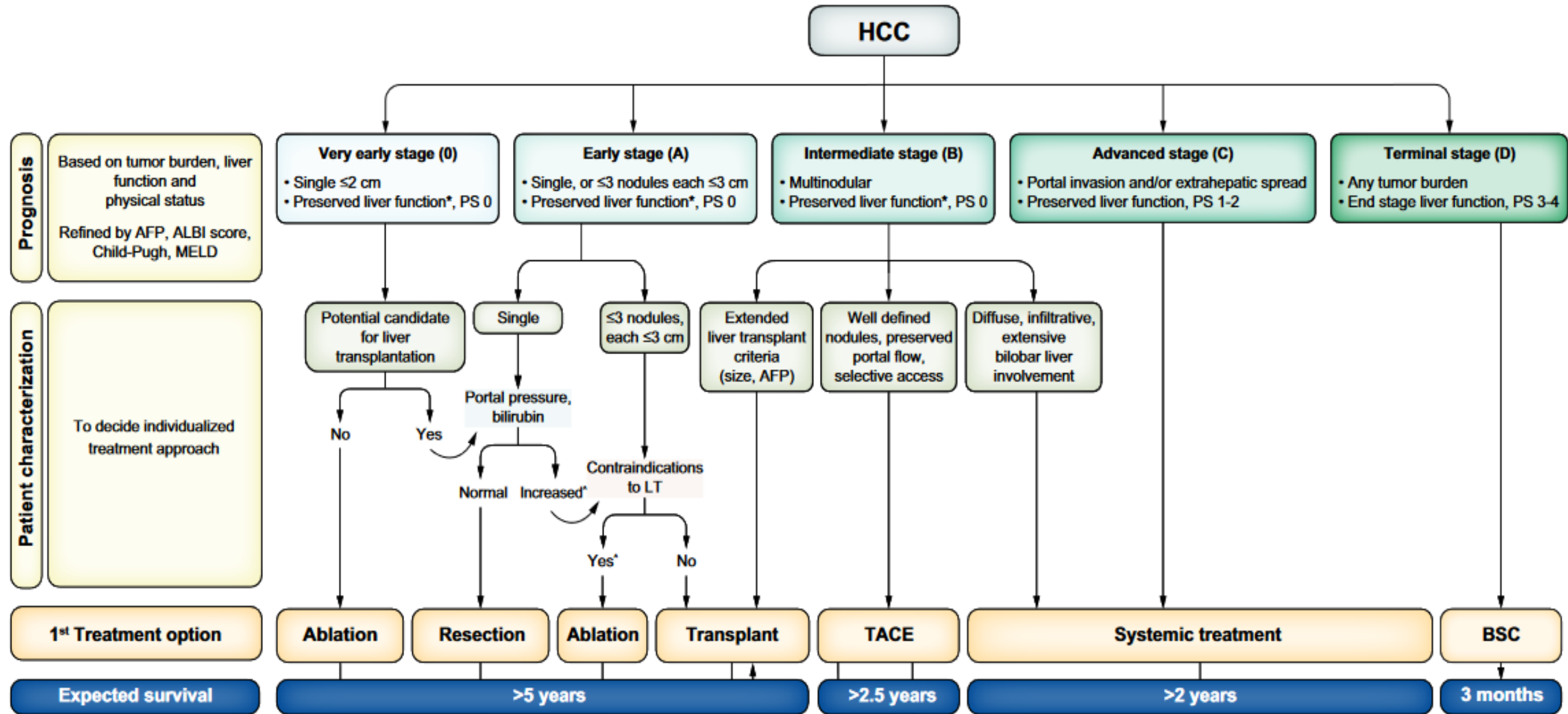
2. Ηπατική λειτουργία

- 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

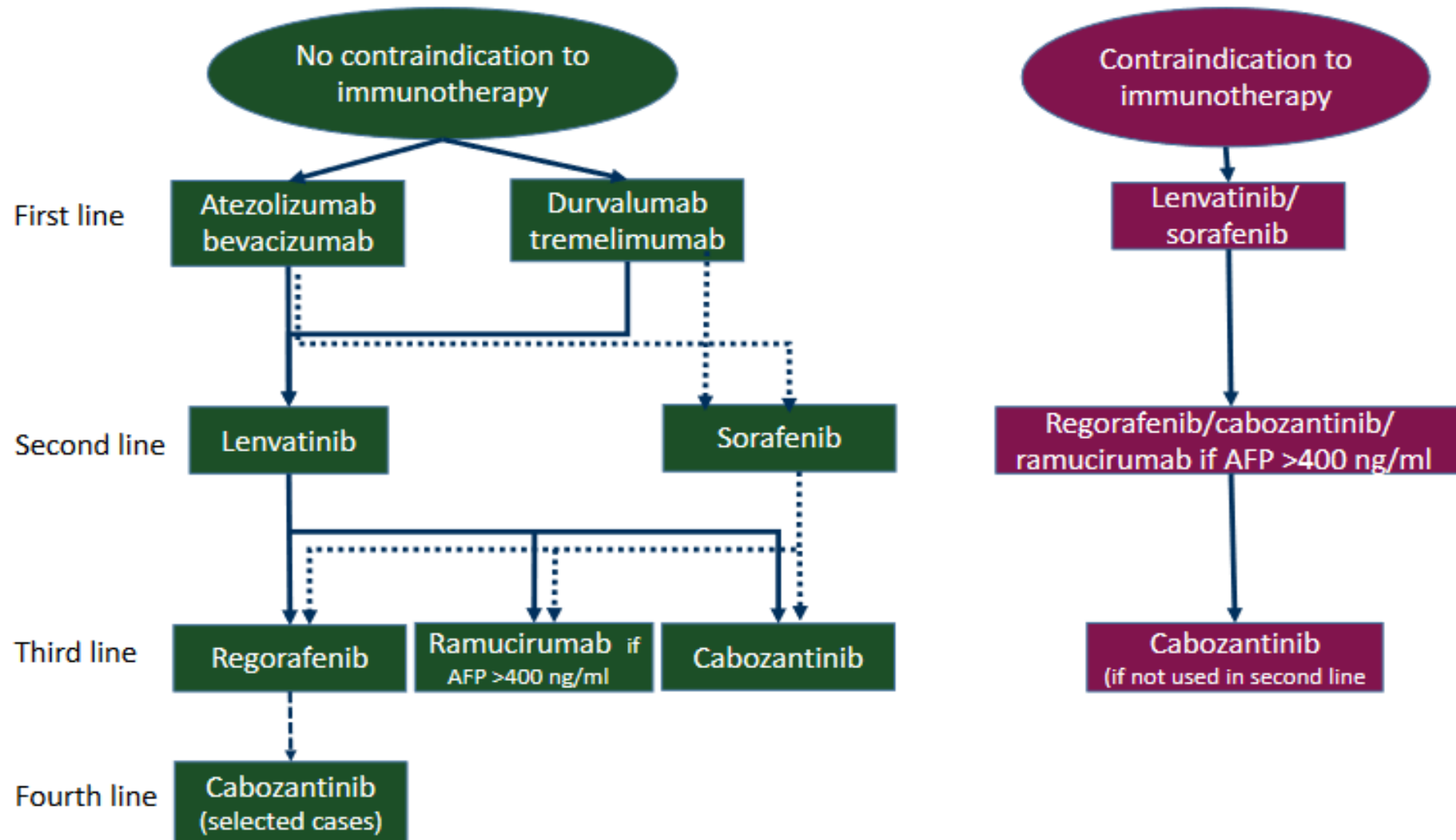
Τοπική

- Καυτηρίαση
- Χημειοεμβολισμός

Συστηματική

- Ανοσοθεραπεία
- Στοχευτικά μόρια

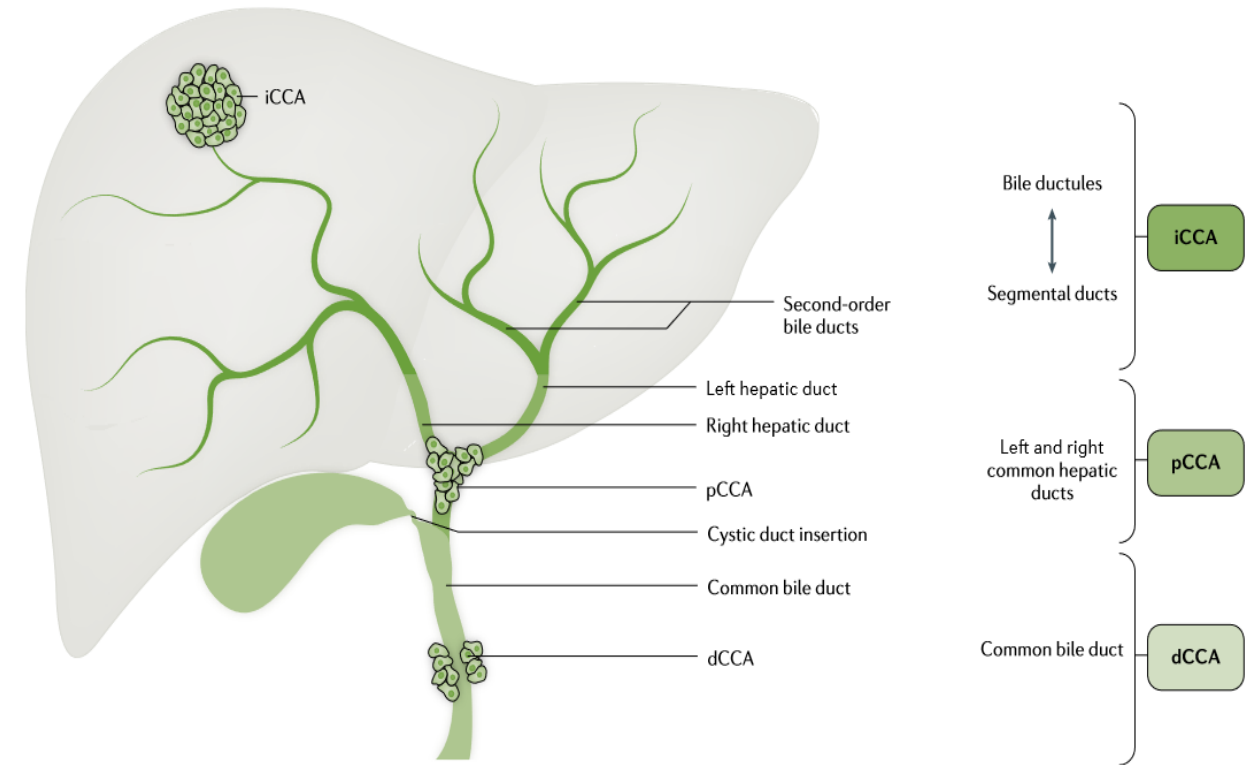
Συστηματική θεραπεία στην προχωρημένη νόσο



ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

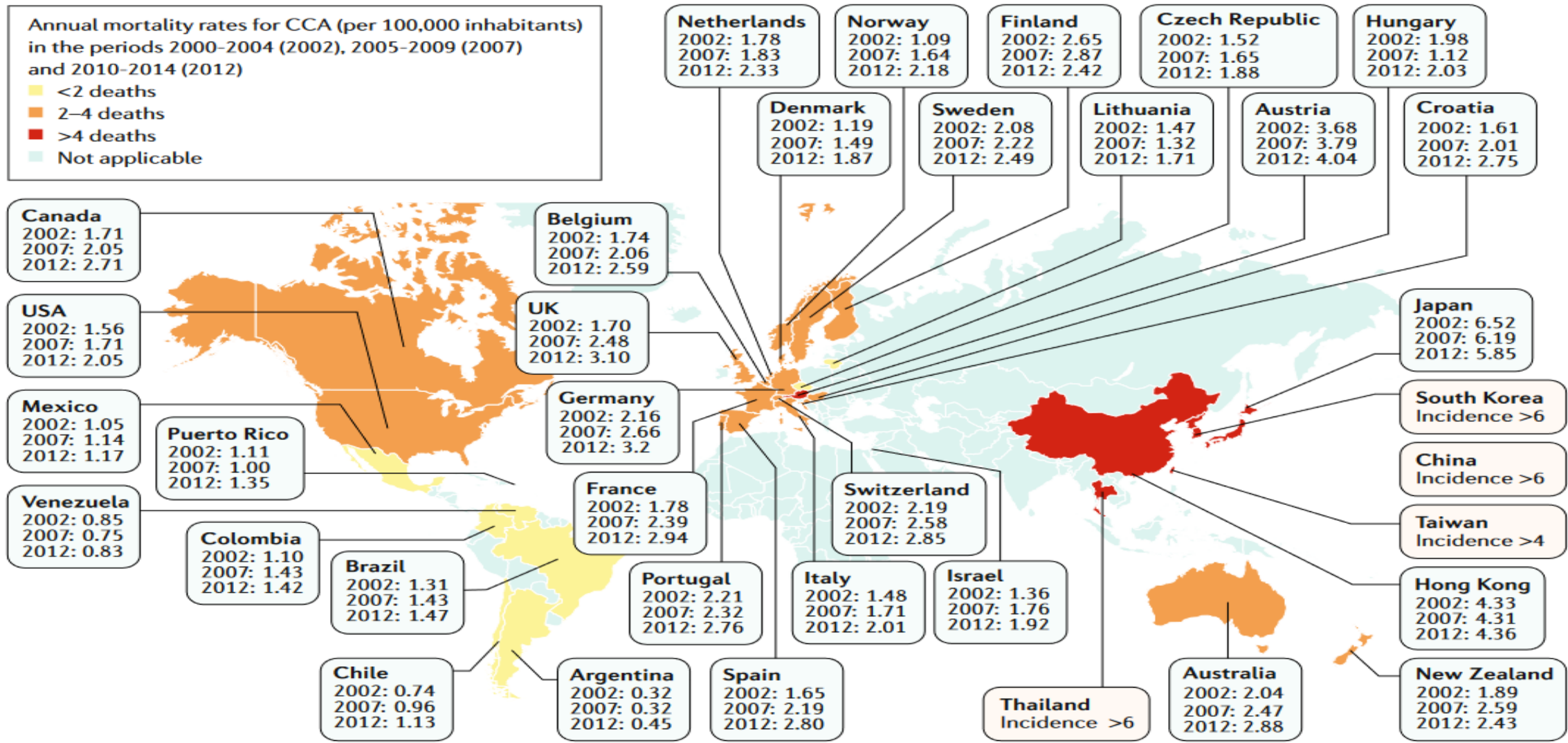
Εισαγωγή

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



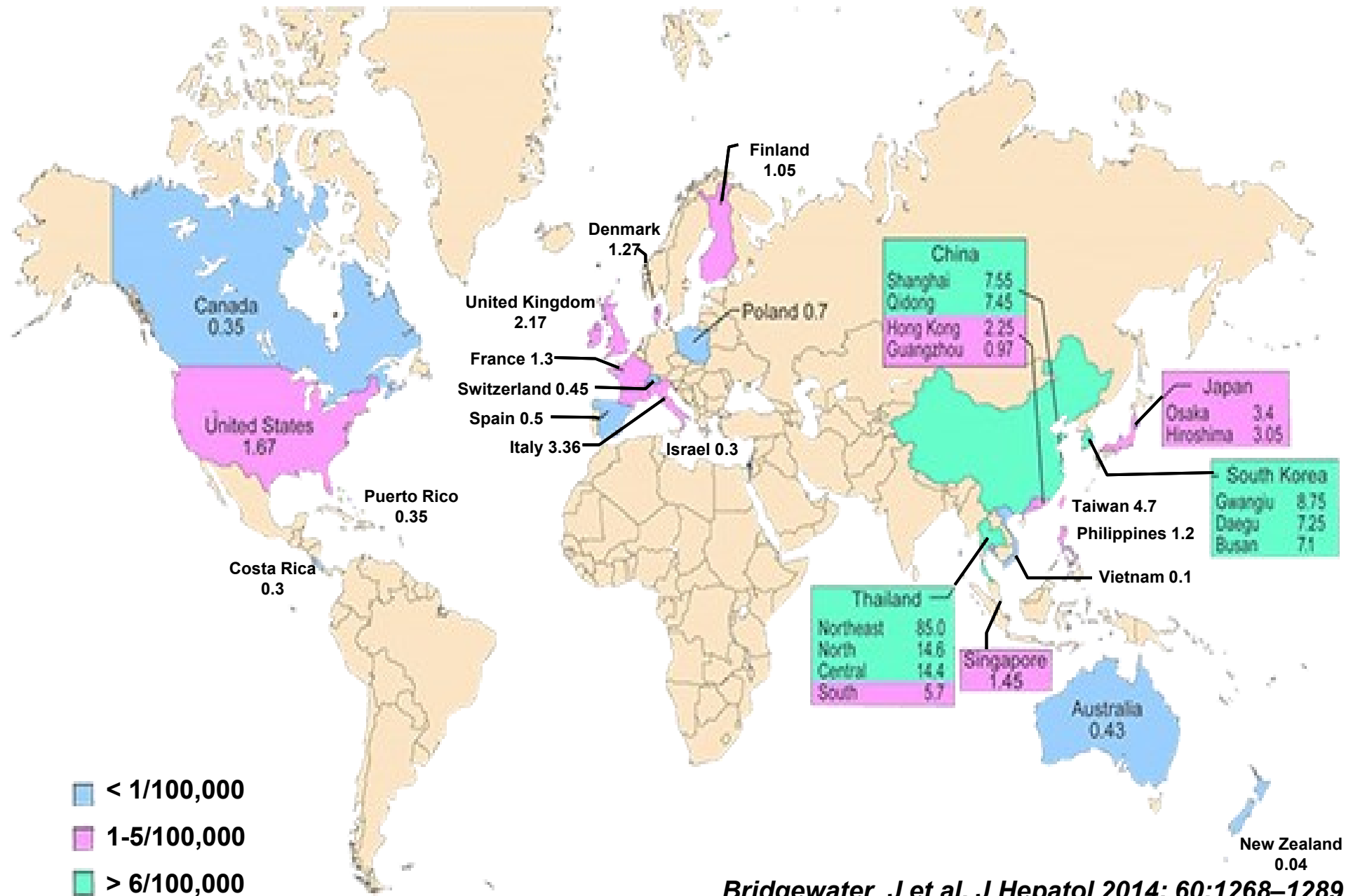
Υψηλότεατη θνητότητα

Επιδημιολογικά δεδομένα: ↑ παγκοσμίως

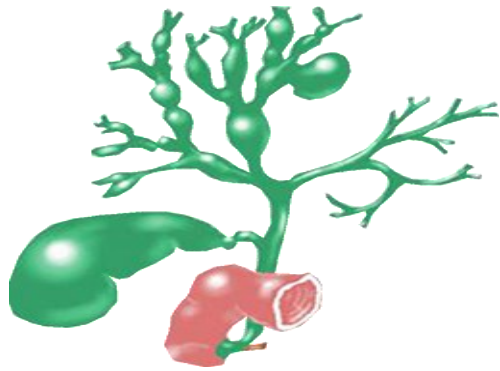


Banales JM et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2020, 17:557-588

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΟΥ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΥα ΠΑΓΚΟΣΜΙΩΣ



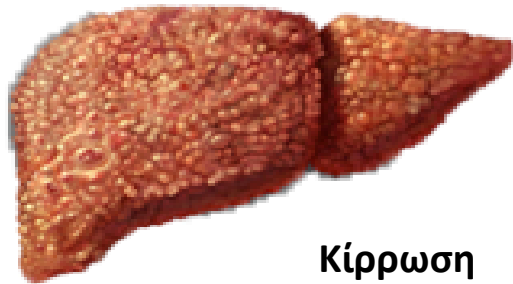
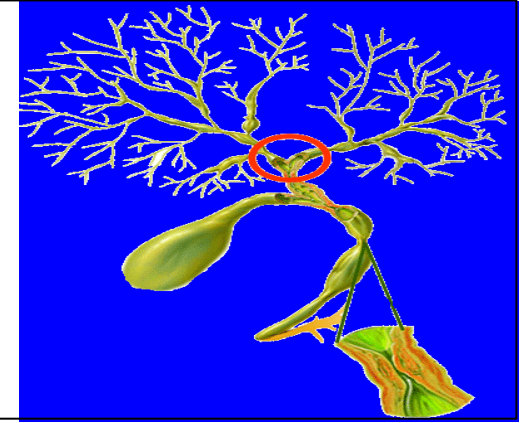
ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (60-70% κανένας παράγοντας!)



Η πολυκυστική νόσος του ήπατος:

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

Πρωτοπαθής Σκληρυντική Χολαγγειίτιδα (Κίνδυνος: 8 - 40%)

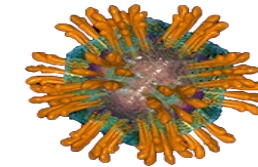


Κίρρωση

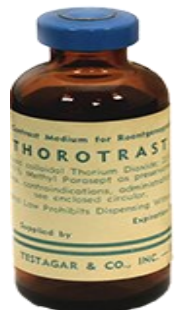
Εξωηπατικές νοσηρότητες / τρόπος ζωής

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

HCV



HBV



Καρκινογόνα χημικά:

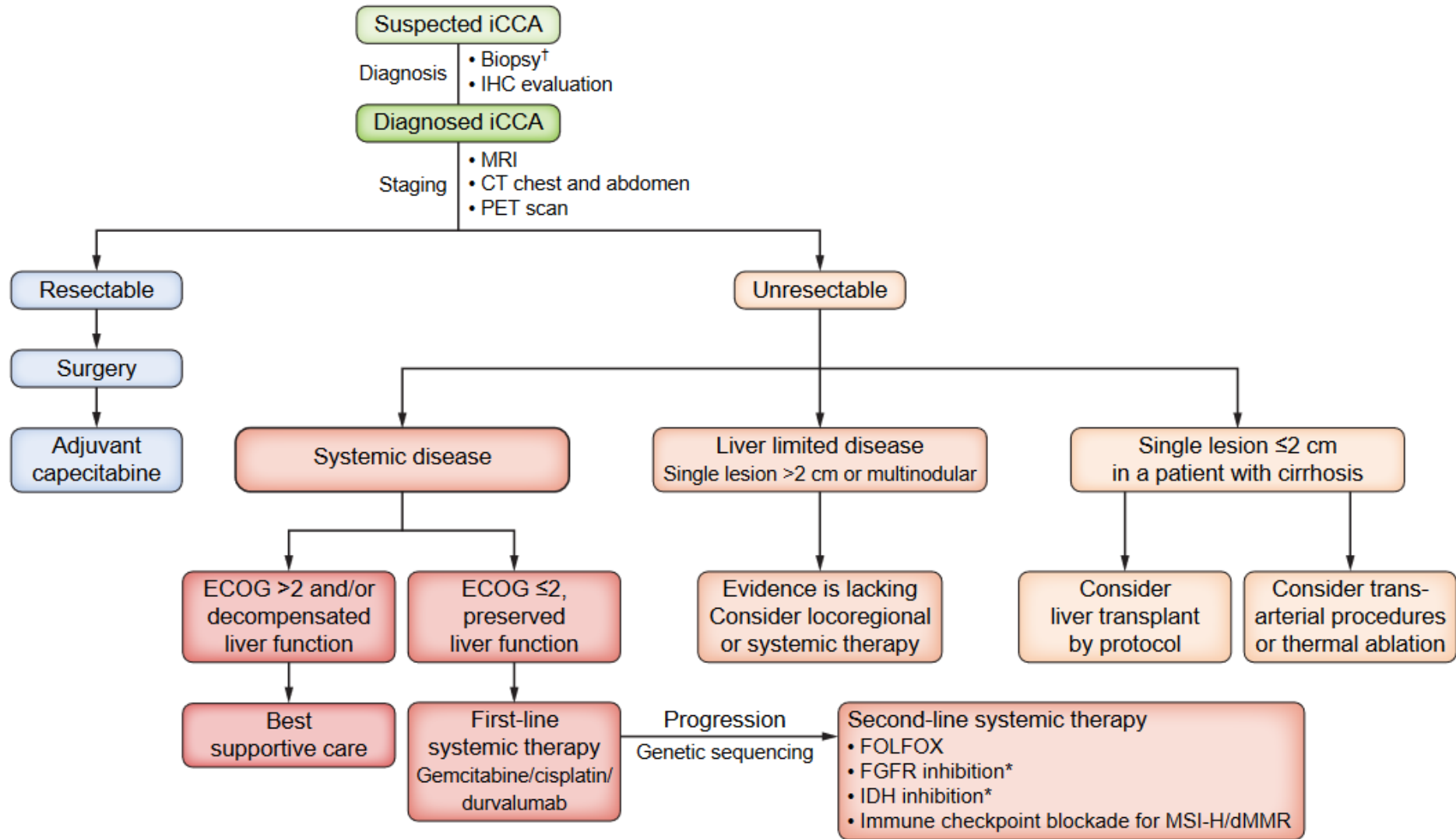
- Thorotrast (κίνδυνος 300 φορές)
- Διοξίνες
- Νιτροσαμίνες
- Αλκοόλ
- Κάπνισμα

Παρασιτώσεις των χολαγγείων

- Clonorchis sinensis
- Opisthorchis viverrini



Διάγνωση και αντιμετώπιση ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος



Ευρωπαϊκά δεδομένα για το χολαγγειοκαρκίνωμα

Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry J Hepatol. 2022 May;76(5):1109-1121.

- Πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης
- 26 Ευρωπαϊκά κέντρα
- 2234 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο χολαγγειοκαρκίνωμα
- 2010-2019

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.

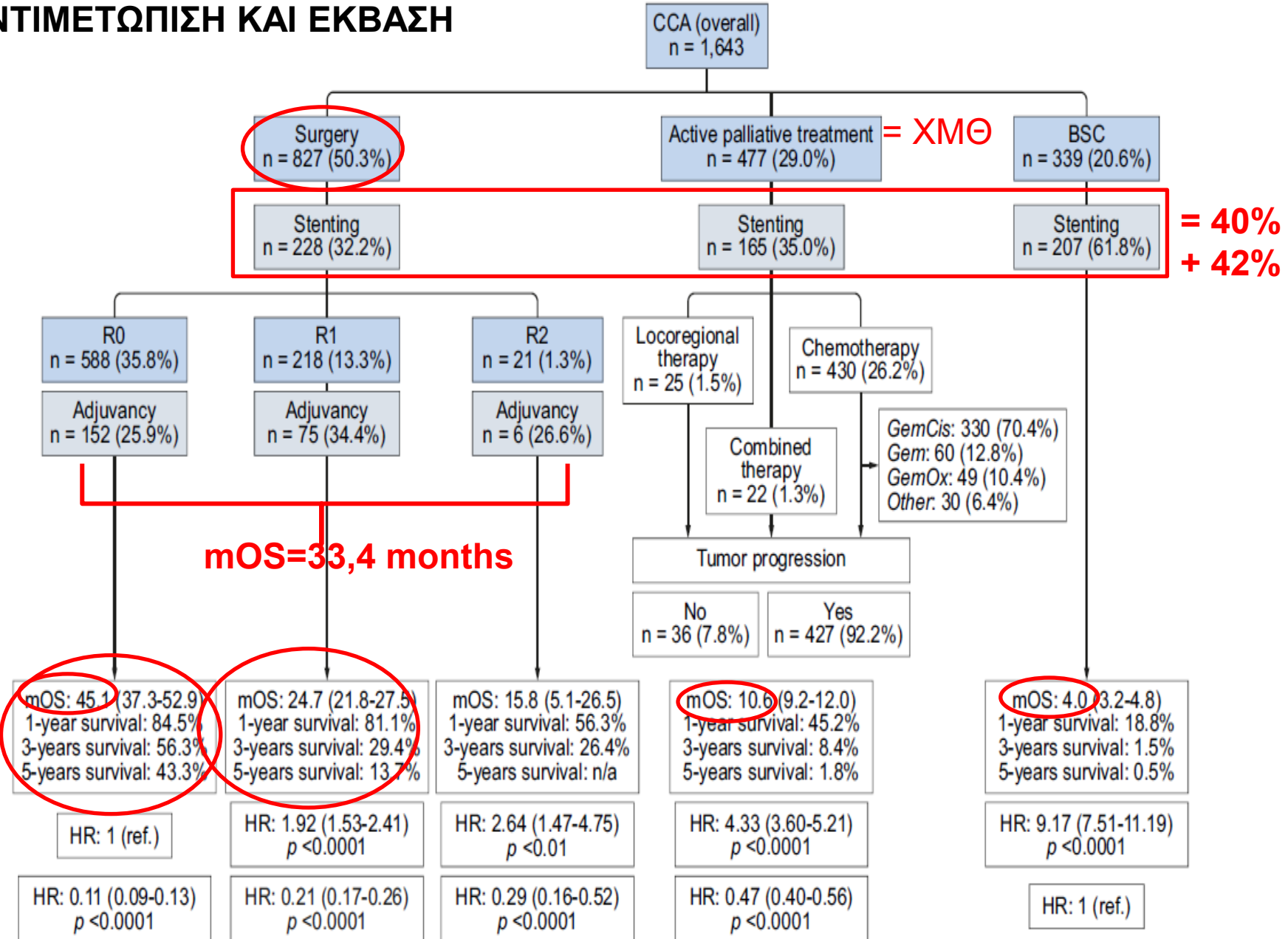
	iCCA	pCCA	dCCA	p value ^a	CCA (overall)
Comorbidities, n (%)					
Obesity [n = 1,973]					
Normal weight (<25)	461 (41.5)	252 (51.1)	172 (46.6)	<0.0001	885 (44.9)
Overweight (≥25)	393 (35.4)	172 (34.9)	140 (37.9)		705 (35.7)
Obese (≥30)	257 (23.1)	69 (14.0)	57 (15.4)		383 (19.4)
Diabetes [n = 1,904]	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%

Κατά τη διάγνωση:

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

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- 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

**«Ασφάλεια εστί το προνοεῖν και προλαμβάνειν.
Το δε προνοεῖν και προλαμβάνειν κρείττον εστί του
θεραπεύειν»**

